

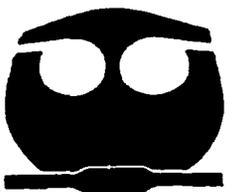


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**"ESTUDIO DE DISOLUCION COMPARATIVA DE FORMAS  
FARMACEUTICAS SOLIDAS DE LIBERACION INMEDIATA  
CONTENIENDO PARACETAMOL".**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
**P R E S E N T A**  
**ITALIA CID BAUTISTA**



**MEXICO, D. F.**

**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Paginación**

**Discontinua**

Agradecimientos.

A mis padres:

Por haber estado en los buenos y malos momentos no nada más es mi estancia en la Universidad, si no a lo largo de toda mi vida; gracias por guiarme en este camino, por apoyarme, por brindarme el cariño necesario para que esto saliera adelante, aunque a algunas veces no concordásemos con las mismas ideas, siempre serán mis padres a quienes amaré y respetaré.

A mi hermano Jorge:

Por caminar de la mano conmigo por este camino, por cuidarme, por ser mi hermano mayor (el único), por darme ánimos, por dejarme compartir tantos momentos bellos de esta vida. Gracias.

A mi amiga Cora:

Mi amiga incondicional, mi casi hermana, que siempre estuve apoyándome en los buenos y malos momentos, que solidificamos nuestra amistad aún cuando ya no compartíamos muchas momentos juntas, y que aunque ya no nos vemos como antes, ambas sabemos que podemos contar una con otra. A ti también...gracias.

Ricardo:

Tú también sabes que no necesito decírtelo, simplemente ambos lo sabemos, y gracias por seguir conservando esta amistad, eres alguien excepcional y ojalá esto dure por mucho tiempo.

A mis amigos:

Nadia, porque aunque nos conocimos al final de la carrera, sé que eres única; Toño, a pesar de todo siempre recibiendo tu apoyo en todos los aspectos; Erick, mi otro gran amigo incondicional estando a mi lado en los buenos y malos momentos; a Wendy, por ser una gran amiga; a las Tánias, a Fanny, a Karyn, a Violeta, a Lupita, a Andy, a César, a quien le debo gran parte de esta tesis y quien también me apoyó en los buenos y malos momentos; a Gastón, que de no haber sido por su presión, no hubiera terminado esta tesis y, finalmente, a Rodolfo, que ha sido la persona hasta el momento que a través de su comprensión y cariño, esto también salió adelante. A todos ustedes...mil gracias.

Al profesor Luis:

Por el apoyo que me brindó en esta tesis y por la paciencia que me tuvo en todo momento. Gracias.

**Jurado asignado:**

**Presidente:** M. en C. Prof. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado

**Vocal:** M. en C. Prof. María del Socorro Alpízar Ramos

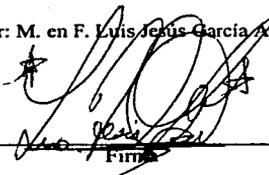
**Secretario:** M. en F. Prof. Luis Jesús García Aguirre

**1er. Suplente** M. en F. Prof. Liz Jannet Medina Reyes

**2º. Suplente** Q.F.B. Prof. Joaquín González Robledo

**Sitio donde se desarrolló el tema:** Laboratorio de Farmacocinética, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

**Asesor:** M. en F. Luis Jesús García Aguirre



---

Firma

**Supervisor Técnico:** M. en F. Liz Jannet Medina Reyes



---

Firma

**Presenta:** Italia Cid Bautista



---

Firma

**INDICE GENERAL**

**Pág.**

**I RESUMEN**

1

**II INTRODUCCION Y OBJETIVO**

2

**III GENERALIDADES**

3

3.1 *Situación actual en México.*

3

3.2 *Importancia de las pruebas de disolución.*

4

3.3 *Clasificación Biofarmacéutica*

4

3.4 *Aspectos generales sobre la disolución y absorción de un principio activo.*

5

3.4.1 *Disolución.*

6

3.4.2 *Factores que afectan la velocidad de disolución.*

6

3.4.2.1 *Influencia del tamaño de las partículas.*

7

3.4.2.2 *Influencia de la solubilidad del principio activo.*

8

3.4.2.3 *Influencia de la ionización del principio activo.*

10

3.5 *Aparatos de disolución.*

10

3.5.1 *Aspectos generales del Aparato 1 (Canastas).*

11

3.5.2 *Aspectos generales del Aparato 2 (Paletas).*

11

3.6 *Parámetros que influyen en la velocidad aparente de disolución.*

12

3.6.1 *Efecto de la agitación del medio de disolución.*

12

3.6.2 *Efecto del pH del medio de disolución.*

12

3.6.3 *Presencia de gases en el medio de disolución.*

12

3.6.4 *Temperatura del medio.*

12

3.6.5 *Toma de muestra y filtración.*

12

3.7 *Validación del método analítico*

13

3.7.1 *Parámetros de validación del sistema.*

13

3.7.2 *Parámetros de validación del método.*

14

3.7.2.1 *Método de estándar adicionado (MOSA).*

14

3.7.2.1.1 *Determinación de errores en un método analítico.*

14

3.7.2.1.1.1 *Errores incorregibles.*

15

3.7.2.1.1.2 *Errores corregibles.*

15

3.7.2.1.1.3 *Determinación de errores sistemáticos.*

16

3.7.2.1.2 *Técnica de estándar adicionado.*

16

3.8 *Monografía del fármaco en estudio (Paracetamol).*

17

**IV PARTE EXPERIMENTAL**

19

4.1 *Equipos, materiales y reactivos.*

19

4.2 *Medicamentos estudiados*

19

4.3 *Pruebas de control de calidad*

20

4.3.1 *Peso promedio*

20

---

4.3.2	<i>Dureza.</i>	20
4.3.3	<i>Friabilidad.</i>	20
4.3.4	<i>Desintegración.</i>	21
4.3.5	<i>Uniformidad de dosis.</i>	21
4.3.6	<i>Valoración.</i>	21
4.4	<i>Preparación de soluciones para la validación del método analítico.</i>	22
4.5	<i>Validación del método analítico</i>	23
4.5.1	<i>Validación del sistema.</i>	23
4.5.2	<i>Validación del método.</i>	24
4.5.3	<i>Técnica de estándar adicionado.</i>	25
4.5.4	<i>Estabilidad de la muestra.</i>	27
4.5.5	<i>Evaluación del filtro.</i>	27
4.6	<i>Estudio de perfil de disolución.</i>	28
4.6.1	<i>Condiciones experimentales de perfil de disolución.</i>	28
4.6.2	<i>Evaluación estadística del factor de similitud.</i>	29
<b>V</b>	<b>RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS</b>	<b>30</b>
5.1	<i>Pruebas de control de calidad.</i>	30
5.1.1	<i>Uniformidad de dosis</i>	30
5.1.1.1	<i>Variación de masa.</i>	30
5.2	<i>Estudio de perfil de disolución.</i>	31
5.2.1	<i>Validación del método analítico.</i>	31
5.2.1.1	<i>Validación del sistema.</i>	31
5.2.1.2	<i>Validación del método.</i>	32
5.2.1.3	<i>Técnica de estándar adicionado.</i>	36
5.2.2	<i>Selectividad.</i>	39
5.2.3	<i>Estabilidad de la muestra.</i>	42
5.2.4	<i>Evaluación del filtro.</i>	42
5.2.5	<i>Evaluación de perfiles de disolución.</i>	43
5.2.6	<i>Factor de similitud.</i>	46
5.2.7	<i>Criterio de aceptación de la prueba de perfil de disolución.</i>	47
<b>VI</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>48</b>
<b>VII</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>49</b>
	<i>Apéndice A</i>	50
	<i>Apéndice B</i>	51

<b>Indice de Figuras</b>	<b>Pág.</b>
1 Fase biofarmacéutica para la absorción de formas farmacéuticas sólidas.	6
2 Estructura del Paracetamol.	17
3 Curva de calibración del sistema para la cuantificación de Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8	32
4 Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el producto G.I.	34
5 Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el producto Portem.	34
6 Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el producto Quitadol.	35
7 Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el producto Tylenol.	35
8 Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el producto Tempra.	35
9 Respuesta lineal del método de estándar adicionado para el producto G.I	37
10 Respuesta lineal del método de estándar adicionado para el producto Portem	37
11 Respuesta lineal del método de estándar adicionado para el producto Quitadol.	38
12 Respuesta lineal del método de estándar adicionado para el producto Tylenol.	38
13 Respuesta lineal del método de estándar adicionado para el producto Tempra.	38
14 Técnica de barrido como una prueba complementaria de selectividad para el producto G.I.	39
15 Técnica de barrido como una prueba complementaria de selectividad para el producto Portem.	40
16 Técnica de barrido como una prueba complementaria de selectividad para el producto Quitadol.	40
17 Técnica de barrido como una prueba complementaria de selectividad para el producto Tylenol.	41
18 Técnica de barrido como una prueba complementaria de selectividad para el producto Tempra.	41
19 Perfil de disolución de los productos G.I-01, Portem-01, Quitadol-01, Tylenol y Tempra.	44
20 Perfil de disolución de los productos G.I-02, Portem-02, Quitadol-02, Tylenol y Tempra.	45
21 Comparación del perfil de disolución de los productos Tylenol y Tempra.	45

<i>Índice de Tablas</i>	<i>Pág.</i>
1 <i>Clasificación biofarmacéutica de los fármacos.</i>	5
2 <i>Productos comerciales de Paracetamol estudiados.</i>	20
3 <i>Curva Patrón para la cuantificación Paracetamol.</i>	24
4. <i>Concentraciones de la curva de calibración del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos en estudio.</i>	24
5. <i>Concentraciones de la curva de calibración de la técnica de estándar adicionado para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos en estudio.</i>	26
6 <i>Filtros evaluados.</i>	28
7 <i>Resultados de las pruebas de control de calidad.</i>	30
8 <i>Variación de masa de los productos en estudio.</i>	30
9 <i>Linealidad del sistema para la cuantificación de Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8.</i>	31
10 <i>Precisión del sistema para la cuantificación de Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8.</i>	31
11 <i>Linealidad del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de las 3 curvas de calibración).</i>	32
12 <i>Repetibilidad del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de las 3 curvas de calibración).</i>	33
13 <i>Exactitud intradía del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de las 3 curvas de calibración).</i>	33
14 <i>Reproducibilidad del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de los 3 días de validación).</i>	33
15 <i>Exactitud interdía del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de los 3 días de validación).</i>	34
16 <i>Linealidad del método de estándar adicionado para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de las 3 curvas de calibración).</i>	36
17 <i>Repetibilidad del método de estándar adicionado para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos</i>	36
18 <i>Exactitud del método de estándar adicionado para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos</i>	37
19 <i>Estabilidad de Paracetamol de una solución estándar</i>	42
20 <i>Resultados obtenidos de la influencia del filtro utilizando una solución conteniendo 40 mcg/ml de Paracetamol.</i>	43
21 <i>Valores promedio del % disuelto a los diferentes tiempos de muestreo de cada uno de los productos en estudio.</i>	44
22 <i>Factor de similitud de los productos en estudio con respecto a los productos de referencia Temptra y Tylenol.</i>	46
23 <i>Criterio de aceptación para muestras unitarias de los productos en estudio.</i>	47

<i>Parámetros de corrección por error constante (E.C) y error proporcional (E.P).</i>	50
<i>Datos de curvas de calibración corregidas empleadas en los perfiles de disolución de los productos en estudio.</i>	50
<i>Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto G.I.-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	51
<i>Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto G.I.-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	51
<i>Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Portem-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	52
<i>Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Portem.-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	52
<i>Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Quitadol-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	53
<i>Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Quitadol-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	53
<i>Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Tylenol.-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	54
<i>Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Tylenol-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	54
<i>Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Tempra-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	55
<i>Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Tempra.-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	55
<i>Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto G.I.-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	56
<i>Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto G.I.-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	56
<i>Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto Portem-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	57
<i>Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto Portem-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	57
<i>Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto Quitadol-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	58
<i>Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto Quitadol-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	58
<i>Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto Tylenol-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	59
<i>Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto Tylenol-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	59
<i>Porcentaje disuelto de Paracetamol, contenido en el producto Tempra-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	60
<i>Porcentaje disuelto de Paracetamol, contenido en el producto Tempra-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.</i>	60

---

## I. RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo la realización de un estudio comparativo de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata conteniendo Paracetamol 500 mg existentes en el mercado nacional. Los productos de prueba seleccionados fueron: un medicamento Genérico Intercambiable (G.I., Laboratorio Hormona), los productos "similares" Portem (Laboratorio Bruluart) y el Quitadol (Laboratorio Biomep, Fundación Best). Como medicamento de referencia se empleó el Tempra, señalado por nuestras autoridades sanitarias y el Tylenol, indicado por la FDA como medicamento innovador.

La determinación que señala la SSA para demostrar la intercambiabilidad para tabletas conteniendo Paracetamol es el perfil de disolución. Para tal caso se requirió de un método analítico previamente validado empleando la técnica del estándar adicionado para determinar los parámetros indicados en la NOM-177-SSA1-1998.

El método analítico utilizado mostró ser lineal, preciso, exacto, selectivo y estable. El filtro seleccionado fue el que presentó una adsorción del principio activo menor a 1.0% por lo que el método se consideró adecuado para llevar a cabo los estudios de perfil de disolución de los diferentes productos.

La evaluación de los perfiles de disolución se realizó para dos lotes diferentes de cada producto y, de los productos de prueba, sólo el producto G.I. fue el que presentó intercambiabilidad con el producto Tempra (el cual es el señalado por nuestras autoridades sanitarias como medicamento de referencia) más no así con el Tylenol. Por otra parte, ni el Quitadol ni el Portem presentaron similitud con el Tempra, sin embargo, un lote de estos dos productos sí presentaron similitud con el Tylenol, que aún siendo este último indicado por la FDA como medicamento de innovador, se encuentra a la venta en nuestro país.

Lo anterior pone de manifiesto, por un lado, la necesidad de establecer un mecanismo de control de calidad por parte de las autoridades sanitarias sobre los medicamentos que están a la venta en nuestro país y, por el otro lado, en función de qué se selecciona al medicamento de referencia sobre todo cuando se tienen varias opciones con características de disolución diferentes, ya que, al final, la población mexicana resulta ser la más afectada por consumir medicamentos aparentemente a un bajo costo y fácil acceso pero que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes. En adición a esto, es necesario que los laboratorios que manufacturan dichos medicamentos cumplan de manera estricta las Buenas Prácticas de Fabricación.

## II. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

En el mercado nacional, además de los productos considerados de marca podemos encontrar medicamentos Genéricos Intercambiables (identificados como G.I.) que se definen como "la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de haber cumplido con las pruebas reglamentarias, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su Denominación Genérica".<sup>1</sup> De la misma manera, se encuentran a la venta medicamentos bajo el rubro de "similares" que aún cuando contienen la cantidad y principio activo señalado en el marbete, éstos no cuentan con los estudios que garanticen su desempeño posterior al administrarse en un individuo.

Actualmente, el mercado de los medicamentos genéricos exige un mayor control sobre éstos por parte de la Secretaría de Salud (SSA), ya que han salido a la venta infinidad de productos similares que cumplen con las pruebas farmacopéicas de Control de Calidad pero que no han demostrado su intercambiabilidad con respecto al producto de referencia.

En este sentido, ha sido publicada la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 7 de mayo de 1999 que "establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen sus pruebas".<sup>1</sup> Estas pruebas que se señalan en la Norma se realizan dependiendo de la naturaleza, solubilidad y permeabilidad del principio activo. Estas son:

- Perfil de disolución
- Bioequivalencia.

La población mexicana que consume estos medicamentos es la más afectada cuando no se cumplen con estas pruebas. Es por esta razón que en el presente estudio se evalúan diferentes productos existentes en el mercado nacional conteniendo Paracetamol 500 mg (tabletas).

Otra de las razones por las que se eligieron estos productos es que el Paracetamol es un fármaco analgésico y antipirético de primera elección en nuestro país para el tratamiento de dichos padecimientos.<sup>2</sup>

Con base en lo anterior, el objetivo general del presente estudio es:

Realizar un estudio comparativo de productos farmacéuticos de liberación inmediata conteniendo Paracetamol, 500 mg, existentes en el mercado nacional mediante la prueba de perfil de disolución de acuerdo a lo señalado en dicha norma.

Los objetivos particulares son:

- Validar un método analítico para la determinación de Paracetamol de los productos bajo estudio mediante la técnica de estándar adicionado.
- Evaluar la calidad de los productos mediante pruebas farmacopéicas.
- Evaluar los perfiles de disolución.

### III. GENERALIDADES

#### 3.1 Situación actual en México.

La regulación mexicana vigente requiere, en la documentación para el registro de los medicamentos, los estudios correspondientes para demostrar la seguridad del producto y su eficacia en los estudios clínicos correspondientes, así como las pruebas del tipo físico y químico descritos en la Farmacopea; sin embargo, en cuanto a la demostración de la eficacia de tipo biofarmacéutico no existen requerimientos de perfiles de disolución y/o bioequivalencia. Esto implica que depende de las compañías el realizar o no aquellas pruebas e incorporarlas o no en el paquete de registro.<sup>3</sup>

Con el objetivo de demostrar eficacia comparable a un producto de referencia, sin la necesidad de realizar estudios clínicos adicionales, la Secretaría de Salud inició en 1998 un esfuerzo para armonizar el concepto de medicamentos genéricos con el resto del mundo a la vez de introducir la idea de intercambiabilidad. Para esto, se creó la Norma de Emergencia (Norma de Emergencia 003, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas) que después se convirtió en 1999 en la NOM-177-SSA1-1998.

El concepto de Medicamentos Genéricos y Medicamentos Genéricos Intercambiables se introdujo en esta Norma de Emergencia y, junto con estos dos conceptos, se introdujo también el de "medicamentos similares". No existe una definición oficial para este grupo de medicamentos, sin embargo, de toda la propaganda disponible, podría interpretarse que este término se aplica a los medicamentos que actualmente se encuentran registrados en la Secretaría de Salud y que no han sido autorizados como Medicamentos Genéricos Intercambiables.

Hay que recordar que la aparición de los medicamentos Genéricos Intercambiables es una estrategia por parte del gobierno para reducir los costos de salud en nuestro país, pero eso no justifica el hecho de que tales productos (que siempre han existido) no presenten las pruebas indicadas por las autoridades.

Finalmente, junto con la NOM-177-SSA1-1998, ha sido publicado un acuerdo en el Diario Oficial de la Federación el 19 de marzo de 1998 en donde se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que hay que aplicárseles.<sup>4</sup> En dicho acuerdo, para documentar la intercambiabilidad, los medicamentos fueron clasificados como A, B y C, donde:

- A: requieren únicamente las buenas prácticas de fabricación
- B: requieren de una prueba de disolución
- C: requieren de un estudio de bioequivalencia

Al revisar esta clasificación, encontramos que el Paracetamol se encuentra dentro de la categoría B, por lo cual, todos los medicamentos de prueba conteniendo Paracetamol como único principio activo y para los que se desee demostrar su intercambiabilidad con el medicamento de referencia, se les debe aplicar la prueba de perfil de disolución.

### 3.2 Importancia de las pruebas de disolución.

Es mediante la prueba de perfil de disolución que se puede garantizar que un principio activo contenido en una forma farmacéutica sólida oral va a ser liberado y disuelto para posteriormente ser absorbido en el tracto gastrointestinal y así alcanzar los niveles plasmáticos deseados para ejercer un efecto terapéutico, siempre y cuando el principio activo sea susceptible de aplicarle esta prueba.

Las pruebas de perfil de disolución también permiten mostrar problemas potenciales de fabricación que provocan fallas en la eficacia de los productos.<sup>3</sup>

### 3.3 Clasificación Biofarmacéutica

La absorción de fármacos a partir de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata depende de:

- 1) La liberación del principio activo
- 2) De su solubilidad
- 3) De la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal.

El primer aspecto es determinado por los fabricantes del producto. Los siguientes dos aspectos son determinados por las propiedades fisicoquímicas del principio activo.

Con base a esto, se ha creado el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica que puede ser empleado para establecer las especificaciones de la disolución *in vitro* y poder relacionarlo con la biodisponibilidad *in vivo*. Esto es lo que se conoce como correlación *in vitro-in vivo* (IVIV) <sup>5,6</sup>. Esta clasificación se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 1. Clasificación biofarmacéutica de los fármacos.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Correlación IVIV
I	Alta	Alta	Correlación <i>in vitro-in vivo</i> si la velocidad de disolución es más lenta que la velocidad de vaciamiento gástrico, de otra forma sería limitada o no hay correlación. Se sustituye prueba en humanos por la disolución <i>in vitro</i> .
II	Baja	Alta	Se espera la correlación <i>in vitro-in vivo</i> si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i> , a menos que la dosis sea muy alta.
III	Alta	Baja	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y no existe una correlación <i>in vitro-in vivo</i> o es limitada con la velocidad de disolución. La permeabilidad es limitada por lo que no se sustituye la prueba en humanos.
IV	baja	baja	No se espera una correlación <i>in vitro-in vivo</i> o es difícil hacer consideraciones. Hay problemas de absorción por lo que es necesario aplicar la prueba en humanos.

Además de clasificar a los fármacos por su solubilidad y permeabilidad, también se clasifican como fármacos de disolución rápida o lenta.

En el caso I, los fármacos son bien absorbidos por lo que sólo se requiere hacer la prueba de perfil de disolución, la cual debe estar bien definida y además, ser reproducible para asegurar una biodisponibilidad. El Paracetamol se encuentra dentro de esta clase.<sup>7, 8</sup>

Para los fármacos pertenecientes a la clase II, un perfil de disolución debe estar bien definido y ser reproducible. La absorción es comúnmente más lenta que en el caso I por lo que es a veces necesario realizar el estudio de bioequivalencia.

Con los fármacos pertenecientes a la clase III, la permeabilidad es el paso limitante en la absorción, por lo que es necesario, al igual que en el caso II, realizar un perfil de disolución y un estudio de bioequivalencia.

Los fármacos clase IV presentan problemas relativamente significativos para una liberación oral efectiva, por lo que, para comprobar su intercambiabilidad, las formas enterales no son recomendadas para su administración.

### 3.4 Aspectos generales sobre la absorción de un principio activo.

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de su administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de éstos factores, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* puede ser una herramienta para la predicción del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.<sup>9</sup>

La fase biofarmacéutica está constituida por el conjunto de fenómenos comprendidos entre la administración del medicamento y la absorción propiamente dicha del principio activo<sup>10</sup>. Esta fase se muestra en el siguiente diagrama:

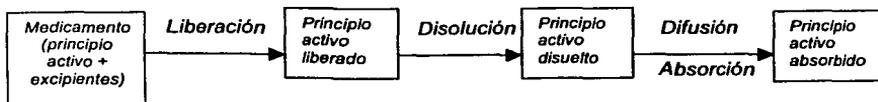


Figura 1. Fase biofarmacéutica para la absorción de formas farmacéuticas sólidas.

En esta figura se muestra que si las velocidades de disolución y de difusión son inferiores a la velocidad de absorción, la disolución y la difusión representan las etapas que limitan la absorción.

### 3.4.1 Disolución.

La disolución puede definirse como pérdida de la cohesión de un sólido bajo la acción de un líquido, que conduce a la dispersión homogénea en estado molecular o iónico.<sup>9</sup>

Existen dos tipos de disolución: la intrínseca y la aparente. En la primera se determina la velocidad de disolución del fármaco puro, manteniendo un área de superficie constante, mientras que en la segunda se determina la velocidad de disolución del fármaco el cual se encuentra dentro de la forma farmacéutica y se ve afectada por los excipientes presentes en la formulación. A la prueba de disolución intrínseca se le conoce también como prueba de disolución verdadera y es utilizada en la evaluación de nuevos fármacos y para lograr la optimización de nuevas formas farmacéuticas. Mientras que la disolución aparente evalúa la cantidad de fármaco disuelto en función del tiempo. En la práctica, lo que interesa es medir el porcentaje de fármaco disuelto ya que esto proporciona información acerca de posibles problemas de absorción del fármaco a partir de la forma farmacéutica en el organismo.<sup>9</sup>

### 3.4.2 Factores que afectan la velocidad de disolución.

Para explicar y comprender el fenómeno de la disolución a través de una capa de difusión, es preferible utilizar la ecuación de Nerst y Bruner, donde la disolución se realiza a través de una capa de difusión

$$\frac{dW}{dt} = \frac{(D \times A)}{h} (C_s - C)$$

Donde:

$dW/dt$  = Velocidad de disolución.

W = Masa de principio activo disuelto en cualquier instante.

A = Superficie de intercambio entre el producto no disuelto y el disolvente

D = Coeficiente de difusión del principio activo disuelto en el disolvente (que varía según la temperatura y la velocidad de agitación.

C = Cantidad del principio activo disuelto al tiempo t en el volumen total del disolvente.

Cs = Concentración del principio activo a saturación (límite de solubilidad entre la capa estacionaria del disolvente, de espesor h, que está en contacto con cada partícula sólida.

h = Espesor de la capa de disolvente.

Esta ecuación muestra que el principio activo se disuelve instantáneamente en una capa muy delgada de disolvente situada alrededor de la partícula, hasta la obtención de una solución saturada. Mientras el medio líquido ambiente no se encuentre saturado, esta difusión permite la continuidad de la disolución.

Si el principio activo no es rápidamente absorbido después de la disolución, su concentración en el volumen total del disolvente tiende hacia la concentración de saturación (Cs) y toda disolución posterior se encuentra retardada. La absorción del principio activo está entonces limitada por su velocidad de difusión en el medio y en la membrana. Si por el contrario, el principio activo se absorbe más rápido de lo que se disuelve el término C es despreciable frente a Cs y la disolución se produce en condiciones de dilución tales que la velocidad de absorción del fármaco está limitada por su velocidad de disolución.<sup>10, 11, 12</sup>

#### 3.4.2.1 Influencia del tamaño de las partículas.

La ecuación de Nerst y Bruner demuestra que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie efectiva del principio activo en contacto con el disolvente. Es lógico pensar en la disminución del tamaño de las partículas para aumentar la superficie de contacto entre éste y el disolvente. Esta disminución del tamaño de partícula tiene como consecuencia un aumento en la velocidad de absorción si ésta se encuentra limitada por la absorción. Esta reducción también influye en menor grado sobre la solubilidad del producto.

A menudo se observa que existe un tamaño de partícula óptimo que favorece la disolución, suficientemente pequeño para que la superficie específica sea importante, pero por encima de un cierto límite, a fin de evitar dificultades en la humectación debidas a la carga de las partículas adquiridas durante la trituration en su proceso de manufactura y disminuyendo así el proceso de disolución.<sup>9, 10</sup>

### *3.4.2.2 Influencia de la solubilidad del principio activo.*

De acuerdo a la ecuación de Nerst y Bruner, la velocidad de disolución aumenta al aumentar la diferencia Cs-C. Por este motivo es a veces necesario aumentar el límite de solubilidad Cs a fin de acelerar la disolución. Este aumento puede lograrse mediante distintos procedimientos:

- a) Químicos: modificaciones químicas (formación de sal, éster, complejos).
- b) Físicos: modificando el estado cristalino del principio activo.
- b) Farmacéuticos: adición de excipientes.

#### *a) Influencia de las modificaciones del estado químico.*

##### Formación de sales.

La formación de sales a partir de un principio activo tiene por finalidad transformar una sustancia, ácida o básica, poco ionizada y poco hidrosoluble, en una sal ionizada más soluble. Los principios activos básicos se disuelven más rápidamente en el estómago que en el intestino, mientras que con los principios activos ácidos ocurre lo contrario.

La formación de sales es el método de elección para aumentar la concentración de saturación Cs, de los ácidos débiles poco solubles en medio gástrico. Las moléculas ionizadas difunden rápidamente desde las partículas del medicamento hacia el jugo gástrico. Aunque estas partículas ionizadas precipiten, se trata de partículas extremadamente pequeñas y debido a su gran superficie específica, se vuelven a disolver rápidamente y su absorción en este medio ocurre de manera rápida. Lo mismo ocurre con las sales débiles en medio intestinal, sean administradas en forma de sales o se hayan ionizado y disueltas durante su permanencia en el estómago.<sup>10</sup>

##### Formación de ésteres.

La preparación de ésteres a partir de ciertos principios activos permite modificar su solubilidad y su velocidad de disolución. Lo que se consigue es un retardo en la disolución: los ésteres de principios activos son inactivos en medio gástrico, debido a su insolubilidad, y activado en medio intestinal por hidrólisis debido a ciertas esterasas.<sup>10</sup>

#### *b) Influencia de las modificaciones del estado físico.*

##### Estado cristalino o amorfo.

Las partículas sólidas se presentan en forma cristalina o amorfa. Las sustancias cristalinas tienen una forma definida, contrario a las sustancias amorfas que no poseen una estructura definida, sino que presentan una irregularidad en las tres dimensiones.

Generalmente las sustancias amorfas son más solubles que los cristales. Se necesita más energía para arrancar una molécula de una red organizada en forma cristalina que para arrancarla del conjunto desorganizado de una estructura amorfa.<sup>10</sup>

### Influencia del polimorfismo.

Se dice que una sustancia presenta el fenómeno de polimorfismo cuando se puede cristalizar en varios sistemas cristalinos diferentes, en función de la temperatura, la presión, y las condiciones de conservación.

A cualquier temperatura, sólo una forma es estable y las formas inestables se denominan metaestables. Estas formas son más solubles, en particular en el agua, y poseen velocidades de disolución y de reacción química mucho mayores que los polimorfos estables. Estas propiedades influyen favorablemente sobre la velocidad y la magnitud de la absorción de los fármacos que presentan el fenómeno de polimorfismo.<sup>9, 10</sup>

### Hidratos y anhidros.

Durante la cristalización, el agua y/o las moléculas de disolvente pueden combinarse con las partículas del fármaco mediante enlaces más o menos estables formando los solvatos, o si el medio es acuoso, los hidratos. Las propiedades físicas de estos productos pueden ser muy distintas de las de la forma anhidra. En general, la disolución acuosa es más rápida a partir de una forma anhidra que a partir de una forma hidratada del mismo principio activo.<sup>9</sup>

c) *Procedimientos de formulación y tecnológicos que permiten modificar la velocidad de disolución de los principios activos.*

### Formación de eutécticos o soluciones sólidas.

Un eutéctico es una mezcla sólida de dos sustancias (obtenidas por cristalización de la mezcla de estas dos sustancias poco o nada solubles una en otra), en la que el punto de fusión es generalmente inferior al punto de fusión de las sustancias aisladas. Cuando estas combinaciones se ponen en contacto en agua o con los líquidos del organismo, esta matriz se disuelve rápidamente y libera el principio activo disperso en forma molecular, incrementando así la velocidad de disolución.<sup>9</sup>

### Formación de complejos.

Estos complejos están unidos por fuerzas intermoleculares: puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, etc. Sus propiedades fisicoquímicas como la solubilidad, la magnitud molecular, la difusibilidad y el coeficiente de participación lípido/agua, difieren en general, de las propiedades de los principios activos libres. A pesar del hecho de que pocos complejos son absorbidos, la formación de complejos aumenta la velocidad de absorción de un principio activo poco soluble, puesto que la interacción que ha originado el complejo, es reversible en los líquidos biológicos.<sup>9</sup>

### Agentes que modifican la constante dieléctrica del medio.

La solubilidad de las sustancias está en función de la constante dieléctrica del medio. Se puede, por tanto, disolver el principio activo en un vehículo o mezcla de disolventes, fisiológicamente compatibles, que presenten una constante dieléctrica favorable a la disolución.

El fármaco solubilizado localmente, difunde hacia el resto del medio acuoso y al encontrarse en el seno de un líquido de constante dieléctrica distinta, precipita con un tamaño de partícula distinto.<sup>9, 10</sup>

### Agentes de solubilización micelar.

Cuando se añade una cantidad suficiente de tensoactivo para obtener una solubilización micelar, la solubilidad del fármaco y su velocidad de disolución en los fluidos corporales aumentarán, el reparto entre la fase micelar y no micelar será rápida y la velocidad de aparición del principio activo libre en los líquidos del conducto gastrointestinal será mayor. Como resultado de todo esto, la velocidad de absorción también será mayor.<sup>9</sup>

#### *3.4.2.3 Influencia de la ionización del principio activo.*

La necesidad de la existencia de una cierta lipofilia en la molécula implica que la forma no ionizada de los fármacos podrá ser absorbida por difusión pasiva a través de las membranas, esto es, la porción de forma no ionizada del fármaco absorbible está en función del pH del medio. A nivel gástrico, los ácidos débiles existen principalmente en forma no ionizada y serán rápidamente absorbidos; las bases débiles se encuentran en forma ionizada y se absorberán poco a nivel gástrico. A nivel de intestino delgado, por el contrario, se favorece la absorción de las bases débiles puesto que se encuentran en mayor parte en forma no ionizada.<sup>9, 10, 11, 12</sup>

### 3.5 Aparatos de disolución.

Los aparatos más empleados en los métodos de disolución son: el método de canastas (Aparato 1) y el método de paletas (Aparato 2). Los métodos de canastas y paletas son los más simples, por lo que están bien estandarizados y son usados en todo el mundo para una amplia variedad de medicamentos. Otros aparatos de disolución *in vitro*, tales como el cilindro recíproco (Aparato 3) y el aparato de celdas flujo continuo (Aparato 4) descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), pueden utilizarse sólo en casos específicos (cuando los fármacos presentan una baja solubilidad y/o la concentración del agente tensoactivo está en exceso, se prefiere el Aparato 3 y el aparato 4 es empleado para formas farmacéuticas de cubierta entérica y/o compuestos de baja solubilidad).<sup>5, 9, 12, 13</sup>

El Aparato 1 se prefiere sobre el aparato 2 para tabletas con cubierta entérica o perlas, pero tiene la desventaja de que a bajas velocidades de agitación, el muestreo puede llegar a ser irreproducible debido a la carencia de una agitación eficiente.

El aparato que normalmente es empleado es el 2; presenta un patrón de flujo más estable que el obtenido por las canastillas y, por tanto, presenta mejor dispersión del sólido para su disolución.

### *3.5.1 Aspectos generales del Aparato 1 (Canastas).*

Descripción del aparato: Consta de un vaso de vidrio cilíndrico de vidrio de 1000 mL de capacidad, de fondo esférico de 160 mm a 175 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro, con una tapa para retardar evaporación y que permita la inserción de un termómetro y la toma de muestra. El vaso debe estar bien sujeto y parcialmente sumergido en un baño de agua a una temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . El eje transmisor mide 6.3 mm a 6.5 mm o de 9.4 mm a 10.1 mm de diámetro, debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar sobre su propio eje. Debe estar colocado en el centro del vaso. El regulador de la velocidad de rotación debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado en la monografía para cada medicamento con una variación de  $\pm 4\%$ . La canastilla consta de dos partes: la parte superior está unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316; se ajusta a la parte inferior por medio de dos grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación; generalmente es de acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de 36.8 mm  $\pm 3$  mm de alto por 22.2  $\pm 1$  mm de diámetro externo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa de malla no. 40. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla debe mantenerse constante a 25 mm  $\pm 2$  mm durante la prueba.

### *3.5.2 Aspectos generales del Aparato 2 (Paletas).*

Descripción del aparato: Consta de un vaso de vidrio transparente, de fondo esférico, de 160 mm de alto y 98 mm de diámetro interno con capacidad de 1000 mL, como en el caso del Aparato 1, con una tapa de material inerte ajustada para poder retardar la evaporación y permitir la medición de la temperatura del medio de disolución introduciendo un termómetro a través de éste, así como la toma de muestra. El vaso debe estar firmemente sujeto y parcialmente sumergido en un baño de agua, que tenga un ligero flujo constante y mantenga una temperatura de  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . El aparato permite la observación de la muestra y el eje de transmisión debe ser de in diámetro de 9.4-10.1 mm.

La hélice agitadora consta de una paleta de 4 mm de espesor y de 19 mm de alto. La distancia de la base de la paleta a la forma de sección de círculo es de 35.8 mm. La cuchilla puede estar recubierta de un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25 mm entre la cuchilla y el fondo del vaso.

### 3.6 Parámetros que influyen en la velocidad aparente de disolución.

#### 3.6.1 Efecto de la agitación del medio de disolución.

En general, la velocidad de agitación para el aparato 2 debe mantenerse relativamente baja (50 ó 75 r.p.m.) para poder obtener resultados reproducibles y poder detectar productos que pudieran tener un bajo desempeño *in vitro*. Esto se logra manteniendo un patrón de flujo laminar, ya que un flujo turbulento ocasionaría intercambios indefinidos entre el sólido y el líquido y de esta manera los resultados obtenidos no serían consistentes.<sup>9, 12</sup>

#### 3.6.2 Efecto del pH del medio de disolución.

Las pruebas de disolución deben de llevarse a cabo bajo condiciones fisiológicas, si es posible. Esto permite una relación de los datos obtenidos de disolución con el desempeño in vivo del medicamento. Las condiciones de prueba deben basarse en las características fisicoquímicas del principio activo y/o en las condiciones ambientales a las que el principio activo puede estar expuesto después de una administración oral. Así, se requieren de medios acuosos con un pH de 1.2 a 7.0. El volumen del medio de disolución es generalmente 500, 900 o 1000 ml.<sup>9, 10, 12</sup>

#### 3.6.3 Presencia de gases en el medio de disolución.

La presencia de gases o de aire disuelto puede afectar los resultados de la disolución principalmente mediante la alteración normal del patrón de flujo debido a la formación de burbujas en el medio, por una disminución de la superficie de contacto entre el sólido y el líquido debido al depósito de las burbujas en la forma farmacéutica y por la alteración del pH del medio de disolución afectando principalmente el pH de aquellos medios preparados con ácidos débiles.<sup>10, 12</sup>

#### 3.6.4 Temperatura del medio.

Como se ha mencionado anteriormente, todas las pruebas se deben de llevar a cabo de acuerdo a las condiciones fisiológicas, éstas se realizan a 37°C con una variación permitida de  $\pm 0.5^\circ\text{C}$  para poder obtener resultados consistentes y reproducibles.<sup>10, 12</sup>

#### 3.6.5 Toma de muestra y filtración.

La toma de muestra debe realizarse siempre en un mismo sitio, esto es, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la cuchilla y a no menos de 10 mm de la pared del vaso teniendo cuidado de no generar turbulencias que alteren

el patrón de flujo. Por otro lado, el filtro debe evaluarse antes de su uso de manera que no presente ninguna interferencia en el método de análisis además de que se debe tener especial cuidado en el principio activo para que no se adsorba en el filtro o en las sondas utilizadas para el muestreo.<sup>13</sup>

### 3.7 Validación del método analítico

La validación de un método analítico se define como el proceso por el cual queda establecido que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas, expresada en términos de parámetros analíticos valorables con base a las Normas de Validación de métodos analíticos, los cuales dependerán de la aplicación del método.

La importancia de la validación de los métodos analíticos radica principalmente en el hecho de poder obtener resultados confiables en las mediciones analíticas, además de ser un requisito para llevar a cabo un estudio de disolución o bioequivalencia señalados en la NOM-177-SSA1-1998.<sup>1, 13</sup>

Los enfoques para la validación de un método analítico debe de establecerse y quedar bien definidos antes de la validación en forma. Las características y especificaciones con las que debe de cumplir un método analítico están señaladas en diferentes documentos como la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) y algunos otros documentos conocidos internacionalmente tales como The United States Pharmacopea (USP), las guías de la Food and Drug Administration (FDA) y de New Drug Application (NDAs), las guías de Good Manufacturing Practices (GMP) y Good Laboratory Practices (GLP). Para el presente estudio, la validación del método analítico se basó en las especificaciones señaladas en la NOM-177-SSA1-1998.

#### *3.7.1 Parámetros de validación del sistema.*

**Linealidad / rango:** se define como la capacidad de un método analítico (dentro de un rango) para obtener respuestas que son directamente proporcionales a la concentración o cantidad del analito en la muestra. Se determina construyendo una curva de calibración utilizando cuando menos cinco concentraciones preparadas a partir de una solución patrón y haciendo al análisis al menos por duplicado.

El rango de un método analítico es el intervalo entre la concentración superior e inferior del analito en la muestra, para el cual ha sido demostrado que el método analítico tiene un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad. Este debe establecerse de acuerdo al propósito del método.

**Precisión:** Expresa el grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales cuando el procedimiento presenta repeticiones en la medición bajo las mismas condiciones. La precisión puede ser considerada en dos niveles: repetibilidad y reproducibilidad. Para la

validación del sistema, éste parámetro será evaluado como repetibilidad. La precisión de un método analítico se expresa comúnmente como varianza, desviación estándar o coeficiente de variación.

### *3.7.2 Parámetros de validación del método.*

**Linealidad / rango:** aplica la misma definición que para validación del sistema, a diferencia de que la curva de calibración es preparada a partir del polvo homogenizado de las tabletas, que además de contener el principio activo, contiene los excipientes de la formulación.

#### **Presición:**

**Repetibilidad:** Es la precisión del método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones de trabajo (analista, laboratorio, equipo, día, entre otros). Se realiza con un mínimo de tres determinaciones y se evalúa a través de la determinación del coeficiente de variación expresada en por ciento.

**Reproducibilidad:** Se define como la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes bajo condiciones distintas de trabajo (analista, laboratorio, equipo, día, entre otros). Se evalúa con el por ciento de coeficiente de variación global.

**Exactitud:** Se define como la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia y se expresa en por ciento de recobro o por ciento de desviación absoluta obtenido del análisis de la muestra.

**Selectividad:** Es la capacidad del método analítico para evaluar el analito ante otros componentes de la muestra que se espera estarán presentes. Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

#### **3.7.2.1 Método de estándar adicionado (MOSA).**

##### ***3.7.2.1.1 Determinación de errores en un método analítico.***

Las fuentes de errores sistemáticos presentes en un método analítico pueden ser clasificadas en cuatro categorías: 1) debido a la calibración o al sistema, 2) interferencias directas, 3) constantes y 4) proporcionales. Las fuentes de error 1 y 2 son separables y distinguibles de 3 y 4 además de que no hay herramientas estadísticas posibles para su detección y su presencia sólo se puede detectar por examinación experimental directa o por conocimiento histórico de la muestra. Contrario a ésto, las fuentes de error 3 y 4 se pueden

detectar por técnicas estadísticas, su magnitud puede ser determinada cuantitativamente y sus valores pueden emplearse para corregir los resultados analíticos.<sup>14, 15</sup>

#### 3.7.2.1.1.1 Errores incorregibles.

Cualquier error tanto en el estándar de referencia como en el sistema de medición, causará un error sistemático en los resultados del análisis de la muestra. Dichos errores son denominados incorregibles ya que sólo el analista puede saber de su presencia y puede prevenirlos y/o eliminarlos antes del análisis de las muestras, por ejemplo el mal manejo de un estándar puede absorber humedad del ambiente y de esta manera, los cálculos basados en este estándar pudieran ser más altos en proporción al contenido de humedad comparado con los resultados del estándar en su forma anhidra. De igual manera, errores en el sistema de medición tales como una determinación de linealidad incorrecta o los cálculos incorrectos pueden conducir a resultados no corregibles.

Otros errores incorregibles que deben de estar ausentes en una determinación analítica es la presencia de interferencias directas presentes en la matriz de la muestra. Ejemplos de éstos son: 1) la no resolución del pico de interés de una muestra que contiene sustancias de interferencia en una técnica cromatográfica y/ó 2) la misma reacción del grupo funcional que muestra el analito y la interferencia.

#### 3.7.2.1.1.2 Errores corregibles.

Los errores constantes y proporcionales también se denominan corregibles ya que los datos obtenidos durante el análisis de las muestras en estudio pueden ser usados para calcular su magnitud y con esto, hacer las correcciones apropiadas.

Un *error constante* es una respuesta relativa significativa, la cual puede ser positiva o negativa, no atribuible al analito e independiente a la magnitud de la respuesta de la muestra, debido a interferencias en la matriz o a propiedades fisicoquímicas en el sistema de medición. Un ejemplo de un error constante es la tendencia negativa debida a la pérdida de solubilidad de un producto en un método gravimétrico y la tendencia positiva debida a una absorción extraña en un método espectrofotométrico.

Un *error proporcional* proviene de un cambio relativo significativo en la magnitud de la respuesta del analito por unidad de concentración ( $\Delta R/\Delta C$ ), ya sea positiva o negativa, la cual es constante a distintas concentraciones del analito y atribuible a parámetros del sistema de medición, al procedimiento o al método de análisis. Un ejemplo de un error proporcional es la pérdida del recobro debida a un procedimiento ineficiente de extracción.

### 3.7.2.1.1.3 *Determinación de errores sistemáticos.*

Algunas muestras, tales como diferentes formas farmacéuticas, se consideran como matrices de muestra los cuales contienen los excipientes y el analito de interés. Cuando el placebo, en este caso los excipientes, se encuentra disponible, su interferencia se puede evaluar a través de la detección y eliminación de la interferencia de la matriz mediante tendencias de error dentro de un procedimiento de validación del método; pero cuando el placebo no se encuentra disponible, se puede emplear el método de estándar adicionado, el cual es el más importante para la detección de estos errores.

### 3.7.2.1.2 *Técnica de estándar adicionado.*

Esta técnica también es denominada método de adiciones, método de adiciones incrementadas, método de autoestandarización, método adiciones sucesivas y método de mezcla. Esta técnica ha sido discutida para la determinación de las tendencias que presenta un método mediante la respuesta que produce un placebo.<sup>14, 15</sup>

La técnica de MOSA puede ser utilizada en el análisis de muestras con la finalidad de realizar calibraciones y determinar posibles interferencias e interacciones de la matriz en la respuesta del analito en estudio. Mediante un análisis apropiado de los datos, la técnica es capaz de detectar y eliminar algunas tendencias de error.

Un requisito importante de esta técnica es que todas las soluciones (estándar y muestra), deben ser llevadas a un mismo volumen, así, cualquier posible interferencia estará siempre presente a las mismas concentraciones y representará el mismo efecto sobre la respuesta que se obtenga en la adición de estándar. También es importante considerar la naturaleza del analito para utilizar soluciones apropiadas y así evitar su descomposición o posibles interacciones no deseadas. La linealidad del método se conserva si el intervalo creciente de respuesta es de 2 a 4 veces mayor. Este es un parámetro indispensable para la validación. El análisis de los datos debe realizarse mediante modelos matemáticos y estadísticos que satisfagan los requerimientos; la desviación estándar de la curva se estima estadísticamente y la linealidad debe analizarse en forma precisa, no sólo con métodos estadísticos tales como la desviación estándar relativa (por ciento de coeficiente de variación) o el análisis de la desviación estándar, sino por métodos matemáticos tales como el error relativo respecto a la linealidad de la curva, la cual proporciona datos más confiables para el análisis de la curva estándar y de la muestra.

Además, el método de estándar adicionado requiere muestras recientes para brindar confiabilidad al método, es decir, la matriz y el analito deben presentar una fecha de caducidad de al menos dos años después de la fecha de realización del método analítico.

Si no existen errores incorregibles en el sistema de medición y en la interferencia directa, el nuevo método propuesto proveerá un resultado analítico correcto; dicho resultado obtenido a partir de esta técnica de estándar adicionado será concordante con los resultados obtenidos de

una técnica convencional de curva estándar de la misma muestra. Por lo tanto, esta técnica se considera una herramienta útil para la detección y determinación de errores corregibles: constantes y proporcionales.

Con el método de estándar adicionado se construye una curva con concentraciones definidas a partir del polvo homogenizado de las tabletas (con una cantidad determinada del principio activo) y la adición de una concentración conocida de una solución estándar. Se realiza el procedimiento y el análisis para linealidad al menos por duplicado y se compara el resultado con una curva de calibración preparada a partir de una solución patrón.

### 3.8 Monografía del fármaco en estudio (Paracetamol).

Nombre químico: N-acetil-p-aminofenol

Nombre genérico: Paracetamol

Nombre comercial: Temptra, Tylenol, Panadol, entre otros.

Fórmula condensada:  $C_8H_9NO_2$

Peso molecular: 151.16

Fórmula desarrollada:

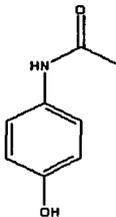


Figura 2. Estructura del Paracetamol

Descripción y características: Polvo blanco cristalino, inodoro y con sabor ligeramente amargo con punto de fusión de 169-170.5°C. Presenta un máximo de absorción en el UV (etanol) a 250nm. Un gramo se disuelve en aproximadamente 20 ml de agua hirviendo, 10 ml de etanol y 15 ml del NaOH. <sup>17, 18, 19</sup>

Indicación terapéutica: El paracetamol ha sido utilizado como analgésico moderado y agente antipirético. Se encuentra ampliamente recomendado en niños afectados por la varicela o la gripe. Aunque no es recomendado como tratamiento único en enfermedades inflamatorias,

logra ser de utilidad como analgésico al administrarse conjuntamente con fármacos antiinflamatorios.<sup>2, 20</sup>

#### Farmacocinética:

- **Absorción:** El paracetamol se absorbe rápida y completamente a través de las vías gastrointestinales. Las concentraciones máximas en el plasma se presentan de 30 minutos a 2 horas; es ligeramente más rápido para los preparados líquidos.
- **Distribución:** El fármaco está unido un 25% a las proteínas. Las concentraciones plasmáticas no se correlacionan bien con el efecto analgésico, pero sí con la toxicidad.
- **Metabolismo:** Cerca del 90 a 95% es metabolizado en el hígado.
- **Excreción:** El paracetamol se excreta por orina. La vida media promedio de eliminación varía de 1 a 4 horas. En la sobredosis aguda, la prolongación de la vida media de eliminación se correlaciona con los efectos tóxicos. La vida media de más de 4 horas se relaciona con necrosis hepática; si es mayor de 12 horas se relaciona con coma.<sup>2, 20</sup>

Farmacodinamia: No se han aclarado los mecanismos y el sitio de acción, y pueden estar relacionados con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el SNC.

- **Acción antipirética:** Se cree que el paracetamol ejerce su efecto antipirético mediante acción directa sobre el centro hipotalámico regulador del calor para bloquear los efectos del pirógeno endógeno. Esto produce aumento de la disipación del calor a través de la sudoración y vasodilatación.
- **Acción analgésica:** Su efecto analgésico puede estar relacionado con una elevación del umbral del dolor.

Contraindicaciones y precauciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este compuesto, a los que presentan antecedentes de enfermedades del tracto gastrointestinal, ya que puede incrementarse el riesgo de hemorragias en este tracto o puede haber una disminución de la función renal. Los pacientes con alto riesgo de infección, como los diabéticos, deben evaluarse cuidadosamente. El medicamento debe suspenderse si se presentan signos de hipersensibilidad o signos y síntomas de toxicidad hepática.

Interacciones farmacológicas: El uso concomitante del paracetamol puede potenciar los efectos de los agentes anticoagulantes y trombolíticos, aunque este efecto parece ser clínicamente insignificante, así como también puede producir hipotermias. Los antiácidos y alimentos retardan y disminuyen la absorción del paracetamol. La combinación de cafeína y paracetamol puede aumentar el efecto terapéutico de este último.

Presentaciones y dosificación: Los preparados incluyen comprimidos (160, 325, 500, 650 mg), cápsulas (325 y 500 mg), supositorios, comprimidos masticables, elixires y soluciones. La dosis oral convencional es de 325 a 1000 mg (650 mg por vía rectal); la dosis total diaria no debe exceder 4000mg. Para niños, la dosis individual es de 40 a 480 mg, según la edad y el peso. No debe administrarse más de cinco dosis en 24 horas ni durante más de 10 días, inclusive a niños muy pequeños, excepto por indicación de un médico.<sup>3, 17</sup>

## **IV. PARTE EXPERIMENTAL**

### **4.1 Equipos, materiales y reactivos.**

#### **Equipos:**

- Balanza analítica Ohaus
- Disolutor Hanson
- Espectrofotómetro Beckman
- Potenciómetro Oakton
- Desintegrador Elecsa
- Fragilizador Elecsa
- Probador de tabletas Pharmatron
- Parrilla de agitación magnética Corning

#### **Materiales:**

- Matrazes volumétricos 10, 50, 250 y 500 mL
- Matraz volumétrico de 2 L
- Matrazes Kitasato de 3 y 6 L
- Equipo millipore para filtración
- Agitador magnético
- Pipetas volumétricas 0.5, 2.0, 5.0, 10.0, 15.0 y 25.0 ml
- Jeringas de plástico de 3 ml
- Membrana de 0.45 micras, Gelman
- Mangueras para jeringas
- Tubos de ensaye
- Espátula

#### **Reactivos:**

- Paracetamol USP (99.97%, Lote 0019822)
- Fosfato de potasio dibásico, J.T. Baker
- Hidróxido de sodio, J.T. Baker
- Metanol R.A. Merck
- Acido fosfórico concentrado, J.T. Baker

### **4.2 Medicamentos estudiados**

Para la realización de este proyecto, se seleccionaron 5 productos existentes en el mercado nacional, conteniendo 500 mg de Paracetamol en la forma farmacéutica sólida oral (tabletas), de los cuales, el medicamento de referencia fue el Tempra (de acuerdo a lo establecido por la Secretaría de Salud) y también se compararon contra el Tylenol (señalado por la Food and Drug Administration, FDA, en el "Orange Book" como medicamento innovador). Los demás medicamentos de prueba fueron seleccionados por ser vendidos en farmacias económicas como productos "similares".

Los nombres de los medicamentos de prueba y de referencia estudiados se presentan a en la tabla 2.

Tabla 2. Productos comerciales de Paracetamol estudiados.

Nombre comercial - Lote	Forma farmacéutica	Lote de Proveedor.	Caducidad	Laboratorio
G.I.-01	Tabletas 500mg	002812	Dic-2002	Hormona
G.I.-02	Tabletas 500mg	012051	Ene-2003	Hormona
Portem-01	Tabletas 500mg	101158	Ene-2003	Bruluart
Portem-02	Tabletas 500mg	102308	Feb-2003	Bruluart
Quitadol-01	Tabletas 500mg	0101104	Ene-2003	Biomep
Quitadol-02	Tabletas 500mg	0401238	Abr-2003	Biomep
Tylenol-01	Tabletas 500mg	012045	Dic-2002	Cilag de México
Tylenol-02	Tabletas 500mg	105041	Jun-2003	Cilag de México
Tempra-01	Tabletas 500mg	FCO111	Mar-2002	Mead Johnson
Tempra-02	Tabletas 500mg	FMO093	Dic-2002	Mead Johnson

#### 4.3 Pruebas de control de calidad.

Para verificar la calidad farmacopéica de los productos, se realizaron las siguientes pruebas de control de calidad:

##### 4.3.1 Peso promedio.

Para esta prueba se pesaron con precisión 20 tabletas de manera individual y se calculó su masa promedio.

##### 4.3.2 Dureza.

Con esta prueba podemos conocer la resistencia que presentan las tabletas al agrietamiento o ruptura cuando son sometidas a la acción de una fuerza mecánica. Dicha prueba se realiza con 10 tabletas de cada Cabe aclarar que cada empresa establece sus propias especificaciones de dureza según el propósito de cada medicamento, por lo que para los fines de este estudio, se acepta una dureza de al menos 4.0 Kg fuerza como criterio de aceptación.<sup>9</sup>

##### 4.3.3 Friabilidad.

Esta prueba es aplicada a las tabletas con el fin de evaluar su capacidad de resistencia a las fuerzas tangenciales sin perder parte de su composición por despostilladuras, formación de polvos y rompimiento de su estructura original. Para realizarla, se pesaron 10 tabletas para luego colocarlas en el friabilizador y se permitió que el cilindro girara a 25 r.p.m. durante 4 minutos. Las tabletas fueron pesadas con precisión nuevamente y se calculó el porcentaje de

friabilidad. La pérdida de peso no debe de ser mayor al 1.0% del peso original de las tabletas y ninguna de ellas debe sufrir ruptura alguna.<sup>9</sup>

#### 4.3.4 Desintegración.

Se define como el tiempo necesario para el rompimiento físico de las tabletas quedando sobre la malla del aparato un residuo en forma de masa suave, sin la presencia de un núcleo palpablemente duro.

Esta prueba se realiza con 6 tabletas de cada lote colocándose en cada uno de los cilindros para ser puestas en 900 ml de agua a  $37 \pm 2$  °C. El desintegrador funciona a una frecuencia de inmersión de 28 cpm. Al final, sólo se registra el tiempo en que tardan en desintegrarse todas las tabletas; éste no debe ser mayor a 30 min.<sup>9</sup>

#### 4.3.5 Uniformidad de dosis.

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de Variación de Masa o el de Uniformidad de Contenido. Los requisitos de variación de masa deben aplicarse si el producto por analizar contiene 50 mg o más de un principio activo y si el principio activo constituye el 50 por ciento de la masa total del preparado farmacéutico. De acuerdo a ésto, a las tabletas de Paracetamol se les aplicó la prueba de variación de masa, ya que cumplieron con los requisitos mencionados anteriormente. La prueba se describe en el siguiente párrafo:

Se pesan con precisión y de manera individual 10 tabletas calculando la masa promedio. Con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía de "Tabletas de Paracetamol" se determina el contenido de principio activo para cada una de las diez tabletas, suponiendo que el principio activo está distribuido homogéneamente. La cantidad de ingrediente activo de cada una de las 10 unidades de dosificación debe estar dentro del rango de 85.0% a 115.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la desviación estándar relativa o el por ciento de coeficiente de variación debe ser menor o igual al 6.0%.<sup>13</sup>

#### 4.3.6 Valoración.

Para la prueba de valoración se empleó la técnica espectrofotométrica señalada en la Farmacopea Británica (British Pharmacopea, 1993), en la cual se emplea el dato de  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  para determinar la cantidad de principio activo presente en los productos en estudio y cuyo valor es de 715 a una longitud de onda de 257 nm.

Preparación de la solución de NaOH 0.1N: Pesar una cantidad equivalente a 2 g del reactivo de NaOH y disolverlo en un matraz volumétrico de 500 ml. Llevar a volumen con agua destilada.

Preparación de la muestra problema: Se pesaron 20 tabletas de cada uno de los productos bajo estudio, se calculó el peso promedio, se trituraron hasta obtener un polvo fino y se pesó el equivalente a 0.1875 g. Esta cantidad fue colocada en un matraz volumétrico de 250 ml al que se le adicionaron 62 ml de NaOH 0.1N así como 100 ml de agua desionizada. Se agitó durante 5 minutos y se llevó a un volumen de 250 ml con agua. Se filtró. Del filtrado se tomaron 10 ml y se colocaron en un matraz de 100 ml llevando a la marca de aforo con agua. Finalmente se volvió a tomar una alícuota de 10 ml de esta última solución y se depositaron en un matraz aforado de 100 ml con una cantidad adicionada de 10 ml de NaOH 0.1N llevándose a la marca de aforo con agua. Esta solución tiene una concentración final de 7.5 mcg/mL.

Procedimiento: Se determinó la absorbancia de la solución final a una longitud de onda de 257 nm y con los resultados del peso promedio, se calculó la cantidad de Paracetamol presente en cada muestra con la siguiente fórmula:

$$\text{Conc. Paracetamol en la muestra (mcg/ml)} = \frac{\text{Absorbancia de la muestra} \times 10\,000 \text{ mcg/mL}}{715}$$

El contenido de Paracetamol en cada producto debe tener no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad indicada en el marbete.<sup>13</sup>

#### 4.4 Preparación de soluciones para la validación del método analítico.

Preparación de la solución de NaOH 0.1N. Se pesó una cantidad equivalente a 2 g del reactivo de NaOH y se disolvió en 100 mL de agua destilada en un matraz volumétrico de 500 ml. Se llevó a volumen con agua destilada.

Preparación de la solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M, pH = 5.8. Se pesó el equivalente a 6.899 g de fosfato monobásico de sodio, se disolvió en 500 mL de agua y se llevó a un volumen constante de 1L. Se ajustó el pH con una solución de NaOH 0.1 N.

Preparación de la solución de referencia del sistema. Se pesó el equivalente a 0.01 g de Paracetamol USP y se colocó en un matraz volumétrico de 250 ml. Se disolvió en 10 ml de metanol y se llevó a volumen con solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8. La concentración final de esta solución es de 40 mcg/ml.

Preparación de la solución de referencia del método. Del polvo homogeneizado empleado para la valoración de tabletas de Paracetamol, se pesó una cantidad equivalente a 0.02 g del principio activo para preparar 500 ml de una solución de concentración 40 mcg/ml. Esta cantidad se disolvió en 20 ml de metanol y se diluyó en 200 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8; posteriormente se agitó por 15 min. y se llevó a un volumen final de 500

ml. Esta solución se pasó a través de un filtro Whatman No. 4 eliminando los primeros mililitros.

Preparación de la solución de referencia para la técnica de estándar adicionado: Se pesó el equivalente a 0.01 g de Paracetamol USP, se transfirió a un matraz de 500 ml y se disolvió en un volumen de 20 ml de metanol. Finalmente se llevó a volumen con solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8. Esta solución es empleada como estándar añadido y tiene una concentración de 20 mcg/ml de Paracetamol.

#### 4.5 Validación del método analítico.

Para la realización de la validación del método analítico, se consideraron los siguientes criterios y requisitos:

- I. Validación del método analítico
  - a. Validación del sistema
  - b. Validación del método
  - c. Técnica de estándar adicionado
- II. Estabilidad de la muestra
- III. Evaluación del filtro en la toma de muestra.

##### 4.5.1 Validación del sistema.

La metodología que se siguió para la validación del sistema fue la siguiente:

Preparación de la curva de calibración: A partir de la solución de referencia del sistema se hicieron las diluciones necesarias con solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8 en matraces volumétricos de 50 ml para tener una curva de 7 puntos. Las soluciones de la curva fueron leídas a una longitud de onda de máxima absorción de 243 nm. En la tabla 3 se muestran las concentraciones de la curva así como las alícuotas de la solución de referencia del sistema tomadas para la preparación de la misma.

Tabla 3. Curva Patrón para la cuantificación Paracetamol.

Matraz	Alicuota (mL) de la Sol. de Referencia del Sistema (40 mcg/mL)	Aforo (mL)	Concentración final (mcg/mL)
1	2.5	50	2
2	5	50	4
3	10	50	8
4	20	50	16
5	25	50	20
6	30	50	24
7	40	50	32

**Linealidad:** La curva de calibración indicada en la tabla 3 fue preparada por triplicado haciendo el análisis independiente para cada curva. La linealidad se evaluó con el coeficiente de correlación, el cual debe ser mayor a 0.99, y con el error debido a la regresión cuyo valor no debe ser mayor a 2.0%.

**Precisión:** De los datos obtenidos de linealidad, se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor al 2.0%.

#### 4.5.2 Validación del método.

La metodología que se siguió para la validación del método fue la siguiente:

**Curva de calibración del método:** A partir de la solución de referencia del método se tomaron las alícuotas necesarias para preparar la curva de calibración siguiendo la misma metodología que para la curva del sistema. Las concentraciones de las muestras se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Concentraciones de la curva de calibración del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos en estudio.

Método			
Matraz	Alicuota (mL) de la Sol. de Referencia del método (40 mcg/mL)	Volumen final (ml)	Concentración final. (mcg/ml)
1	2.5	50	2
2	5	50	4
3	10	50	8
4	20	50	16
5	25	50	20
6	30	50	24
7	40	50	32

**Linealidad:** Con el fin de determinar la linealidad del método, se prepararon tres curvas de calibración, las cuales se leyeron a 243 nm. La linealidad se evaluó con el coeficiente de correlación de la curva el cual debe ser mayor a 0.99 y con error debido a la regresión cuyo valor no debe ser mayor al 3.0%.

**Exactitud:** Para este parámetro se calculó el porcentaje de recobro así como la desviación absoluta por ciento con el fin de determinar la variabilidad con respecto a la cantidad nominal. La desviación absoluta y el porcentaje de recobro no deben ser mayores a 3.0 % en cada punto de la curva.

**Precisión:**

- **Repetibilidad:** Con los datos obtenidos de linealidad, se evaluó que los porcentajes de recobro tuvieran un coeficiente de variación no mayor al 3.0% en cada punto.
- **Reproducibilidad:** Se prepararon tres curvas de calibración diferentes durante tres días consecutivos. Para verificar que el método fuera reproducible, el coeficiente de variación global no debió ser mayor al 3.0% en cada punto de la curva.

**Selectividad:** Este parámetro se determinó a través de la técnica de estándar adicionado indicado en el punto 4.5.3 en la cual, a través del cálculo del error constante y error proporcional también indicados en el mismo punto, se evalúa la interferencia por parte de los excipientes en la cuantificación del principio activo. Una prueba adicional que se empleó fue la técnica de barrido en cada una de las muestras en la determinación del principio activo. Este barrido se realizó de una longitud de onda de 220 nm a 275 nm tomando la solución de 24 mcg/ml de la curva de calibración de cada producto como referencia.

#### *4.5.3 Técnica de estándar adicionado.*

La metodología que se siguió para la validación de la técnica de estándar adicionado se indica en el siguiente párrafo:

**Curva de calibración del método de estándar adicionado:** La técnica empleada para la preparación de la curva de calibración fue la misma que para la curva de calibración del método, excepto que antes de llevar a un volumen final de 50 ml con la solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8, se adicionaron a todas las soluciones de la curva, 5 ml de la solución de referencia de Paracetamol de 20 mcg/ml. Las alícuotas tomadas para la preparación de la curva, se indican en la tabla 5.

Tabla 5. Concentraciones de la curva de calibración de la técnica de estándar adicionado para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos en estudio.

Estándar Adicionado			
Matraz	Alícuota (mL) de la Sol. de Referencia del método (40 mcg/mL)	Alícuota (mL) de la Sol. de Referencia de 20 mcg/mL	Volumen final (ml)
1	2.5	5	50
2	5	5	50
3	10	5	50
4	20	5	50
5	25	5	50
6	30	5	50
7	40	5	50

**Linealidad:** La curva de calibración indicada en la tabla 5 fue preparada por triplicado haciendo el análisis independiente para cada curva. La linealidad se evaluó con el coeficiente de correlación, el cual debe ser mayor a 0.99, y con el error debido a la regresión cuyo valor no debe ser mayor a 3.0%.

**Exactitud:** Para este parámetro se calculó el porcentaje de recobro así como el porciento de desviación absoluta con el fin de determinar la variabilidad con respecto a la cantidad nominal. La desviación absoluta y el porcentaje de recobro no deben ser mayores a 3.0 % en cada punto de la curva.

**Precisión:**

- **Repetibilidad:** Con los datos obtenidos de linealidad, se evaluó que los porcentajes de recobro tuvieran un coeficiente de variación no mayor al 3.0% en cada punto.

**Cálculos:** Con la pendiente de la curva del método de estándar adicionado, la curva estándar del método y de la curva estándar del sistema, se obtuvo la ecuación que nos proporcionó el valor corregido de la cantidad de Paracetamol disuelto cuando se realizaron los perfiles de disolución. Esta ecuación fue:

$$y = [(m_c) (EP)] x_t + b$$

donde:

y = absorbancia de la muestra.

$m_c$  = pendiente de la curva estándar de Paracetamol

EP = error proporcional

x = cantidad de Paracetamol disuelta al tiempo t

$b$  = ordenada al origen obtenida de la curva estándar del método.

A su vez, el EP se calculó con la siguiente ecuación:

$$EP = m_{MOSA} / m_e$$

donde:

$m_{MOSA}$  = pendiente de la curva generada en el método de estándar adicionado.

Otro de los errores corregibles es el %EC. Este se calculó con la siguiente fórmula:

$$\%EC = ((b_m - b_{MOSA}) / Y_{prom.m}) * 100$$

donde:

%EC = por ciento de error constante.

$b_m$  = ordenada al origen de la curva estándar del método.

$b_{MOSA}$  = ordenada al origen de la curva generada en el método de estándar adicionado.

$Y_{prom.m}$  = absorbancia promedio de la curva estándar del método.

#### 4.5.4 Estabilidad de la muestra.

Esta fue evaluada con una concentración baja, media y alta de la curva de calibración del sistema (2.5, 20 y 40 mcg/ml, respectivamente). Las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente y fueron leídas a una longitud de onda de 243 nm utilizando como blanco una solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8 a las 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0 y 24 horas. El coeficiente de variación no debe ser mayor al 2.0%.

#### 4.5.5 Evaluación del filtro.

Se evaluó la interferencia de tres filtros, los cuales se presentan en la tabla 6. Para ello, se empleó una solución de 40 mcg/ml tomándose diez alícuotas sucesivamente con el mismo filtro y determinando su absorbancia a una longitud de onda de 243 nm utilizando solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8 como blanco. Se comparó el valor de las absorbancias con el de la misma solución pero sin filtrar. Para todos los casos el coeficiente de variación no debe de ser mayor al 2.0%.

Tabla 6. Filtros evaluados.

Filtro	Poros nominal
Papel Whatman N. 4	0.45 micras
Filtro del disolutor	1.0 micras
Gelman 13	0.45 micras

#### 4.6 Estudio de perfil de disolución.

Para la realización de los perfiles de disolución, se consideraron los siguientes requisitos:

- I. Estudio de perfil de disolución.
- II. Evaluación estadística del factor de similitud ( $f_2$ ).

**Procedimiento:** En el presente estudio, la metodología que se siguió para realizar el perfil de disolución es el descrito en la monografía oficial para "tabletas de Paracetamol" de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª. ed. Se empleó el aparato No. 2, se colocó en el vaso de éste el volumen indicado del medio de disolución, se calentó y permitió que la temperatura del medio se equilibrara. Se colocaron las tabletas en el fondo del vaso sin que se provocaran turbulencias (12 unidades en total por cada lote de producto en estudio) y se operó el aparato a la velocidad indicada. A los tiempos establecidos se tomaron las muestras en forma manual con los filtros seleccionados durante la validación del método analítico y finalmente se procesaron las muestras para poder cuantificar el porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo.

##### *4.6.1 Condiciones experimentales de perfil de disolución.*

Las condiciones del perfil de disolución, se mencionan a continuación:

- Aparato: 2 (paletas)
- Medio de disolución: fosfatos pH =  $5.8 \pm 0.05$
- Volumen del medio: 900 mL
- Temperatura:  $37 \pm 0.5$  °C
- Velocidad: 50 rpm
- Tipo de muestreo: manual
- Volumen de alícuota tomada: 3 ml
- Tiempos de muestreo: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min.
- Método de análisis: espectrofotométrico
- Q = 80% (+ 5%) a los 30 min, en donde Q es la cantidad de principio activo disuelto expresado en % indicado para este producto.

Cabe mencionar que no hubo reposición del medio de disolución y que, una vez tomada la muestra, éstas fueron procesadas haciendo una dilución 0.5:10 llevando a volumen con la solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8 para finalmente leer la muestra a una longitud de

onda de 243 nm utilizando como blanco una solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8. Por cada día de análisis se preparó una curva de calibración.

En lo que respecta a los cálculos para determinar el porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo, se siguió la metodología señalada en la FEUM 7ª. ed. sin reposición del medio de disolución.

#### 4.6.2 Evaluación estadística del factor de similitud.

Para comparar los perfiles de disolución, se utilizó el factor de similitud ( $f_2$ ), que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de prueba y de referencia. La fórmula es la siguiente:

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{0.5} \cdot 100 \}$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

R<sub>t</sub> = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

P<sub>t</sub> = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Un factor de similitud entre 50 y 100 es indicativo de la similitud de los perfiles de disolución.

Es necesario señalar que para que los perfiles en estudio fueran válidos, ambos productos debieron cumplir al menos con el segundo criterio de aceptación de la prueba de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (el promedio de 12 unidades es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q-15%).

## V. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

### 5.1 Pruebas de control de calidad.

En la tabla 7 se presentan los resultados de las pruebas de control de calidad de los productos bajo estudio.

Tabla 7. Resultados de las pruebas de control de calidad.

Producto-lote	Peso promedio (g)	Friabilidad (%)	Dureza (Kg fuerza)	Desintegración (min)	Valoración (%)
G.I.-01	0.5990	0.13	21.40	2.16	98.82
G.I.-02	0.6081	0.35	20.30	1.30	97.71
Portem-01	0.5727	0.19	29.50	3.15	94.27
Portem-02	0.5716	0.24	22.60	2.11	96.27
Quitadol-01	0.5569	0.41	10.08	1.54	98.01
Quitadol-02	0.5638	0.25	13.70	1.39	96.97
Tylenol-01	0.6124	0.34	16.00	0.75	100.36
Tylenol-02	0.6146	0.05	15.80	1.75	99.80
Tempra-01	0.5628	0.02	18.0	10.23	93.91
Tempra-02	0.5583	0.00	16.2	8.45	93.52

#### 5.1.1 Uniformidad de dosis.

##### 5.1.1.1 Variación de masa.

En la tabla 8 se presentan los resultados de variación de masa de los productos en estudio conteniendo 500 mg de Paracetamol.

Tabla 8. Variación de masa de los productos en estudio.

Producto (lote)	% Promedio Paracetamol	Rango	% C.V.
G.I.-01	98.82	[97.25-104.69]	2.34
G.I.-02	97.71	[93.84-99.55]	2.11
Portem-01	94.27	[92.20-96.73]	1.39
Portem-02	96.27	[95.11-98.31]	0.88
Quitadol-01	98.01	[95.09-99.97]	1.50
Quitadol-02	96.97	[95.36-97.63]	0.69
Tylenol-01	100.36	[98.16-101.75]	1.10
Tylenol-02	99.80	[98.35-101.01]	0.98
Tempra-01	93.91	[92.03-94.80]	1.29
Tempra-02	93.52	[92.29-95.07]	0.97

Los resultados que se presentan en la tabla 7 de las pruebas de peso promedio, friabilidad, dureza y desintegración, muestran que los valores se encuentran dentro de los criterios de aceptación establecidos para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. Los resultados de la valoración indican que todos los productos están dentro del rango de 90-110% de la cantidad indicada en el marbete para tabletas de Paracetamol como se indica en la tabla 7.

Con los resultados de la variación de masa de la tabla 8, se muestra que todos los productos están dentro del rango de aceptación de 85-115% y que la desviación estándar relativa fue menor al 6.0%.

## 5.2 Estudio de perfil de disolución.

### 5.2.1 Validación del método analítico.

#### 5.2.1.1 Validación del sistema.

En las tablas 9 y 10 se presentan los resultados de los parámetros de linealidad y precisión generados en la validación del sistema para cuantificar Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8.

Tabla 9. Linealidad del sistema para la cuantificación de Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8.

Parámetros de evaluación de linealidad	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio
$m =$	0.06521	0.06542	0.06649	0.06571
$b =$	0.00571	0.00131	0.00592	0.00431
$r =$	0.99999	1.00000	0.99996	0.99999
$Sy/xy (\%) =$	0.28	0.17	0.72	0.36

Tabla 10. Precisión del sistema para la cuantificación de Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8.

Parámetros de evaluación de precisión	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio
% C.V. del Factor de Respuesta	1.19	0.36	1.30	0.93

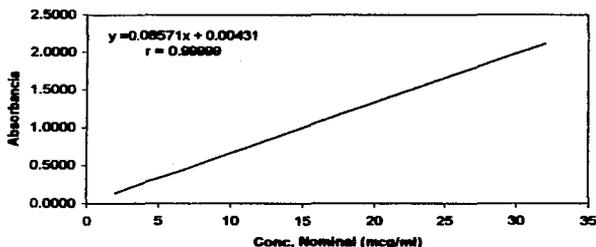


Figura 3. Curva de calibración del sistema para la cuantificación de Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8

En la figura 3 se muestra la curva de calibración generada en la validación del sistema.

De acuerdo a la información de la tabla 9 y figura 2, se muestra que el sistema es lineal en el rango de 2 a 32 mcg/ml con un coeficiente de correlación mayor a 0.99

El sistema es preciso en el rango estudiado ya que el coeficiente de variación del factor de respuesta es menor al 2.0% en cada curva y en forma global, como se indica en la tabla 10.

### 5.2.1.2 Validación del método.

A continuación se presentan los resultados de la validación del método analítico para todos los productos bajo estudio.

Tabla 11. Linealidad del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de las 3 curvas de calibración).

Parámetros de evaluación de linealidad	G.I.	Portem	Quitadol	Tylenol	Tempra
m =	0.06502	0.06469	0.06362	0.06632	0.06370
b =	0.00342	0.00539	0.00396	0.00458	-0.00031
r =	0.99999	1.00000	0.99997	0.99999	0.99999
Sy/xy (%) =	0.41	0.14	0.57	0.30	0.32

Tabla 12. Repetibilidad del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de las 3 curvas de calibración).

Conc. Nominal (mcg/mL)	% C. V. del porcentaje de recobro.				
	G.I.	Portem	Quitadol	Tylenol	Tempra
2	0.15	1.21	0.56	1.39	0.90
4	1.02	0.99	0.40	1.00	0.90
8	0.64	0.69	0.18	0.30	1.11
16	0.42	0.22	0.22	0.20	0.36
20	0.75	0.27	0.27	0.32	0.18
24	0.24	0.18	0.15	0.36	0.45
32	0.21	0.04	0.12	0.24	0.24

Tabla 13. Exactitud intradía del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de las 3 curvas de calibración).

Conc. Nominal (mcg/mL)	G.I.		Portem		Quitadol		Tylenol		Tempra	
	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro
	2	0.73	99.27	1.01	98.99	0.38	99.62	1.05	98.95	0.25
4	0.41	99.59	0.29	99.71	1.61	98.39	1.48	101.48	0.65	100.65
8	0.25	99.75	0.24	100.24	0.21	99.79	0.31	99.69	0.02	100.02
16	0.00	100.00	0.15	100.15	0.28	100.28	0.21	99.79	0.43	99.57
20	0.60	100.60	0.02	99.98	0.45	100.45	0.16	99.84	0.05	99.95
24	0.03	99.97	0.07	100.07	0.34	100.34	0.25	100.25	0.31	100.31
32	0.19	99.81	0.07	99.93	0.40	99.60	0.03	99.97	0.06	99.94

\* D.A% = Desviación Absoluta por ciento.

En las tablas 11, 12 y 13 se presentan los resultados de los parámetros de linealidad, precisión y exactitud generados en la validación del método para todos los productos.

En la evaluación de reproducibilidad, los resultados de los parámetros de validación obtenidos se muestran en las tablas 14 y 15 que a continuación se presentan:

Tabla 14. Reproducibilidad del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de los 3 días de validación).

Conc. Nominal (mcg/mL)	% C. V. del porcentaje de recobro.				
	G.I.	Portem	Quitadol	Tylenol	Tempra
2	0.30	0.17	0.61	1.51	0.32
4	0.35	0.78	1.05	0.55	0.63
8	0.17	0.27	0.29	0.25	0.52
16	0.20	0.35	0.53	0.29	0.39
20	0.27	0.14	0.16	0.11	0.08
24	0.13	0.11	0.14	0.22	0.04
32	0.06	0.11	0.16	0.17	0.08

Table 15. Exactitud interdi del método para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de los 3 días de validación).

Conc. Nominal (mcg/mL)	G.I.		Portem		Quiladol		Tylenol		Tempra	
	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro
	2	0.58	99.42	1.19	98.81	0.29	99.71	0.11	100.11	0.55
4	0.03	99.97	0.38	100.38	0.80	99.20	0.83	100.83	0.08	99.92
8	0.06	99.94	0.08	100.08	0.08	99.92	0.11	99.89	0.15	100.15
16	0.19	99.81	0.12	100.12	0.07	100.07	0.38	99.62	0.11	99.89
20	0.32	100.32	0.17	99.83	0.28	100.28	0.04	99.96	0.10	99.90
24	0.12	100.12	0.14	100.14	0.20	100.20	0.14	100.14	0.35	100.35
32	0.14	99.86	0.04	99.96	0.22	99.78	0.03	100.03	0.13	99.87

\* D.A.% = Desviación Absoluta por ciento.

En las figuras 4, 5, 6, 7 y 8 se muestra la curva de calibración del método para cuantificar Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH = 5.8 de los diferentes productos. Estas figuras se muestran a continuación:

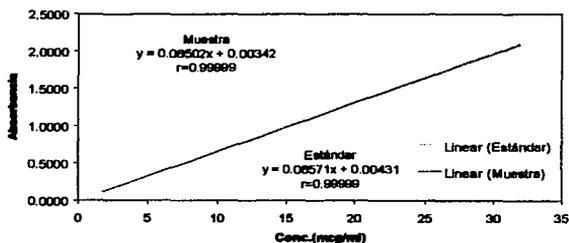


Figura 4. Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el producto G.I.

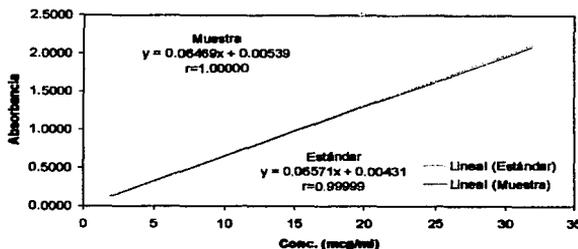


Figura 5. Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el producto Portem.

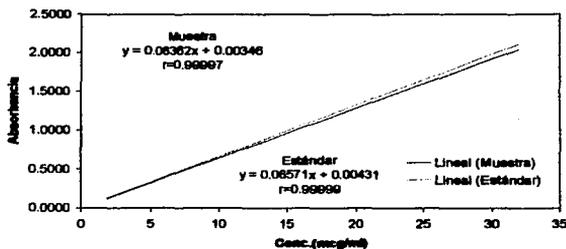


Figura 6. Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el producto Quidol.

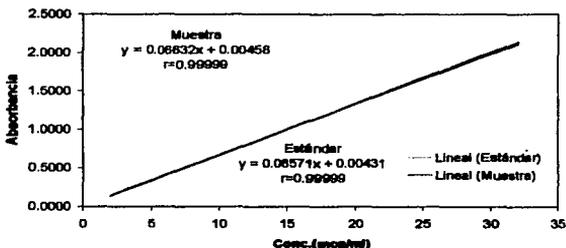


Figura 7. Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el producto Tylenol.

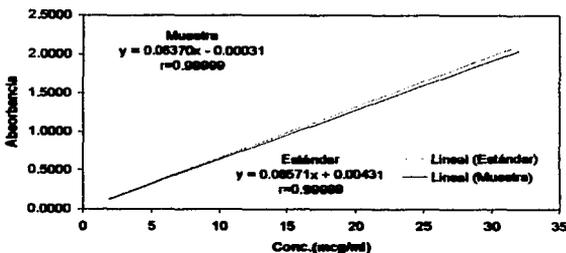


Figura 8. Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el producto Temptra.

Para todos los productos, los resultados presentados en la tabla 11 y en las figuras 4, 5, 6, 7 y 8, muestran que el método fue lineal en el rango de 2 a 32 mcg/ml.

En la tabla 12 se muestra que el coeficiente de variación del porcentaje de recobro en cada punto de la curva de calibración de todos los productos, es menor al 3.0% cumpliendo con así con la repetibilidad del método.

En la tabla 13 puede observarse la exactitud intradía del método analítico mediante la desviación absoluta por ciento de las tres curvas de calibración y en cada punto de las mismas. Para todos los productos, el valor de la desviación absoluta por ciento y del porcentaje de recobro es menor al 3.0% con respecto a la concentración nominal.

La reproducibilidad del método analítico es otro de los parámetros con el que cumplieron todos los productos en estudio. Este parámetro se evaluó durante tres días consecutivos. Tales resultados se muestran en las tablas 14 y 15 para la evaluación de los tres días de reproducibilidad.

### 5.2.1.3 Técnica de estándar adicionado.

A continuación se presentan los resultados de la evaluación de los parámetros de la técnica de estándar adicionado así como las gráficas de linealidad generadas en dicha evaluación.

Tabla 16. Linealidad del método de estándar adicionado para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos (Promedio de las 3 curvas de calibración).

Parámetros de evaluación de linealidad	G.I.	Portem	Quitadol	Tylenol	Tempra
$m =$	0.06550	0.06575	0.06366	0.06611	0.06402
$b =$	0.12762	0.12683	0.13735	0.13531	0.13169
$r =$	1.00000	0.99998	0.99996	0.99999	0.99999
$Sy/xy (\%) =$	0.18	0.39	0.60	0.35	0.33

Tabla 17. Repetibilidad del método de estándar adicionado para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos

Conc. Nominal (mcg/mL)	% C. V. del porcentaje de recobro.				
	G.I.	Portem	Quitadol	Tylenol	Tempra
2	2.93	1.01	2.11	0.27	1.03
4	1.35	0.32	0.96	0.45	1.38
8	0.68	0.32	0.14	0.23	0.85
16	0.34	0.25	0.61	0.24	0.79
20	0.23	0.07	0.10	0.27	0.53
24	0.28	0.47	0.34	0.20	0.42
32	0.32	0.22	0.33	0.05	0.29

Tabla 18. Exactitud del método de estándar adicionado para cuantificar Paracetamol en los diferentes productos

Conc. Nominal (mcg/mL)	G.I.		Portem		Quitadol		Tylenol		Tempa	
	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro	D. A. %	% Recobro
2	0.80	100.80	1.43	101.43	2.37	97.63	2.89	100.6	2.87	97.13
4	0.80	100.80	0.47	100.47	1.34	98.66	0.10	100.10	0.84	99.16
8	0.39	99.61	0.25	100.25	0.23	99.77	0.60	99.40	0.63	100.63
16	0.29	99.71	0.15	99.85	-0.67	100.67	0.54	99.46	0.39	100.39
20	0.03	100.03	0.40	99.60	-0.37	100.37	0.01	99.99	0.12	100.12
24	0.03	100.03	0.26	99.74	-0.40	100.40	0.03	100.03	0.10	100.10
32	0.06	100.06	0.31	100.31	0.49	99.51	0.14	100.14	0.21	99.79

\* D.A.% = Desviación Absoluta por ciento.

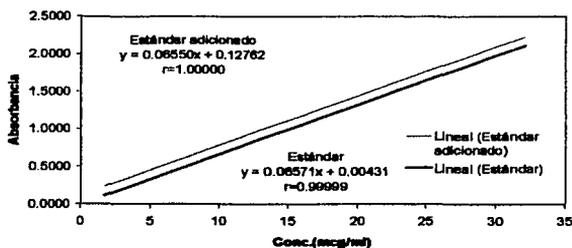


Figura 9. Respuesta lineal del método de estándar adicionado para el producto G.I.

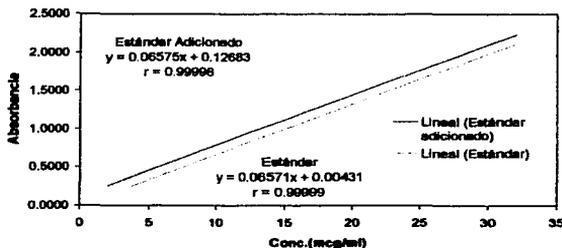


Figura 10. Respuesta lineal del método de estándar adicionado para el producto Portem

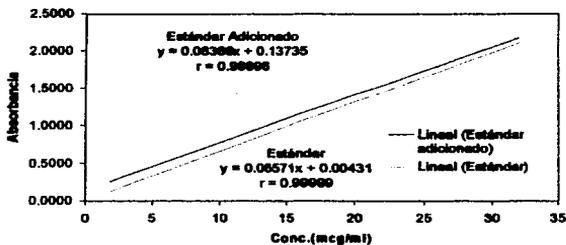


Figura 11. Respuesta lineal del método de estándar adicionado para el producto Qitadol.

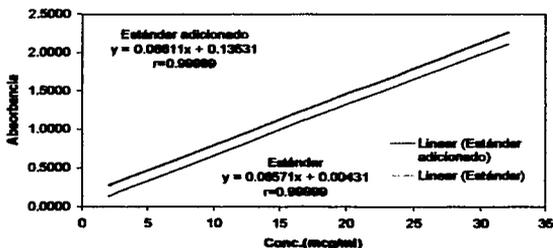


Figura 12. Respuesta lineal del método de estándar adicionado para el producto Tylenol.

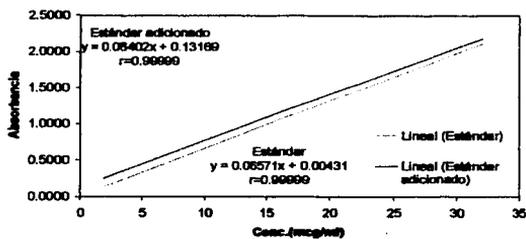


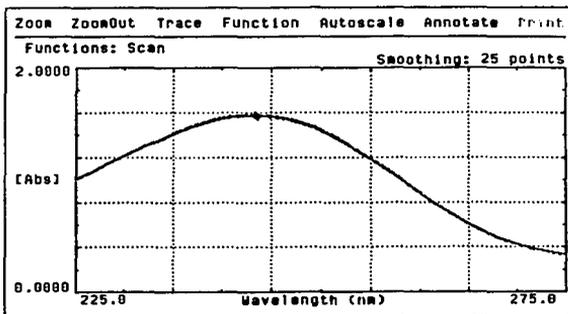
Figura 13. Respuesta lineal del método de estándar adicionado para el producto Tempra.

Con respecto a los resultados de la validación de la técnica del estándar adicionado presentados en las tablas 16, 17 y 18, y en las figuras 9, 10, 11, 12, 13 y 14, todos los productos cumplieron con los mismos parámetros de validación del método indicados en la NOM-177-SSA1-1998 (linealidad, precisión y exactitud). En todos los casos fue necesario calcular la pendiente de la curva del estándar adicionado para poder así obtener el error constante y proporcional y, con ésto, corregir los resultados de los porcentajes disueltos de los perfiles de disolución.

En las tablas del Apéndice A, se muestran los resultados del cálculo del error constante y error proporcional para cada producto así como también las curvas de calibración corregidas empleadas en los perfiles de disolución de los medicamentos en estudio.

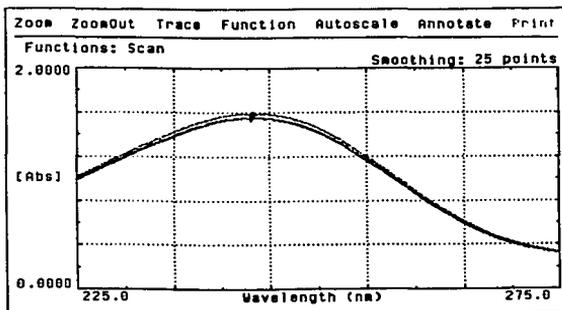
### 5.2.2 Selectividad.

Como se mencionó en la parte experimental, la selectividad se evaluó con la técnica de estándar adicionado, pero como una prueba adicional se realizó un barrido para cada uno de los productos en estudio. Los resultados obtenidos se muestran a continuación.



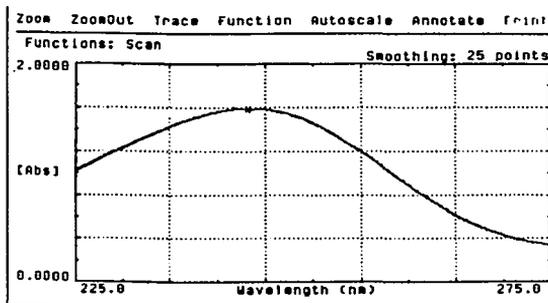
	$\lambda_{max}$	Abs-max
Estándar	243.4	1.5773
Muestra	243.6	1.5649

Figura 14. Técnica de barrido como una prueba complementaria de selectividad para el producto G.I.



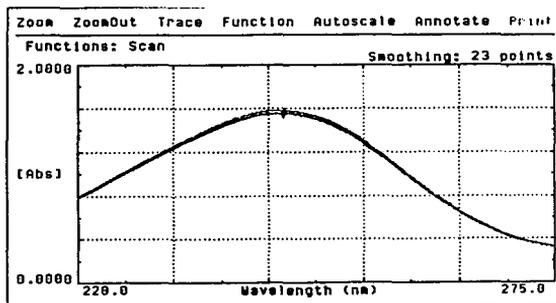
	$\lambda_{max}$	Abs-max
Estándar	243.3	1.5839
Muestra	243.0	1.5447

Figura 15. Técnica de barrido como una prueba complementaria de selectividad para el producto Portem.



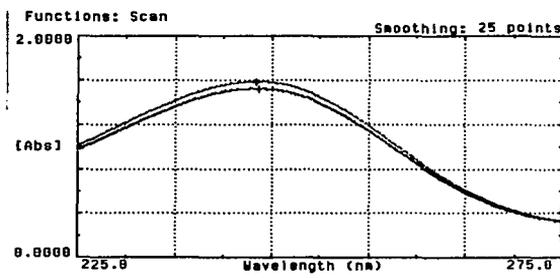
	$\lambda_{max}$	Abs-max
Estándar	243.0	1.5841
Muestra	243.4	1.5820

Figura 16. Técnica de barrido como una prueba complementaria de selectividad para el producto Quitadol.



	$\lambda_{max}$	Abs. <sub>max</sub>
Estándar	243.8	1.5720
Muestra	243.7	1.5567

Figura 17. Técnica de barrido como una prueba complementaria de selectividad para el producto Tylenol.



	$\lambda_{max}$	Abs. <sub>max</sub>
Estándar	243.8	1.5720
Muestra	243.7	1.5567

Figura 18. Técnica de barrido como una prueba complementaria de selectividad para el producto Tempra.

Se observa en las figuras 14 a la 18 que todos los productos conteniendo Paracetamol absorben a la misma longitud de onda que la solución de referencia y que no se aprecia la interferencia de otras moléculas que absorban en la región de 225 a 275 nm. De cualquier manera, las interferencias que pudieran existir por parte de los excipientes fueron corregidas

mediante el cálculo de error constante y error proporcional para cada producto. Como se mencionó anteriormente, dichos resultados se encuentran en las tablas del Apéndice A.

### 5.2.3 Estabilidad de la muestra.

En la tabla 19 se presentan los resultados de estabilidad de 24 horas de Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH=5.8.

Tabla 19. Estabilidad de Paracetamol de una solución estándar

Tiempo(hrs)	Absorbancia		
	Concentración Baja	Concentración Media	Concentración Alta
0.0	0.1408	1.0530	2.1210
0.5	0.1410	1.0544	2.1002
1.0	0.1420	1.0563	2.1002
2.0	0.1448	1.0693	2.1084
3.0	0.1445	1.0640	2.1168
4.0	0.1449	1.0727	2.1084
6.0	0.1469	1.0827	2.1283
8.0	0.1497	1.0796	2.1296
24.0	0.1753	1.106	2.1155
Promedio	0.1443	1.0665	2.1141
Desv.Est.	0.0030	0.0115	0.0116
% C.V. (6hrs.)	1.49	1.03	0.50
% C.V. (8hrs.)	2.11	1.07	0.55
% C.V. (24hrs.)	7.69	1.59	0.52

De los resultados de estabilidad mostrados en la tabla anterior, se observa que al analizar una solución estándar de Paracetamol a diferentes concentraciones y a diferentes tiempos, el coeficiente de variación de las lecturas de absorbancia a las 6 horas, fue menor al 2.0% para las concentraciones alta, media y baja. Con base a estos resultados presentados, las muestras de los perfiles de disolución, una vez que han sido procesadas, deben leerse en un tiempo no mayor a 6 horas.

### 5.2.4 Evaluación del filtro.

En la tabla 20 se presentan los resultados de la evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra.

Tabla 20. Resultados obtenidos de la influencia del filtro utilizando una solución conteniendo 40 mcg/ml de Paracetamol.

Filtraciones consecutivas	Absorbancia		
	Filtro del disolutor (1.0 $\mu$ m)	Filtro Gelman 13 (0.45 $\mu$ m)	Filtro Whatman No.4 (0.45 $\mu$ m )
Blanco	1.2949	1.304	1.3399
1	1.2924	1.2888	1.3434
2	1.2893	1.3008	1.3357
3	1.2905	1.3014	1.3462
4	1.2887	1.3053	1.3413
5	1.2899	1.3085	1.3399
6	1.2893	1.3059	1.3427
7	1.2937	1.3190	1.3385
8	1.2893	1.3190	1.3316
9	1.2912	1.3104	1.3476
Promedio	1.2909	1.3063	1.3407
Desv. Est.	0.0021	0.0089	0.0048
% C.V.	0.16	0.68	0.35

Con los resultados mostrados en la tabla anterior, el filtro de elección fue el del disolutor, ya que, aunque los demás filtros presentaron un coeficiente de variación menor al 2.0%, éste fue el que presentó menos influencia en el análisis, además de que fue más práctico adaptar estos filtros a sondas de plástico que emplear *swinex*.

Con todos los resultados mostrados en las tablas y figuras anteriores se demuestra que el método de analítico para la determinación de Paracetamol fue lineal, preciso y exacto; que la muestra fue estable durante el período de prueba y que no existe influencia significativa del filtro en la toma de la muestra por lo que el método se considera adecuado para llevar a cabo los perfiles de disolución.

### 5.2.5 Evaluación de perfiles de disolución.

A continuación se presentan los resultados de los perfiles de disolución de cada uno de los productos conteniendo Paracetamol 500 mg. Los resultados individuales (absorbancia y porcentaje disuelto al tiempo t) se encuentran en el Apéndice B.

Tabla 21. Valores promedio del % disuelto a los diferentes tiempos de muestreo de cada uno de los productos en estudio.

Producto	Tiempo de muestreo (min)					
	10 (%)	15 (%)	20 (%)	30 (%)	45 (%)	60 (%)
G.I.-01	55.02	69.88	79.42	89.94	93.09	94.37
G.I.-02	58.65	73.57	82.34	89.07	93.22	93.78
Portem-01	55.85	73.16	80.28	87.58	90.30	90.60
Portem-02	79.54	90.28	94.16	96.86	98.00	96.86
Quitadol-01	72.19	88.14	92.52	94.28	95.13	95.38
Quitadol-02	78.40	92.18	95.74	97.38	97.82	97.22
Tylenol-01	90.89	94.21	94.77	95.77	95.50	95.04
Tylenol-02	93.06	93.48	93.94	94.51	94.72	94.99
Tempra-01	35.95	66.41	80.96	91.95	94.96	95.54
Tempra-02	43.77	76.60	88.31	94.47	95.74	96.37

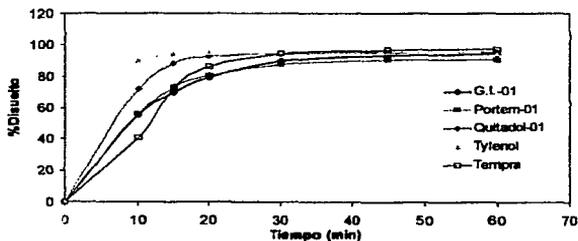


Figura 19. Perfil de disolución de los productos G.I.-01, Portem-01, Quitadol-01, Tylenol y Tempra.

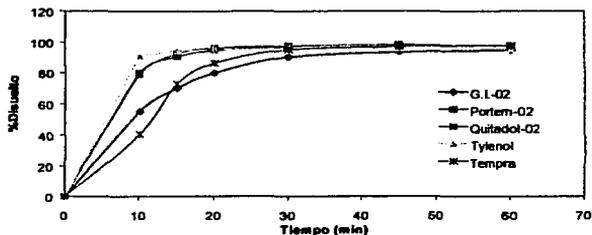


Figura 20. Perfil de disolución de los productos G.I-02, Portem-02, Quitadol-02, Tylenol y Tempra.

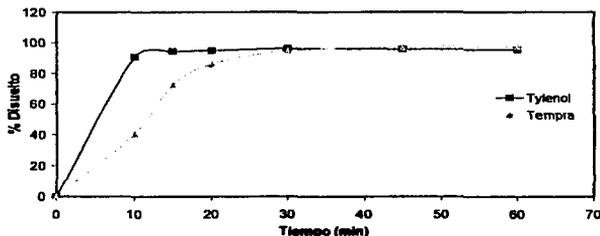


Figura 21. Comparación del perfil de disolución de los productos Tylenol y Tempra.

En los resultados presentados en la tabla 21, se observa que a los 15 minutos se ha disuelto más del 85% del principio activo de los productos Tylenol, Quitadol y Portem (sólo el lote 2 para este último producto) y que a los 30 minutos se ha disuelto más del 85% de Paracetamol de los productos G.I. y Tempra. Estas diferencias pueden deberse principalmente a la formulación de cada producto y desde aquí se puede predecir que el producto G.I. tiene una similitud en cuanto a su perfil de disolución con el producto Tempra y los productos Quitadol y Portem (lote 2), con el Tylenol. Estas similitudes en los perfiles de disolución también pueden apreciarse en las figuras 19 y 20, sin embargo, la prueba estadística confirmativa de la similitud entre los productos es el factor de similitud  $f_2$ .

En la figura 21 se puede apreciar claramente las diferencias en los perfiles de disolución entre el producto Tylenol y el Tempra, pues el Tylenol se disuelve más rápidamente que el Tempra (a los 15 minutos se ha disuelto más del 85% comparado con el Tempra, que es hasta los 30 minutos cuando se ha disuelto esta misma cantidad).

### 5.2.6 Factor de similitud.

En la tabla 22 se presenta el resultado del factor de similitud  $f_2$  evaluado para cada producto estudiado conteniendo 500 mg de Paracetamol comparado con: a) Tempra y b) Tylenol.

Tabla 22. Factor de similitud de los productos en estudio con respecto a los productos de referencia Tempra y Tylenol.

Producto	$f_2$	
	Comparado con Tempra	Comparado Con Tylenol
G.I.-01	53.5	31.3
G.I.-02	50.9	33.9
Portem-01	49.6	31.9
Portem-02	29.9	53.8
Quitadol-01	34.1	43.0
Quitadol-02	29.8	52.6
Tylenol	24.8	---
Tempra	---	24.8

Los valores de  $f_2$  presentados en la tabla 22 confirman la similitud de los productos Quitadol (lote 2) y Portem (lote 2) con el producto Tylenol, y el producto G.I. con el Tempra, ya que tales valores de  $f_2$  están dentro del rango de 50 a 100 para ser aceptados como productos similares.

En la misma tabla, también se observa las diferencias en el perfil de disolución que existe entre los productos Tylenol y Tempra cuando se comparan uno con otro.

Cabe mencionar que los productos Portem lote 1 y Tempra lote 2, no cumplieron con el criterio para poder aplicar la prueba estadística  $f_2$ , pues el coeficiente de variación para el primer tiempo de muestreo para ambos productos es mayor al 20% y mayor al 10% para el segundo tiempo. (Estos resultados se muestran en el Apéndice B). A pesar de estos inconvenientes, se le aplicó la prueba de  $f_2$  al lote 1 del producto Portem generando resultados insatisfactorios. Para el producto Tempra, esta variabilidad se puede deberse en parte a la lenta desintegración mostrado por dicho producto. De cualquier forma, el lote 1 del producto Tempra fue el empleado para aplicar la prueba estadística  $f_2$  cumpliendo así con el criterio para poder aplicar esta prueba estadística.

Es necesario señalar la carencia de los controles en proceso para los productos Portem y Quitadol, ya que el factor de similitud mostrado en la tabla 22, indica diferencias significativas para estos dos productos cuando se comparan con Tylenol y con Tempra. En adición a esto, sólo un lote (el 1) de los productos Quitadol y Portem presentaron intercambiabilidad con el Tylenol mas no así con el Tempra.

Como se mencionó anteriormente, el hecho de que los resultados sean diferentes si se comparan los productos de prueba con Tylenol y con Tempra, radica principalmente en la formulación del medicamento, pues es muy probable que el Tylenol presente una mayor cantidad de desintegrante como excipiente que el Tempra. Esto se ve reflejado en los resultados de la prueba de desintegración, pues el Tempra tardó en desintegrarse un tiempo de 8 a 10 minutos, aproximadamente, no sucediendo esto con el Tylenol, Quitadol y Portem cuya desintegración de la forma farmacéutica ocurrió en los primeros 2 a 3 minutos de la prueba

Con los resultados presentados, también se confirma que el medicamento Genérico Intercambiable es similar con el Tempra, indicado éste último como medicamento de referencia por la Secretaría de Salud, más no así con el Tylenol, indicado por la FDA como innovador, y que, al igual que el Tempra, se encuentra a la venta en nuestro país.

### 5.2.7 Criterio de aceptación de la prueba de perfil de disolución.

En la tabla 23 se presentan los resultados de los criterios de aceptación para muestras unitarias del perfil de disolución así como los porcentajes disueltos en el tiempo establecido para Q = 85% a los 30 minutos.

Tabla 23. Criterio de aceptación para muestras unitarias de los productos en estudio.

Producto	Etapa	% Disuelto a los 30 min.
G.I.-01	S1	89.94
G.I.-02	S2	89.07
Portem-01	S2	87.58
Portem-02	S1	96.86
Quitadol-01	S1	94.28
Quitadol-02	S1	97.38
Tylenol-01	S1	95.77
Tylenol-02	S1	94.51
Tempra-01	S1	91.95
Tempra-02	S1	94.47

De acuerdo a los resultados presentados en la tabla anterior, en general, todos los productos cumplen con la etapa S1 para pruebas unitarias, de acuerdo a lo señalado en la FEUM 7ª. ed., excepto los productos G.I. lote 2 y Portem lote 1 para los cuales fue necesario repetir el perfil con 6 unidades más de dosificación. Al final, estos productos cumplieron con el segundo criterio de aceptación S2.

## VI. CONCLUSIONES

- El método analítico para cuantificar Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos, fue lineal, preciso, exacto, selectivo y estable por lo que se consideró adecuado para llevar a cabo el estudio de perfil de disolución.
- Los productos comerciales estudiados conteniendo Paracetamol 500 mg, cumplen con las especificaciones señaladas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 7ª. ed.).
- Aunque el Tylenol es el medicamento indicado en el *Orange Book* por la FDA como medicamento innovador, el medicamento de referencia a emplear debe ser el indicado por nuestras autoridades sanitarias, en este caso el Tempra, que presentó un menor porcentaje disuelto de principio activo a los primeros tiempos de muestreo, por lo que el único medicamento para el cual se demostró su intercambiabilidad fue el G.I.

## OBSERVACIONES:

A pesar de que en nuestro país está a la venta el medicamento innovador de Paracetamol (Tylenol), las autoridades sanitarias consideran al producto Tempra como el medicamento contra el cual se tendría que comparar todos los medicamentos de prueba que quieran salir a la venta bajo el rubro de "Genéricos Intercambiables". Se sabe lo anterior por el hecho de que el Tempra posee el registro más antiguo ante la Secretaría de Salud, sin embargo, otro de los aspectos que debería considerarse es que este producto sea bioequivalente contra el innovador lo cual, al menos en lo que se refiere a disolución, no lo es.

La cuestión aquí es cuáles deberían ser los lineamientos a seguir por parte de nuestras autoridades sanitarias para la selección de un medicamento de referencia, tomando como objetivo principal el bienestar de los pacientes que consumen dichos medicamentos.

Sería recomendable que las autoridades sanitarias evaluaran la posibilidad de considerar al Tylenol como el medicamento contra el cual se tendría que comparar los medicamentos de prueba en el programa de Genéricos Intercambiables, en función del desempeño mostrado en su perfil de disolución en términos de porcentaje disuelto. De la misma manera, es importante que la Secretaría de Salud implemente una reglamentación en donde todo medicamento que se encuentre a la venta al público en el mercado farmacéutico nacional, presente las pruebas de disolución o de bioequivalencia, según sea el caso, para su registro. Lo anterior es con el propósito de garantizar su desempeño *in vivo* cuando éstos son administrados a los pacientes que lo requieran para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que "establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen sus pruebas". Diario Oficial de la Federación. 7 de mayo de 1999.
2. Godman & Gilman. "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 8ª. Ed. 1989. p 641-643.
3. Medicamentos Genéricos Intercambiables. Una perspectiva biofarmacéutica. Informacéutico. Vol. 7. No. 3. Julio 2000, p 39-40
4. Acuerdo en el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles. Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. 19 de marzo de 1998. p 46-53.
5. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Clin/Pharm August 1997.
6. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. August 2000.
7. Torrado, G., et.al. "Correlation of in vitro and in vivo acetaminophen availability from albumin microaggregates oral modified release formulations". Int J Pharm 2001, Apr 17. 271 (1-2): 193.
8. Yu, Lawrence X., et.al. "Influence of Drug Release Properties of Conventional Solid Dosage Forms on the Systemic Exposure of Highly Soluble Drugs". AAPS PharmSci 2001. 3 (3). Artículo 24
9. Gennaro, Alfonso R. "Remington. Farmacia". 19ª. Ed. 1995. Cap. 31.
10. Aiache, J.M., et. al. "Biofarmacia". 2ª. Ed. 1976. p 1-20, 163-188.
11. Shargel, Leon, et. al. "Comprehensive Pharmacy Review". 3ª. Ed. 1997. Cap: 4.
12. Wagner, John G. "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics". 1ª. Ed. 1971. Caps. 15, 16, 17, 18.
13. Farmacoepa de los Estados Unidos Mexicanos FEUM, 7ª. Ed. Secretaría de Salud. 1996. p 245-251, 1721-1723.
14. Cardone, M. J. "Detection and determination of error in analytical methodology. Part I: In the method verification program". J. Assoc. off. Anal. Chem. 66(5): p 1257-1282. 1983.
15. Cardone, M. J. "Detection and determination of error in analytical methodology. Part II: Correction for corrigible systematic error in the course of some real sample analysis". J. Assoc. off. Anal. Chem. (3): p 1283-1301. 1983.
16. McVan, Barbara I. "Indice de Medicamentos". 1a. Ed. 1993. p 2-4.
17. The Merck Index. 12ª. Ed. 1996. p 9.
18. British Pharmacopea 1993. p 1042-1043
19. United States Pharmacopea. USP XXIV. NF 19. 2000
20. Craig, Charles R. "Modern Pharmacology with Clinical Applications". 5ª. Ed. p: 327-328.

## APENDICE A

### Evaluación de perfiles de disolución.

- Error constante y proporcional.

*Parámetros de corrección por error constante (E.C) y error proporcional (E.P).*

Producto	Corrección de blanco	% EC	$m_{\text{mosa}}$	%EP	EP
G.I.	-0.0009	0.11	0.0655	99.69	0.9969
Portem	0.0011	0.12	0.0658	100.07	1.0007
Quitadol	-0.0004	0.04	0.0637	96.88	0.9688
Tylenol	0.0003	0.03	0.0661	100.61	1.0061
Temptra	-0.0046	-0.50	0.0640	97.43	0.9743

- Curvas de calibración corregidas.

*Datos de curvas de calibración corregidas empleadas en los perfiles de disolución de los productos en estudio.*

Producto	Lote	Perfil	$m_e$	EP	$m_e \cdot EP$	Ord
G.I.	1	1	0.0657	0.9969	0.0655	0.0034
		2	0.0662	0.9969	0.0660	0.0034
	2	1	0.0662	0.9969	0.0660	0.0034
		2	0.0662	0.9969	0.0660	0.0034
Portem	1	1	0.0657	1.0007	0.0658	0.0054
		2	0.0657	1.0007	0.0658	0.0054
	2	1	0.0657	1.0007	0.0658	0.0054
		2	0.0657	1.0007	0.0658	0.0054
Quitadol	1	1	0.0657	0.9688	0.0637	0.0040
		2	0.0648	0.9688	0.0628	0.0040
	2	1	0.0648	0.9688	0.0628	0.0040
		2	0.0648	0.9688	0.0628	0.0040
Tylenol	1	1	0.0657	1.0061	0.0661	0.0046
		2	0.0669	1.0061	0.0673	0.0046
	2	1	0.0669	1.0061	0.0673	0.0046
		2	0.0669	1.0061	0.0673	0.0046
Temptra	1	1	0.0657	0.9743	0.0640	-0.0003
		2	0.0665	0.9743	0.0648	-0.0003
	2	1	0.0665	0.9743	0.0648	-0.0003
		2	0.0665	0.9743	0.0648	-0.0003

Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto G.I.-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
10	1.0201	0.9895	0.9827	1.0008	1.1057	1.0103	1.0437	0.8737	1.0016	0.9726	1.0681	0.9175
15	1.3271	1.3300	1.3124	1.3015	1.2390	1.2544	1.3142	1.1439	1.3255	1.2301	1.3013	1.1780
20	1.5530	1.4823	1.4189	1.4844	1.4713	1.4378	1.4801	1.3696	1.4422	1.3889	1.4661	1.3711
30	1.7279	1.6274	1.6012	1.6901	1.5603	1.7052	1.6834	1.6597	1.6272	1.6173	1.5904	1.6091
45	1.7968	1.6400	1.6615	1.6724	1.6052	1.7854	1.7404	1.7136	1.7067	1.7067	1.7153	1.6567
60	1.8864	1.6885	1.7733	1.6772	1.6984	1.8021	1.6402	1.7367	1.7084	1.6834	1.7067	1.6834

Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto G.I.-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
10	0.9267	0.9922	1.2032	0.8005	1.1669	0.9911	0.9891	1.2034	1.3377	1.1253	1.0729	0.9966
15	1.2798	1.2289	1.4505	1.3548	1.4086	1.2343	1.2967	1.2986	1.3861	1.4522	1.3576	1.3598
20	1.3414	1.3201	1.5440	1.6020	1.5392	1.3492	1.4415	1.5557	1.6210	1.6268	1.5603	1.5421
30	1.5604	1.4816	1.6503	1.7417	1.6503	1.5427	1.5399	1.6572	1.6764	1.7143	1.6795	1.6514
45	1.5775	1.6567	1.6487	1.7637	1.6424	1.5731	1.7381	1.6997	1.7632	1.8019	1.7958	1.8019
60	1.6052	1.6301	1.7225	1.7596	1.6631	1.6393	1.7939	1.7958	1.7416	1.7329	1.7227	1.7860

Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Portem-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
10	1.4267	1.1307	1.1212	1.2612	1.0086	1.1662	1.1489	0.8170	0.6212	0.9789	1.1187	0.5301
15	1.4979	1.5817	1.3864	1.4916	1.4316	1.4367	1.5002	1.1368	1.0959	1.2822	1.3713	0.9356
20	1.5792	1.7041	1.4989	1.5568	1.4958	1.6001	1.5692	1.2451	1.4387	1.3800	1.4703	1.1860
30	1.7341	1.7489	1.7180	1.7546	1.7127	1.6891	1.6715	1.3882	1.6098	1.5131	1.5231	1.2841
45	1.7396	1.7024	1.7396	1.7180	1.6924	1.7007	1.6859	1.5391	1.6795	1.6560	1.6514	1.4481
60	1.7197	1.7110	1.6745	1.6745	1.6498	1.6940	1.6779	1.6514	1.6683	1.6715	1.6606	1.5655

Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Portem-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
10	1.5223	1.5454	1.4993	1.6572	1.3206	1.3212	1.3633	1.5383	1.4804	1.3131	1.4242	1.5295
15	1.7329	1.6540	1.7546	1.7525	1.6492	1.6605	1.5552	1.6154	1.6009	1.6154	1.5886	1.7053
20	1.7752	1.7485	1.7014	1.7485	1.7546	1.7123	1.7312	1.7013	1.7261	1.7143	1.6870	1.7435
30	1.7546	1.7782	1.7669	1.7648	1.7903	1.7903	1.7747	1.7824	1.7747	1.7942	1.7805	1.7902
45	1.7903	1.7873	1.7632	1.7614	1.7795	1.7816	1.8146	1.8043	1.8146	1.8471	1.8146	1.8382
60	1.8037	1.7032	1.7627	1.7669	1.7710	1.7816	1.7597	1.7855	1.8104	1.7922	1.7766	1.8273

Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Quitadol-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
10	1.1066	1.3832	1.4809	1.4225	1.4695	1.2604	1.2862	1.2271	1.2974	1.3362	0.9881	1.1336
15	1.4742	1.5608	1.6112	1.6188	1.6432	1.5211	1.5513	1.6085	1.6512	1.5181	1.535	1.5051
20	1.6109	1.6766	1.6842	1.6254	1.6517	1.6122	1.6222	1.7020	1.6839	1.6195	1.6696	1.5796
30	1.6268	1.6404	1.6214	1.7144	1.6517	1.6391	1.6527	1.7576	1.7334	1.6774	1.7020	1.6986
45	1.6295	1.6842	1.6796	1.7312	1.6842	1.6589	1.6774	1.7444	1.7407	1.6774	1.6822	1.7105
60	1.6662	1.6935	1.6489	1.7095	1.6904	1.6377	1.7576	1.7634	1.7244	1.6044	1.7316	1.7262

Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Quitadol-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
10	1.5355	1.3976	1.3309	1.4743	1.4796	1.4934	1.4193	1.2671	1.3608	1.3624	1.2966	1.2980
15	1.7145	1.6717	1.6588	1.6750	1.6717	1.7237	1.6461	1.5813	1.5854	1.5479	1.5963	1.5860
20	1.7330	1.7386	1.7405	1.7425	1.7255	1.7601	1.6749	1.6368	1.6430	1.6539	1.7112	1.6602
30	1.7021	1.7541	1.7164	1.7444	1.7723	1.7500	1.7410	1.7296	1.6918	1.7391	1.6935	1.7391
45	1.7405	1.7869	1.7179	1.7541	1.6750	1.7550	1.7353	1.7430	1.7203	1.7296	1.7277	1.7826
60	1.6463	1.7641	1.7292	1.7806	1.6849	1.7702	1.7669	1.7334	1.7094	1.7312	1.6523	1.7710

Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Tylenol-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
10	1.7309	1.5646	1.7208	1.7354	1.7093	1.6190	1.7291	1.6631	1.7087	1.6722	1.6924	1.6845
15	1.7725	1.7225	1.7459	1.7482	1.7609	1.6550	1.7710	1.7450	1.7966	1.7597	1.7710	1.7710
20	1.7911	1.7609	1.7892	1.7309	1.7892	1.6633	1.7754	1.7454	1.7729	1.7729	1.7826	1.7710
30	1.8257	1.7542	1.7866	1.7683	1.7893	1.7609	1.8110	1.7396	1.7846	1.7634	1.8027	1.7826
45	1.8158	1.7565	1.7815	1.7898	1.7810	1.7555	1.7886	1.7559	1.7653	1.7748	1.7986	1.7432
60	1.8091	1.7720	1.7795	1.7739	1.7892	1.7395	1.7578	1.7501	1.7905	1.7597	1.7504	1.7308

Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Tylenol-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
10	1.7150	1.7253	1.7231	1.7015	1.7636	1.7359	1.7312	1.7696	1.8061	1.7383	1.7715	1.7527
15	1.7349	1.7504	1.7409	1.7323	1.7972	1.7365	1.7446	1.8139	1.7754	1.7326	1.7852	1.6847
20	1.7377	1.7791	1.7482	1.7082	1.7950	1.7341	1.7439	1.8203	1.7857	1.7383	1.7773	1.7658
30	1.7332	1.7993	1.7382	1.7467	1.7898	1.7598	1.7400	1.7965	1.8014	1.7639	1.7993	1.7952
45	1.7341	1.7971	1.7449	1.8013	1.7919	1.7549	1.7491	1.7912	1.8160	1.7472	1.7952	1.7872
60	1.7370	1.7952	1.7359	1.7771	1.7972	1.7655	1.7527	1.8076	1.8203	1.7872	1.8055	1.7912

Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Tempra-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
10	0.6204	0.5164	0.6647	0.7557	0.6069	0.6892	0.7335	0.6733	0.5721	0.7140	0.6238	0.5652
15	1.2070	1.0822	1.2201	1.2559	1.1866	1.1729	1.2272	1.2037	1.2521	1.1408	1.2754	1.0920
20	1.4359	1.4155	1.5267	1.4891	1.4242	1.4583	1.4655	1.4220	1.4968	1.3997	1.5443	1.3922
30	1.6620	1.6735	1.6847	1.7165	1.6287	1.6657	1.6510	1.6646	1.6708	1.5821	1.6724	1.5872
45	1.7546	1.6461	1.7217	1.7148	1.6259	1.6735	1.7117	1.7607	1.7588	1.7364	1.7239	1.6916
60	1.7740	1.7011	1.7306	1.7452	1.6751	1.7471	1.7049	1.7169	1.7221	1.6932	1.7134	1.7204

Absorbancia del Paracetamol contenido en el producto Tempra.-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
10	0.6555	0.7028	0.8904	0.8579	0.8056	0.922	0.7267	0.8960	0.7542	0.7839	0.8061	0.6719
15	1.3048	1.427	1.4557	1.3914	1.3519	1.4866	1.4080	1.3667	1.3517	1.4829	1.2698	1.3114
20	1.5532	1.6216	1.6259	1.6059	1.5326	1.6259	1.5979	1.6144	1.6054	1.6092	1.5845	1.5845
30	1.7262	1.6773	1.6424	1.7243	1.6789	1.7628	1.6871	1.7458	1.6868	1.7320	1.7253	1.7204
45	1.7489	1.7509	1.6723	1.7688	1.6806	1.8050	1.7337	1.7241	1.7155	1.7354	1.7270	1.7270
60	1.7470	1.7729	1.7355	1.7729	1.7028	1.8101	1.7287	1.7287	1.7220	1.7636	1.7026	1.7406

Porciento disuelto de Paracetamol contenido en el producto G.I-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2						Promedio	Desv. Est.	% C.V.
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
10	55.81	54.12	53.74	54.74	60.50	55.28	56.64	47.36	54.35	52.75	57.98	49.76	54.42	3.4665	6.37
15	72.57	72.71	71.74	71.16	67.78	68.60	71.29	62.00	71.89	66.69	70.61	63.87	69.24	3.5232	5.09
20	84.86	81.00	77.54	81.11	80.42	78.58	80.24	74.18	78.19	75.26	79.50	74.29	78.76	3.1384	3.98
30	94.35	88.87	87.42	92.27	85.24	93.08	91.17	89.78	88.14	87.55	86.19	87.09	89.26	2.8834	3.23
45	98.07	89.55	90.68	91.31	87.67	97.42	94.23	92.67	92.40	92.34	92.89	89.64	92.41	3.0641	3.32
60	102.90	92.16	96.70	91.57	92.69	98.32	88.88	93.90	92.49	91.10	92.43	91.07	93.68	3.8493	4.11

Porciento disuelto de Paracetamol contenido en el producto G.I-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2						Promedio	Desv. Est.	% C.V.
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
10	50.26	53.81	65.32	43.41	63.33	53.76	53.67	65.32	72.65	61.07	58.22	54.06	57.91	7.9888	13.80
15	69.38	66.63	78.71	73.43	76.42	66.93	70.32	70.47	75.27	78.77	73.64	73.73	72.81	4.1292	5.67
20	72.71	71.55	83.76	86.77	83.47	73.13	78.14	84.35	87.95	88.20	84.58	83.56	81.51	6.0500	7.42
30	84.49	80.24	89.48	94.28	89.45	83.54	83.43	89.81	90.93	92.90	90.99	89.44	88.25	4.2989	4.87
45	85.40	89.62	89.39	95.46	89.02	85.17	94.06	92.08	95.58	97.60	97.23	97.51	92.34	4.5541	4.93
60	86.88	88.20	93.33	95.24	90.13	88.71	97.04	97.22	94.43	93.91	93.32	96.66	92.92	3.6011	3.88

Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto Portem-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min)	Perfil 1						Perfil 2						Promedio	Desv. Est.	% C.V.
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
10	77.67	61.50	60.97	68.63	54.82	63.44	62.50	44.35	33.66	53.19	60.82	28.68	55.85	14.1269	25.29
15	81.55	86.02	75.40	81.16	77.82	78.15	81.61	61.74	59.48	69.68	74.56	50.73	73.16	10.6916	14.61
20	85.95	92.66	81.49	84.69	81.30	87.01	85.35	67.61	78.06	74.98	79.92	64.31	80.28	8.1303	10.13
30	94.32	95.08	93.33	95.38	93.02	91.81	90.87	75.34	87.30	82.17	82.78	69.61	87.58	8.4162	9.61
45	94.62	92.58	94.49	93.41	91.93	92.44	91.65	83.46	91.05	89.87	89.68	78.44	90.30	4.7550	5.27
60	93.55	93.04	91.00	91.07	89.64	92.08	91.22	89.49	90.45	90.70	90.18	84.73	90.60	2.2227	2.45

Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto Portem-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min)	Perfil 1						Perfil 2						Promedio	Desv. Est.	% C.V.
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
10	82.99	84.21	81.75	90.40	71.92	71.95	74.28	83.82	80.71	71.51	77.58	83.39	79.54	6.0505	7.61
15	94.45	90.12	95.63	95.58	89.79	90.40	84.72	88.02	87.27	87.95	86.52	92.95	90.28	3.6446	4.04
20	96.74	95.24	92.75	95.36	95.50	93.21	94.26	92.67	94.05	93.31	91.86	95.02	94.16	1.4449	1.53
30	95.63	96.85	96.29	96.24	97.43	97.42	96.61	97.05	96.68	97.63	96.91	97.54	96.86	0.6079	0.63
45	97.55	97.34	96.09	96.06	96.85	96.95	98.76	98.23	98.83	100.48	98.74	100.13	98.00	1.4460	1.48
60	98.27	92.82	96.06	96.35	96.39	96.95	95.81	97.22	98.60	97.53	96.70	99.54	96.86	1.6870	1.74

Porciento disuelto de Paracetamol contenido en el producto Quitado1-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2						Promedio	Desv. Est.	% C.V.
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
10	62.25	77.89	83.43	80.09	82.79	70.91	72.41	69.02	73.01	75.19	55.55	63.77	72.19	8.5351	11.82
15	82.90	87.87	90.75	91.12	92.54	85.56	87.30	90.45	92.89	85.40	86.27	84.64	88.14	3.3168	3.76
20	90.56	94.35	94.83	91.49	93.02	90.66	91.27	95.68	94.72	91.08	93.81	88.81	92.52	2.1579	2.33
30	91.44	92.33	91.33	96.45	93.02	92.16	92.97	98.78	97.48	94.31	95.62	95.45	94.28	2.4635	2.61
45	91.59	94.77	94.56	97.39	94.83	93.26	94.35	98.05	97.89	94.31	94.52	96.11	95.13	1.9160	2.01
60	93.63	95.28	92.86	96.18	95.17	92.08	98.79	99.10	96.98	90.27	97.25	96.98	95.38	2.7178	2.85

Porciento disuelto de Paracetamol contenido en el producto Quitado1-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2						Promedio	Desv. Est.	% C.V.
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
10	86.48	78.66	74.90	83.00	83.30	84.10	79.87	71.30	76.57	76.67	72.96	73.04	78.40	4.9769	6.35
15	96.54	94.06	93.32	94.27	94.09	97.04	92.61	88.95	89.19	87.09	89.80	89.22	92.18	3.2384	3.51
20	97.57	97.81	97.89	98.05	97.10	99.08	94.22	92.06	92.42	93.02	96.23	93.37	95.74	2.5355	2.65
30	95.85	98.67	96.55	98.16	99.71	98.51	97.91	97.24	95.14	97.78	95.24	97.77	97.38	1.4220	1.46
45	97.98	100.50	96.63	98.70	94.30	98.79	97.59	97.98	96.72	97.25	97.14	100.19	97.82	1.6520	1.70
60	92.76	99.23	97.26	100.16	94.85	99.63	99.34	97.45	96.12	97.34	92.96	99.55	97.22	2.5824	2.66

Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto Tylenol-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min)	Perfil 1						Perfil 2						Promedio	Desv. Est.	% C.V.
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
10	93.95	84.91	93.39	94.14	92.77	87.84	92.21	88.68	91.11	89.16	90.23	89.81	90.69	2.7887	3.08
15	96.20	93.46	94.75	94.84	95.57	89.79	94.44	93.03	95.78	93.81	94.41	94.41	94.21	1.6714	1.77
20	97.21	95.53	97.09	93.90	97.09	90.24	94.67	93.06	94.52	94.51	95.02	94.41	94.77	1.6498	2.06
30	99.07	95.17	96.95	95.91	97.10	95.48	96.55	92.75	95.14	94.01	96.08	95.02	95.77	1.6061	1.68
45	98.54	95.29	96.67	97.06	96.65	95.19	95.37	93.61	94.13	94.61	95.87	92.95	95.50	1.5795	1.65
60	98.18	96.12	96.57	96.22	97.09	94.34	93.76	93.30	95.45	93.82	93.34	92.30	95.04	1.8130	1.91

Porcentaje disuelto de Paracetamol contenido en el producto Tylenol-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2						Promedio	Desv. Est.	% C.V.
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
10	91.49	92.03	91.91	90.75	94.08	92.59	92.35	94.42	96.35	92.73	94.50	93.49	93.06	1.5660	1.68
15	92.55	93.36	92.86	92.39	95.87	92.62	93.07	96.77	94.72	92.43	95.23	89.88	93.48	1.8726	2.00
20	92.70	94.88	93.24	91.11	95.75	92.49	93.03	97.11	95.26	92.73	94.81	94.18	93.94	1.6843	1.79
30	92.46	95.95	92.72	93.15	95.48	93.85	92.82	95.85	96.09	94.08	95.97	95.73	94.51	1.4678	1.55
45	92.50	95.83	93.07	96.02	95.59	93.59	93.30	95.57	96.86	93.20	95.76	95.31	94.72	1.4658	1.55
60	92.66	95.73	92.60	94.75	95.87	94.15	93.49	96.43	97.08	95.30	96.30	95.52	94.99	1.4792	1.56

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Porcentaje disuelto de Paracetamol, contenido en el producto Tempra-01 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2						Promedio	Desv. Est.	% C.V.
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
10	34.80	28.97	37.30	42.39	34.05	38.66	40.68	37.34	31.72	39.60	34.59	31.34	35.95	4.0765	11.34
15	67.57	60.58	68.32	70.33	66.43	65.68	67.94	66.63	69.27	63.16	70.57	60.43	66.41	3.4254	5.16
20	80.31	79.13	85.39	83.31	79.65	81.57	81.05	78.64	82.73	77.41	85.36	76.95	80.96	2.8222	3.49
30	92.86	93.45	94.16	95.93	91.00	93.07	91.23	91.94	92.28	87.41	92.39	87.64	91.95	2.4475	2.66
45	97.98	91.93	96.20	95.84	90.85	93.51	94.55	97.20	97.09	95.85	95.20	93.35	94.96	2.1898	2.31
60	99.05	94.96	96.69	97.51	93.56	97.56	94.18	94.81	95.09	93.49	94.63	94.92	95.54	1.7545	1.84

Porcentaje disuelto de Paracetamol, contenido en el producto Tempra-02 de ambos perfiles a los diferentes tiempos de muestreo.

Tiempo (min.)	Perfil 1						Perfil 2						Promedio	Desv. Est.	% C.V.
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
10	5.06	5.27	6.37	6.69	3.62	4.43	6.69	4.89	6.16	4.21	10.09	3.41	5.57	1.8172	32.60
15	36.35	38.97	49.37	47.57	44.66	51.11	40.30	49.67	41.82	43.46	44.71	37.25	43.77	4.9789	11.38
20	72.20	78.96	80.58	77.02	74.82	82.28	77.92	75.66	74.81	82.05	70.31	72.56	76.60	3.9059	5.10
30	85.87	89.66	89.94	88.83	84.77	89.95	88.37	89.29	88.77	89.00	87.63	87.59	88.31	1.6132	1.83
45	95.36	92.72	90.85	95.32	92.79	97.46	93.26	96.50	93.24	95.74	95.35	95.04	94.47	1.8890	2.00
60	96.60	96.74	92.48	97.75	92.88	99.76	95.81	95.31	94.80	95.92	95.44	95.40	95.74	1.9552	2.04
	96.49	97.94	95.93	97.98	94.09	100.04	95.53	95.56	95.16	97.46	94.11	96.14	96.37	1.7342	1.80