

00524  
25



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS  
INTERCAMBIABLES:  
INDOMETACINA Y PARACETAMOL**

**T E S I S**

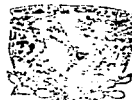
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**JORGE CARRETERO ORTEGA**



MÉXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA**

2003



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.

# **PAGINACION DISCONTINUA**

Jurado asignado:

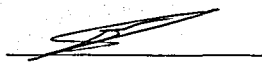
<b>Presidente</b>	Profa. Helgi Helen Jung Cook
<b>vocal</b>	Profa. Sofia Margarita Rodríguez Alvarado
<b>secretario</b>	Prof. Juan Manuel Rodríguez
<b>primer suplente</b>	Profa. Liz Jannet Medina Reyes
<b>segundo suplente</b>	Prof. Luis Jesús García Aguirre

Sitio donde se desarrolló el tema:

Facultad de Química, UNAM, Conjunto E, Lab. 113-112

Nombre Completo y Firma del Asesor del Tema:

M. en C. Juan Manuel Rodríguez



Nombre Completo y Firma del Supervisor Técnico:

M. en C. José Manuel Morales Hernández



Nombre Completo y Firma del Sustentante:

Jorge Carretero Ortega

Jorge Carretero O.

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al Maestro Juan Manuel Rodriguez, por la oportunidad de permitirme trabajar en este proyecto de tesis rodeado de personas maravillosas y profesionales.**

**A Manolo, por su invaluable ayuda y palabras de aliento en los momentos difíciles. Muchas Gracias por tu amistad.**

**A la Dra. Helgi, por su apoyo incondicional, le estaré eternamente agradecido.**

**A la Maestra Margarita, por todos los consejos a lo largo de la realización de este trabajo.**

## **DEDICATORIA**

A mis Padres: Alicia y Rufo, por el infinito apoyo y cariño que me han brindado durante toda mi vida, una tesis completa no sería suficiente para decirles cuanto los amo.

A mis Hermanos, Alex, por tu ejemplo, cuidados y consejos en las situaciones difíciles; a Fabio por todos y cada uno de esos momentos que hemos pasado juntos y por ese sobrinito que ha traído una experiencia única a mi vida; a Dante, por todos esos libros, consejos, risas, y ayuda incondicional, mil gracias por tu compañía y por enseñarme que para ser el mejor es necesario luchar y trabajar mucho. Sin ustedes todo hubiera sido más difícil.

A todos y cada uno de mis amigos por esos momentos maravillosos y únicos que he pasado, mil gracias por su cariño y apoyo, los quiero a todos.

A mi adorada Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la Facultad de Química que en los últimos años ha sido mi hogar.

A cada uno de mis profesores y maestros que han contribuido a mi formación académica, en especial a la Maestra Carmen Sansón Ortega por su ejemplo, consejos y por enseñarme que para alcanzar la excelencia hay que trabajar con pasión y entusiasmo.

**“No se dejen corromper por un escepticismo estéril y deprimente; No se desalienten ante la tristeza de ciertas horas que pasan sobre las naciones. Vivan en la serena paz de los laboratorios y de las bibliotecas. Pregúntense primero: ¿Qué he hecho por instruirme? Y después a medida que vayan progresando: ¿Qué he hecho por mi patria? Hasta que llegue el día en que puedan tener la íntima satisfacción de pensar en que han contribuido de alguna manera al progreso y al bienestar de la Humanidad”**

*Louis Pasteur*

**INDICES****ÍNDICE GENERAL**

	<b>Pág.</b>
<b>CAPÍTULO I Introducción y objetivo.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO II Antecedentes.....</b>	<b>4</b>
2.1 Uso de Medicamentos Genéricos.....	5
2.2 Aspectos regulatorios en México para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.....	7
2.2.1 Medicamentos de referencia y de prueba.....	9
2.2.2 Validación del método analítico.....	9
2.2.2.1 Parámetros de validación del sistema.....	9
2.2.2.1.1 Linealidad.....	9
2.2.2.1.2 Precisión.....	9
2.2.2.2 Parámetros de validación del método.....	9
2.2.2.2.1 Linealidad.....	9
2.2.2.2.2 Exactitud.....	10
2.2.2.2.3 Precisión.....	10
2.2.2.2.3.1 Repetibilidad.....	10
2.2.2.2.3.2 Reproducibilidad.....	10
2.2.2.2.4 Estabilidad de la muestra.....	10
2.2.2.2.5 Selectividad.....	10
2.2.3 Evaluación de perfiles de disolución.....	10
2.3 Importancia de las pruebas de disolución.....	11
2.3.1 Aspectos generales de disolución de fármacos.....	11
2.3.1.1 Aspectos generales sobre la absorción de un principio activo.....	11
2.3.2 Disolución.....	12
2.3.3 Factores generales que modifican el proceso de disolución de fármacos.....	12
2.3.4 Características generales de los equipos de disolución.....	13
2.4 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS).....	14
2.5 Monografía de los fármacos en estudio.....	16
2.5.1 Paracetamol.....	16
2.5.2 Indometacina.....	17
<b>CAPÍTULO III Parte experimental.....</b>	<b>19</b>
3.1 Equipos y reactivos.....	20
3.1.1 Equipos.....	20
3.1.2 Reactivos.....	20
3.2 Productos farmacéuticos en estudio.....	21
3.3 Pruebas de control de calidad.....	22
3.3.1 Peso promedio.....	22
3.3.2 Uniformidad de dosis.....	22
3.3.2.1 Paracetamol.....	22
3.3.2.2 Indometacina.....	22
3.3.3 Valoración.....	23
3.3.3.1 Paracetamol.....	23



## INDICES

3.3.3.2 Indometacina.....	23
3.4 Validación del método analítico.....	24
3.4.1 Parámetros de validación del sistema.....	24
3.4.1.1 Linealidad.....	24
3.4.1.1.1 Paracetamol.....	24
3.4.1.1.2 Indometacina.....	25
3.4.1.2 Precisión.....	26
3.4.2 Parámetros de validación del método.....	26
3.4.2.1 Linealidad.....	26
3.4.2.1.1 Paracetamol.....	26
3.4.2.1.2 Indometacina.....	27
3.4.2.2 Exactitud.....	28
3.4.2.3 Precisión.....	28
3.4.2.3.1 Repetibilidad.....	28
3.4.2.3.2 Reproducibilidad.....	28
3.4.2.4 Selectividad.....	28
3.4.2.5 Estabilidad.....	28
3.5 Evaluación del filtro.....	29
3.6 Estudio de perfil de disolución.....	29
3.6.1 Consideraciones experimentales del perfil de disolución.....	29
3.6.1.1 Paracetamol.....	29
3.6.1.2 Indometacina.....	30
3.7 Diseño experimental.....	30

## CAPÍTULO IV RESULTADOS..... 33

4.1 Control de calidad.....	34
4.1.1 Paracetamol.....	34
4.1.1.1 Descripción de las muestras.....	34
4.1.2 Indometacina.....	35
4.1.2.1 Descripción de las muestras.....	35
4.2 Validación del método analítico.....	35
4.2.1 Validación del sistema.....	35
4.2.1.1 Linealidad y precisión.....	35
4.2.1.1.1 Paracetamol.....	35
4.2.1.1.2 Indometacina.....	37
4.2.2 Validación del método.....	38
4.2.2.1 Linealidad.....	38
4.2.2.1.1 Paracetamol.....	38
4.2.2.1.2 Indometacina.....	41
4.2.2.2 Exactitud.....	43
4.2.2.3 Precisión.....	44
4.2.2.4 Selectividad.....	44
4.2.2.5 Estabilidad.....	46
4.3 Evaluación del filtro.....	46
4.4 Estudio de perfil de disolución.....	47



## INDICES

<b>CAPÍTULO V Análisis de resultados.....</b>	<b>52</b>
5.1 Control de calidad.....	53
5.1.1 Paracetamol.....	53
5.1.2 Indometacina.....	53
5.2 Validación del método analítico.....	53
5.2.1 Validación del sistema.....	53
5.2.1.1 Linealidad y precisión.....	53
5.2.1.1.1 Paracetamol.....	53
5.2.1.1.2 Indometacina.....	54
5.2.2 Validación del método.....	54
5.2.2.1 Linealidad.....	54
5.2.2.1.1 Paracetamol.....	54
5.2.2.1.2 Indometacina.....	54
5.2.2.2 Exactitud.....	55
5.2.2.3 Precisión.....	55
5.2.2.4 Selectividad.....	55
5.2.2.5 Estabilidad.....	56
5.3 Evaluación del filtro.....	56
5.4 Estudio de perfil de disolución.....	56
5.4.1 Paracetamol.....	56
5.4.2 Indometacina.....	63
<b>CAPÍTULO VI Conclusiones.....</b>	<b>73</b>
<b>CAPÍTULO VII Bibliografía.....</b>	<b>75</b>
<b>APÉNDICES.....</b>	<b>79</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

No. Tabla	Contenido	Pág
1	Principales equipos de disolución farmacopéicos.....	14
2	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para productos de liberación inmediata.....	15
3	Productos farmacéuticos evaluados.....	21
4	Preparación de los puntos de las curvas de linealidad del sistema para Paracetamol.....	25
5	Preparación de los puntos de las curvas de linealidad del sistema para Indometacina.....	25
6	Preparación de las curvas de linealidad del método para los lotes TY2, TE1 y G11 conteniendo como único principio activo Pracetamol.....	26
7	Preparación de las curvas de linealidad del método para los lotes IND1 y GIND1 conteniendo como único principio activo Indometacina.....	27
8	Metodología de disolución para los medicamentos que contienen como único principio activo Paracetamol o Indometacina.....	29
9	Valoración, uniformidad de contenido y peso promedio. Tabletas de paracetamol 500 mg.....	34
10	Valoración, uniformidad de contenido y peso promedio. Cápsulas de Indometacina 25 mg.....	35
11	Linealidad del sistema y precisión del factor de respuesta para paracetamol.....	36
12	Linealidad del sistema y precisión del factor de respuesta para Indometacina.....	37
13	Linealidad del método. Tabletas de paracetamol 500 mg.....	39
14	Absorbancias promedio para la linealidad del método. Tabletas de paracetamol 500 mg.....	39
15	Linealidad del método. Cápsulas de Indometacina 25 mg.....	41
16	Absorbancias promedio para la linealidad del método. Cápsulas de Indometacina 25 mg.....	42
17	Resultados de exactitud del método (% de recobro) para cada lote evaluado de Tabletas de paracetamol y cápsulas de Indometacina.....	43
18	Precisión del método analítico de los lotes evaluados para tabletas de paracetamol y cápsulas de Indometacina.....	44
19	Valores de máxima absorbancia para cada uno de los productos evaluados	45
20	Estabilidad de paracetamol e Indometacina.....	46
21	Resultados de absorbancia obtenidos en la evaluación de la influencia del filtro.....	46
22	Valores promedio del por ciento disuelto de cada uno de los lotes evaluados de tabletas de paracetamol 500 mg.....	50
23	Valores promedio del por ciento disuelto de cada uno de los lotes evaluados de cápsulas de Indometacina 25 mg.....	51
24	Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los diferentes lotes evaluados de cada proveedor de tabletas de paracetamol 500mg en	

## **INDICES**

	cada tiempo de muestreo.....	58
25	ANOVA del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de tabletas de paracetamol 500mg.....	59
26	Factor de similitud (f2). Tabletass de paracetamol 500 mg.....	60
27	Análisis de varianza de los valores de f2 obtenidos de los medicamentos evaluados para tabletas de paracetamol 500 mg.....	61
28	Grado de similitud de promedios de los valores de f2 obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes del innovador para tabletas de paracetamol 500 mg.....	62
29	Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los diferentes lotes evaluados de cada proveedor de cápsulas de indometacina 25 mg en cada tiempo de muestreo.....	64
30	ANOVA del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de cápsulas de indometacina 25 mg.....	65
31	Factor de similitud (f2). Cápsulas de Indometacina 25 mg.....	67
32	Análisis de varianza de los valores de f2 obtenidos de los medicamentos evaluados para cápsulas de Indometacina 25 mg.....	68
33	Grado de similitud de los promedios de los valores de f2 obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes del innovador para cápsulas de Indometacina 25 mg.....	69
34	Factor De similitud (f2) cápsulas de indometacina 25 mg a seis tiempos de muestreo.....	70
35	Análisis de varianza de los valores de f2 obtenidos de los medicamentos evaluados para cápsulas de indometacina 25 mg. A seis tiempos de muestreo.....	71

**ÍNDICES**

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>		
<b>No. Figura</b>		<b>Pág</b>
1	Medicamentos genéricos intercambiables por grupo terapéutico del cuadro básico y catálogo de medicamentos del sector salud.....	6
2	Porcentajes de las pruebas de intercambiabilidad realizadas a los Medicamentos Genéricos Intercambiables.....	8
3	Estructura del paracetamol.....	16
4	Estructura Indometacina.....	17
5	Gráficas de linealidad del sistema. Paracetamol.....	36
6	Gráficas de linealidad del sistema. Indometacina.....	38
7	Gráfica de linealidad del método de tabletas de paracetamol TY2.....	40
8	Gráfica de linealidad del método de tabletas de paracetamol TE1.....	40
9	Gráfica de linealidad del método de tabletas de paracetamol GI1.....	41
10	Gráfica de linealidad del método. Cápsulas de Indometacina IND1.....	42
11	Gráfica de linealidad del método. Cápsulas de Indometacina GIND1.....	43
12	Sobreposición del espectro de Tylenol con el espectro de absorción del estándar de paracetamol.....	45
13	Sobreposición del espectro de Indocid con el espectro de absorción del estándar de Indometacina.....	45
14	Perfiles de disolución de los lotes evaluados de tabletas de paracetamol 500 mg. en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8.....	48
15	Perfiles de disolución de los lotes evaluados de cápsulas de Indometacina 25 mg en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2-agua(1:5).....	49
16	Valores de f2 obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de paracetamol con cada lote de prueba.....	60
17	Promedio de los valores de f2 obtenidos cuando se compara cada lote innovador de paracetamol con cada lote de prueba.....	62
18	Gráfica De distribución de los 15 valores de f2 obtenidos de los 6 lotes evaluados de tabletas de paracetamol 500 mg.....	63
19	Valores de f2 obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de Indometacina con cada lote de prueba.....	67
20	Promedio de los valores de f2 obtenidos cuando se compara cada lote innovador de Indometacina con cada lote de prueba.....	68
21	Gráfica de distribución de los 6 valores de f2 obtenidos de los lotes evaluados de cápsulas de Indometacina 25 mg.....	69
22	Valores de f2 obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de indometacina con cada lote de prueba. A seis tiempos de muestreo.....	70
23	Promedio de los valores de f2 obtenidos cuando se compara cada lote innovador de indometacina con cada lote de prueba. A seis tiempos de muestreo.....	71
24	Gráfica de distribución de los seis valores de f2 obtenidos de los lotes evaluados de cápsulas de indometacina 25 mg. A seis tiempos de muestreo....	72

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO**

**CAPÍTULO I  
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO**

**CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO**

En México contamos con una diversidad de opciones terapéuticas divididas en grandes segmentos: el de “productos de marca”, el segmento correspondiente a los “genéricos de marca”, un tercer segmento correspondiente a los medicamentos del sector salud, un cuarto segmento lo representan los llamados “similares, y finalmente está el naciente segmento de los “Genéricos Intercambiables”. El programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables es el resultado de acciones Conjuntas del Consejo de Salubridad General, la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la salud y de la Industria Farmacéutica establecida en nuestro país, con el objetivo de proveer a la población en general de medicamentos de calidad comprobada a menor precio.<sup>(1,3,9)</sup>

Con la modificación de lo dispuesto en el artículo 376 bis fracción I de la Ley General de Salud en 1997<sup>(4)</sup>, se sentaron las bases para que en 1998 el Reglamento de Insumos para la Salud en sus artículos del 72 al 80, incluyera los requisitos de incorporación de medicamentos al catálogo de genéricos intercambiables.<sup>(5)</sup> Finalmente en mayo de 1999 se da a conocer la Norma Oficial Mexicana (NOM-177.SSA1-1998), donde se describen los procedimientos que deben seguir los terceros autorizados para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos.<sup>(1,3)</sup> El Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud, continuamente han publicado en el Diario oficial de la Federación los acuerdos, en los que se menciona la relación de medicamentos susceptibles de ser genéricos intercambiables y el tipo de prueba a realizar para demostrar su intercambiabilidad, según la naturaleza y forma farmacéutica de los mismos.<sup>(6)</sup>

Es importante señalar que en la NOM-177-SSA1-1998, solamente se indica la comparación de un lote de producción tanto para el medicamento de prueba, como para el medicamento de referencia, dando por hecho, que todos los lotes de evaluación, para cada proveedor, son fabricados de manera reproducible, es decir, los perfiles de disolución de los diferentes lotes del medicamento de prueba con respecto a los diferentes lotes del medicamento de referencia son semejantes al aplicar el factor de similitud ( $f_2$ ), sin embargo

## **INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO**

existen trabajos que indican que hay diferencias entre los lotes de evaluación, por lo que la decisión de intercambiabilidad dependería de los lotes seleccionados para realizar la prueba.<sup>(7,8)</sup>

En la realización de este trabajo se utilizará el procedimiento descrito en la NOM-177-SSA1-1998, en donde se establece la prueba de Perfil de disolución (prueba B) , para la evaluación de la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, mediante el factor de similitud ( $f_2$ ), el cual permite relacionar la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba.

Con base en lo anterior se llevó a cabo el siguiente trabajo de tesis cuyo objetivo fue:

Determinar si existe diferencia en la decisión de intercambiabilidad al comparar diferentes lotes de medicamentos de prueba de diferentes proveedores, con diferentes lotes del medicamento de referencia, que contienen como único principio activo Paracetamol o Indometacina



**ANTECEDENTES**

## **CAPÍTULO II ANTECEDENTES**

## **CAPÍTULO II ANTECEDENTES**

### **2.1 Uso de Medicamentos Genéricos.**

Para reducir el gasto farmacéutico, en la mayoría de países, se ha fomentado el uso de medicamentos genéricos. En el momento de seleccionar un tratamiento adecuado para un paciente, hay que considerar la eficacia, la seguridad, la conveniencia y el costo del tratamiento. Por tanto la prescripción de genéricos es una medida complementaria que puede contribuir a un uso más eficiente de los medicamentos.<sup>(10)</sup>

En algunos países se ha fomentado el registro y la prescripción de medicamentos genéricos. En el Reino Unido, por ejemplo, la prescripción de genéricos era de un 18.6 % en el año 1995 y actualmente es de aproximadamente un 60 % . En Dinamarca, Alemania, Holanda y los Estados Unidos, los genéricos suponen entre un 40 y un 60 % del mercado<sup>(10,11)</sup>.

En los Estados Unidos cada vez que entra al mercado un medicamento genérico, el impacto sobre el precio del mercado es significativo y más cuando solo está disponible un solo producto genérico del algún medicamento de marca, el costo de la versión genérica es aproximadamente 70% menor que el medicamento de marca<sup>(11)</sup>.

En España y en Francia, la política de potenciación de los genéricos es más reciente y la cuota de mercado actual es de un 1.5 % del volumen total de ventas. Se prevé que el mercado de genéricos aumente porque cada vez caducan más patentes y se pueda llegar a un 6-8 % en estos países.<sup>(10)</sup>

Como resultado del uso de medicamentos genéricos, los pacientes se beneficiarán de acceso mucho mayor y más previsible a alternativas genéricas seguras, eficaces y de bajo costo a los medicamentos de marca.<sup>(12)</sup>

Desde la publicación de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, donde se establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, y hasta Noviembre del 2002, se han incorporado al catálogo de

## ANTECEDENTES

medicamentos genéricos intercambiables, 1854 medicamentos divididos por grupos terapéuticos del cuadro básico y catálogo de medicamentos del Sector Salud. La figura No. 1 muestra los porcentajes de medicamentos correspondientes a cada grupo terapéutico.\*

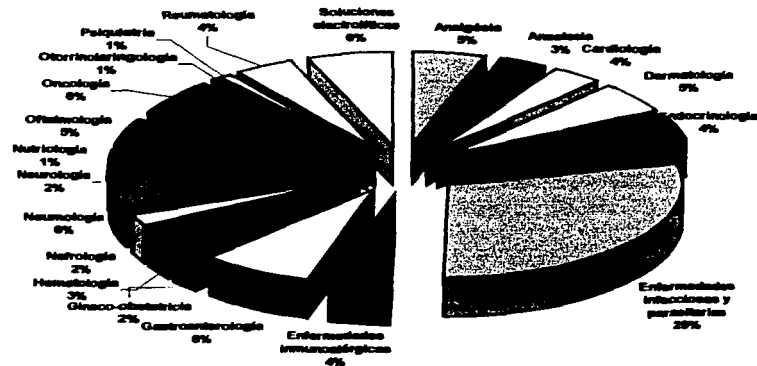


Figura No.1 Medicamentos genéricos intercambiables por grupo terapéutico del cuadro básico y catálogo de medicamentos del sector salud

Una de las expectativas para el desarrollo de los medicamentos genéricos intercambiables es lograr el acceso a la terapia a un precio inferior a los productos que ostentan una marca comercial, que son publicitados en forma cotidiana a médicos con práctica clínica privada, donde se buscan destacarlos entre las diversas opciones y cuyo costo, aún siendo adecuado, ocasionalmente resulta poco accesible a la población de menores ingresos, además de que con la introducción de los genéricos intercambiables abre la posibilidad de frenar la automedicación y fomentar la asistencia y consejo médico. Para los profesionales de salud representa la alternativa económica al prescribir productos con alta calidad certificada.<sup>(1)</sup>

\* Elaborada a partir de los datos presentados en la página electrónica: <http://www.mhsd.gob.mx/saludica/dgci/gv/index61.htm> (página consultada en Noviembre del 2002)

## ANTECEDENTES

### **2.2 Aspectos regulatorios en México para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.**

En México con la modificación de la Ley general de Salud en 1997<sup>(4)</sup>, se sentaron las bases para que en 1998 el Reglamento de Insumos para la Salud<sup>(5)</sup> incluyera los requisitos de incorporación de medicamentos al catálogo de genéricos intercambiables. Finalmente, en mayo de 1999, se dieron a conocer las pruebas y procedimientos a cumplir para demostrar la intercambiabilidad y ganar el distintivo GI<sup>(1)</sup>

Los criterios que se han seguido para designar el tipo de prueba a cada medicamento, están indicados en el "Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catalogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles", publicado el 19 de marzo de 1998 en el Diario Oficial de la Federación<sup>(6)</sup>. Los criterios así como el tipo de pruebas se mencionan a continuación:

**PRUEBA A:** Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, tales como:

- a. Las soluciones acuosas para uso parenteral, en las que se mantengan las condiciones del medicamento innovador;
- b. Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos;
- c. Los gases;
- d. Los medicamentos tópicos de uso no-sistémico, cuya absorción no implique riesgo;
- e. Los medicamentos para inhalación en solución acuosa, y
- f. Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente con el innovador.<sup>(6)</sup>

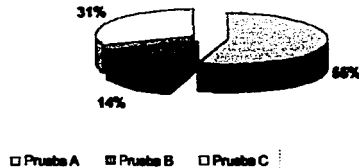
**PRUEBA B:** Todos los medicamentos sólidos orales, que deberán someterse a pruebas de disolución.<sup>(6)</sup>

## ANTECEDENTES

**PRUEBA C:** Los medicamentos que deberán someterse a pruebas de bioequivalencia, tales como:

- a. Los medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho;
- b. Los medicamentos empleados para enfermedades graves;
- c. Los medicamentos de los cuales se tenga conocimiento, por reportes previos, que tienen problemas de biodisponibilidad, como es el caso cuando presentan una pobre absorción; un efecto de primer paso acentuado, metabolismo hepático mayor del 70%; eliminación presistémica; ventana de absorción y cinética no lineal;
- d. Los medicamentos que presenten propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares;
- e. Los medicamentos que tengan una forma farmacéutica de liberación modificada;
- f. Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes respecto del principio activo;
- g. Los medicamentos que sean de administración tópica para efecto sistémico, como supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas y otros similares;
- h. Las combinaciones fijas de principios activos para acción sistémica.<sup>(6)</sup>

La figura No. 2 muestra el porcentaje de cada prueba realizada a los medicamentos genéricos intercambiables existentes en el mercado hasta Noviembre 2002.



*Figura No.2. Porcentaje de las Pruebas de intercambiabilidad realizadas a los Medicamentos Genéricos Intercambiables*

## **ANTECEDENTES**

La intercambiabilidad de los productos seleccionados para este estudio se evalúa con una prueba de perfil de disolución, empleando para su comparación la prueba de el factor de similitud ( $f_2$ ). Los requisitos para llevar a cabo este tipo de pruebas indican:

**2.2.1** Los medicamentos de referencia y de prueba deben cumplir con las pruebas de valoración y de uniformidad de contenido descritos en los métodos generales de análisis de la FEUM.

**2.2.2** Validación del método analítico:

El método analítico que se utilice para realizar el perfil de disolución debe estar debidamente validado.

**2.2.2.1** Parámetros de validación del sistema.

**2.2.2.1.1** Linealidad: Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99% y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2 %.

**2.2.2.1.2** Precisión:

De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2 %

**2.2.2.2** Parámetros de validación del método:

Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia. Si se tienen disponibles los placebos de los medicamentos, realizar la validación mediante el porcentaje de recuperación; cuando no sea posible obtener los placebos del medicamento de prueba o del de referencia realizar la validación mediante el método de estándar adicionado, esto es, agregar a cada medicamento cantidades conocidas del fármaco y determinar:

**2.2.2.2.1** Linealidad:

El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos ( que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99% y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3 %.

## **ANTECEDENTES**

### **2.2.2.2.2 Exactitud:**

El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3%. En caso de los métodos espectrofotométricos el por ciento de recobro debe ser de 97 a 103%

### **2.2.2.2.3 Precisión**

#### **2.2.2.2.3.1 Repetibilidad:**

El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3 %.

#### **2.2.2.2.3.2 Reproducibilidad:**

Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, los analistas o los equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3 %.

#### **2.2.2.2.4 Estabilidad de la muestra.**

Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otras, en las que el compuesto permanezca estable.

#### **2.2.2.2.5 Selectividad:**

Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

### **2.2.3 Evaluación de perfiles de disolución:**

Se deben realizar los perfiles de disolución con doce unidades tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas consideraciones experimentales.

El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco, se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10 %

## **ANTECEDENTES**

para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud ( $f_2$ ) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \text{ Log } \left\{ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right\}^{-0.5} 100$$

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo

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

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

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares

### **2.3 Importancia de las pruebas de disolución.**

El proceso de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o su solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos factores, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* puede ser una predicción del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.<sup>(2,16,17)</sup>

Las pruebas de disolución son usadas para muchos propósitos en la industria farmacéutica: en el desarrollo de nuevos productos, para control de calidad, además de ser la prueba fisicoquímica más usada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma de dosificación, evaluar la variabilidad interlote y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos.<sup>(13,14)</sup>

#### **2.3.1 Aspectos generales de disolución de fármacos**

##### **2.3.1.1 Aspectos generales sobre la absorción de un principio activo.**

Existe una serie de etapas o fases consecutivas necesarias para alcanzar la actividad terapéutica al administrar un medicamento. La primera de estas etapas es la Fase Biofarmacéutica, la cual a su vez, comprende la siguiente serie de eventos:

*Liberación* o cesión del fármaco hacia el medio circundante, a partir de la forma farmacéutica que contiene al principio activo



## **ANTECEDENTES**

*Disolución del fármaco liberado en el medio que lo rodea.*

*Difusión de las moléculas disueltas del principio activo, a través del líquido circundante, hacia las membranas celulares.*

*Absorción de la molécula a través de las membranas biológicas.*

Debido a la naturaleza de éstos eventos, 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>(17)</sup>

### **2.3.2 Disolución**

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies.

En el caso de la disolución sólido en líquido, el producto a disolver (sólido) pasa al disolvente para dar origen a una solución (dispersión molecular homogénea).<sup>(17,18)</sup>

En biofarmacia, generalmente se manejan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es el de velocidad intrínseca de disolución y se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El segundo término, de importancia, involucrado en el presente trabajo, es el de velocidad aparente o global de disolución, el cual se aplica al proceso de disolución de fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar una superficie constante del sólido.<sup>(17)</sup>

### **2.3.3 Factores generales que modifican el proceso de disolución de fármacos.**

Los factores que determinan las características del proceso de disolución aparente de fármacos, se pueden agrupar en tres grandes rubros:

- A) Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
- B) Factores relacionados con la formulación y el método de manufactura.
- C) Factores relacionados con la técnica de disolución.

#### **A) Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.**

Estos incluyen: pKa, estado químico (ácido, base, sal, anhidros, hidratos), estado cristalino (amorfo, polimorfos), tamaño y forma de partícula. Todos estos factores determinan en condiciones dadas, las características de disolución propias o intrínsecas del compuesto.<sup>(17,18)</sup>

## **ANTECEDENTES**

### **B) Factores relacionados con la formulación y el método de manufactura.**

Se ha demostrado que la velocidad de disolución de fármacos puros se puede ver modificada significativamente cuando son mezclados con varios excipientes durante el proceso de manufactura del producto. Estos excipientes son adicionados para satisfacer ciertas funciones farmacéuticas y puede incluir diluyentes, colorantes, agentes granulantes, desintegrantes y lubricantes. Generalmente tabletas y cápsulas conteniendo el mismo principio activo, fabricadas por diferentes casas farmacéuticas presentan diferencias significativas en la velocidad de disolución de sus ingredientes activos, Nelson y Schaldemose, Levy, Varley y otros han visto que algunas formulaciones de tabletas y cápsulas pueden mostrar un decremento marcado en la disolución y biodisponibilidad de fármacos en formas de dosificación sólidas.<sup>(17,18,28)</sup>

### **C) Factores relacionados con la técnica de disolución.**

Estos incluyen aspectos tales como geometría del agitador y del recipiente para disolución, efecto de la agitación del medio de disolución, gases disueltos en el medio, volumen, temperatura, pH, tensión superficial y viscosidad del medio.<sup>(17,28)</sup>

El preciso conocimiento y control de cada uno de ellos, determinan la veracidad y la reproducibilidad de los resultados en las pruebas de disolución

### **2.3.4 Características generales de los equipos de disolución.**

Existe a la fecha una gran diversidad de equipos y de técnicas reportadas para el estudio de la disolución aparente de fármacos contenidos en diversas formas farmacéuticas. Dado que este amplio espectro de equipos y metodologías influyen de distinto modo en el perfil de disolución aparente del fármaco, y por ende en su posible correlación con resultados de biodisponibilidad, se debe decidir cuáles de ellos serán establecidos como métodos de disolución oficiales.<sup>(17)</sup>

La Farmacopea de cada país, entre ellas la Norteamericana, USP XXIV y la Mexicana FEUM 7ª ed., contienen una descripción detallada acerca de las características del equipo, metodología a seguir y límites de aceptación para los productos farmacéuticos que deben ser sometidos a esta prueba. La tabla No 2 muestra los principales equipos de disolución farmacopéicos, tanto para USP, como para La FEUM.

## **ANTECEDENTES**

*Tabla 1. Principales equipos de Disolución Farmacopéicos<sup>(19,20)</sup>*

<b>EQUIPO</b>	<b>INDICADO PARA</b>	<b>FARMACOPEA</b>
I Canastas	Sólidos, granulados	FEUM 7ª Ed., USP XXIV
II Paletas	Sólidos	FEUM 7ª Ed., USP XXIV
III Cilindro reciproco	Sólidos	USP XXIV
IV Celda de flujo	Sólidos	USP XXIV
V Paleta sobre disco	Parches Transdérmicos	USP XXIV
VI Cilindro	Parches Transdérmicos	USP XXIV
VII Soporte Reciproco	Parches Transdérmicos	USP XXIV

Todos los equipos tienen en común, un baño María para proporcionar una temperatura fija durante el periodo de la prueba. Las farmacopeas establecen pruebas por sextuplicado, por lo cual los equipos constan de seis plazas para colocar en cada una de ellas una forma de dosificación. También se encuentran en el mercado, disolutores con ocho o con doce plazas. Siempre que es posible, los módulos de control de velocidad, del calentamiento del baño María y desde luego las bombas de Flujo continuo, son independientes del cuerpo principal del disolutor, para evitar problemas de vibración.<sup>(17)</sup>

### **2.4 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)**

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica nos ayuda a correlacionar la disolución del producto in vitro y su biodisponibilidad in vivo, esta propuesta se basa en el reconocimiento de que la disolución del fármaco y su permeabilidad gastrointestinal son parámetros fundamentales en el control de la velocidad y absorción del mismo.<sup>(13,14,15,16)</sup>

En base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (BCS) en la literatura (Amidon 1995):

## ANTECEDENTES

Tabla No. 2. Sistema de clasificación Biofarmacéutica para productos de liberación inmediata<sup>(13,14,15)</sup>

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

El Caso I, es cuando el fármaco es bien absorbido y el paso limitante para su absorción es la disolución o el vaciamiento gástrico si la disolución es muy rápida. En este caso el perfil de disolución tiene que ser perfectamente definido y reproducible para asegurar biodisponibilidad. Para formas dosificadas de liberación inmediata que se disuelven muy rápidamente, la velocidad de absorción estará controlada por la velocidad del vaciamiento gástrico y no hay correlación con la velocidad de disolución. Esto sugiere que una especificación de disolución para formas dosificadas de liberación inmediata (IR) con un 85% disuelto en menos de 15 minutos una simple prueba de disolución de un punto, es todo lo que se necesita para asegurar la biodisponibilidad.

Para los fármacos pertenecientes a la Clase II, el perfil de disolución tiene que ser más claramente definido y 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 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.<sup>(13,14)</sup>

## ANTECEDENTES

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC) exitosa. El Paracetamol<sup>(16)</sup> e Indometacina, fármacos evaluado en este estudio, son considerado Clase I y II respectivamente, donde un perfil de disolución bien definido y reproducible puede asegurar una biodisponibilidad<sup>(15,16)</sup>

### **2.5 Monografía de los Fármacos en estudio.**

#### **2.5.1 Paracetamol.**

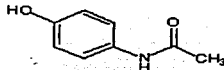
Nombre químico: N-acetil-p-aminofenol.

Nombre genérico: Paracetamol.

Fórmula Condensada: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

Peso Molecular: 151.16 g/mol

Fórmula Desarrollada:



*Figura No 3. Estructura del Paracetamol<sup>(21)</sup>*

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. Soluble en agua hirviendo y en solución de NaOH 0.1 N, soluble en alcohol. LD<sub>50</sub> en ratones 338 (mg/Kg) oralmente<sup>(21)</sup>. El paracetamol ha sido utilizado como analgésico moderado y agente antipirético. Aunque no es recomendado como tratamiento único en enfermedades inflamatorias, logra ser de utilidad como analgésico al administrarse conjuntamente con fármacos antiinflamatorios<sup>(22)</sup>

Generalidades Farmacopéicas: Las tabletas de paracetamol 500 mg se encuentran en el Cuadro Básico de Medicamentos dentro del grupo terapéutico de Analgesia, como medicamento de primer nivel de atención<sup>(23)</sup>. Aparece en el primer catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables (D.O.F. 17-agosto-1998)<sup>(29)</sup> Dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, el paracetamol se encuentra como fármaco clase I y la prueba de intercambiabilidad dentro de la NOM-177-SSA1-1998 es prueba B. Dentro de la

## ANTECEDENTES

FEUM 7ª Ed. se establece la prueba de disolución con un valor de  $Q = 80\%$  a los treinta minutos, y la valoración se realiza por método cromatográfico, basado en la NOM-177-SSA1-1998 la FEUM 7ª ed, presenta su monografía de perfil de disolución donde se señala, la metodología, medio, tiempos de muestreo y análisis para dicha prueba.

Para las tabletas de paracetamol en la USP XXIV se encuentra indicada la prueba de disolución, con un valor de  $Q = 80\%$  a los treinta minutos y cuya valoración es por método cromatográfico; para el caso de la monografía en la British Pharmacopea no se señala la prueba de disolución y la valoración es por método espectrofotométrico con un valor de  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  de 715 a la longitud de onda de 257nm.

### **2.5.2 Indometacina.**

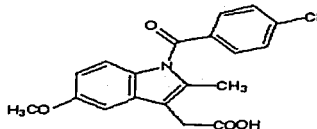
Nombre químico: 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-ácido acético.

Nombre genérico: Indometacina.

Fórmula Condensada:  $C_{19}H_{16}ClNO_4$

Peso Molecular: 357.5 g/mol

Fórmula Desarrollada:



*Figura No.4 Estructura Indometacin<sup>(21)</sup>*

Descripción y características: Es un derivado metilado del indol. La indometacina tiene un peso molecular de 357.80. Es un polvo blanco amarillento con un punto de fusión de  $156^{\circ}$  a  $160^{\circ}\text{C}$ , presenta polimorfismo. Es insoluble en agua y en hidrocarburos, pero soluble en alcoholes, acetona, dicloruro de etileno y acetonitrilo. Presenta un máximo de absorbancia a los 318 nm. Debido a la elevada incidencia y gravedad de los efectos colaterales asociados con la administración prolongada, no debe hacerse un uso rutinario de la Indometacina

#### **ANTECEDENTES**

como analgésico o antipirético. Sin embargo, ha demostrado ser útil como antipirético en ciertas circunstancias, cuando la fiebre ha sido refractaria a otros agentes<sup>(15)</sup>.

**Generalidades Farmacopéicas:** Las cápsulas de indometacina 25 mg se encuentra en el Cuadro Básico de Medicamentos dentro del grupo terapéutico de Reumatología. Aparece como Medicamento genérico intercambiable en la segunda actualización del catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables (D.O.F. 26-Noviembre-1998)<sup>(30)</sup> Dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, la Indometacina se encuentra como fármaco clase II, y la prueba de intercambiabilidad correspondiente es prueba B. Se encuentra indicada en la FEUM 7ª Ed. la prueba de disolución con un valor de  $Q = 80\%$  a los veinte minutos, y la valoración del principio activo esta dada por método espectrofotométrico a 318nm. En la FEUM 7ª ed. no existe su monografía de perfil de disolución.

Dentro de la monografía de la USP XXIV se encuentra indicada la prueba de disolución con un valor de  $Q = 80\%$  a los veinte minutos y la valoración es realizada por método espectrofotométrico a los 318 nm. Dentro de la monografía correspondiente a la British Pharmacopoea no se menciona prueba de disolución y la valoración es por método espectrofotométrico considerando un valor de  $E^{(1\%)}_{1cm}$  de 193 A una longitud de onda de 318 nm.

**PARTE EXPERIMENTAL**

**CAPÍTULO III  
PARTE EXPERIMENTAL**



## **PARTE EXPERIMENTAL**

### **CAPÍTULO III PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1 Equipos y reactivos**

A continuación se enlistan los equipos y reactivos utilizados en la realización de éste estudio:

##### **3.1.1 Equipos:**

- Espectrofotómetro Shimadzu UV-Visible UV1601
- Balanza Analítica Sartorius.
- Disolutor automatizado Hanson.
- DU-50 Espectrofotómetro Beckman
- Dissoscan Hanson Research.
- Vortex Thermolyne.
- Parrilla con agitación magnética Thermolyne.
- Centrífuga 5416 Eppendorf.
- Potenciómetro Orion Research.
- Pipeta eppendorf (repeater plus)
- Transferpette Brand 100-1000 µL.

##### **3.1.2 Reactivos:**

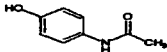


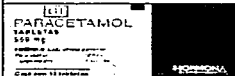
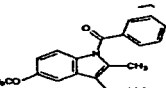
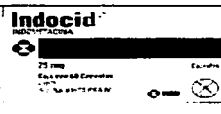

- Fosfato de potasio monobásico cristal. R.A Mallinckrodt.
- Hidróxido de sodio, perlas J.T Baker
- Metanol RA, J.T Baker
- Agua destilada
- Diclorometano RA Mallinckrod
- Ácido Fosfórico concentrado J.T Baker.
- Acetaminofen, S. Ref Lote M-APAP-0022.
- Indometacina S. Ref. Vita Drog, S.A de C.V Lote: 010905

**PARTE EXPERIMENTAL**

**3.2 Productos farmacéuticos en estudio**

En la Tabla No 3 se muestran los medicamentos empleados en este estudio, que contenían como único principio activo, Paracetamol o Indometacina.

*Tabla No. 3. Productos farmacéuticos evaluados.*

Principio Activo	Proveedor	Lote	Clave*	Fuente	
<b>PARACETAMOL</b>  Tabletas de 500 mg		2CBV1	TY1	Todos los lotes utilizados para este estudio se adquirieron directamente en farmacias del D.F y área metropolitana	
		112054	TY2		
		2EEV	TY3		
		FB1092	TE1		
		FB2031	TE2		
		FG2075	TE3		
			22224		GI1
			22418		GI2
			22480		GI3
<b>INDOMETACINA</b>  Cápsulas de 25 mg		68KA	IND1		
		286KA	IND2		
		69KA	IND3		
		1J1372	GIND1		
		6G0664	GIND2		
		1H1008	GIND3		

\*La clave tiene como único objetivo una identificación rápida y fácil de los lotes,

## **PARTE EXPERIMENTAL**

### **3.3 Pruebas de control de calidad.**

Para verificar la calidad farmacopéica de los productos se realizaron las siguientes pruebas de control de calidad de acuerdo a la FEUM 7ª ed. <sup>(19)</sup>

#### **3.3.1 Peso promedio.**

Para la realización de esta prueba se pesaron con precisión 20 unidades (tabletas y cápsulas) de manera individual y se calculó su masa promedio.

#### **3.3.2 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 cincuenta por ciento de la masa total del preparado farmacéutico. Los requisitos de Uniformidad de contenido deben aplicarse cuando el producto por analizar contiene 50 mg o menos de un principio activo y si el principio activo constituye menos del 50 % de la masa total del preparado farmacéutico. De acuerdo a esto, a las tabletas de Paracetamol se les aplicó la prueba de variación de masa, mientras que para las cápsulas de Indometacina se realizó la uniformidad de contenido, ya que cumplieron con los requisitos mencionados anteriormente. La prueba para cada producto se describe en los siguientes párrafos.

##### **3.3.2.1 Paracetamol**

Se pesaron con precisión y de manera individual 20 tabletas de Paracetamol 500 mg calculando la masa promedio. Con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía "Paracetamol, tabletas" se determina el contenido de principio activo para cada una de las veinte tabletas, suponiendo que el principio activo está distribuido homogéneamente. La cantidad de principio activo de cada una de las veinte unidades de dosificación debe estar dentro del intervalo de 95.0 -105% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la desviación estándar relativa o el por ciento del coeficiente de variación debe ser menor o igual al 6%.

##### **3.3.2.2 Indometacina**

Para las cápsulas de Indometacina 25 mg se empleo la técnica espectrofotométrica indicada en la monografía correspondiente a "Indometacina cápsulas", donde después de preparar la solución de referencia y la muestra problema para cada una de las 10 unidades

## **PARTE EXPERIMENTAL**

de dosificación se obtiene la absorbancia de cada una de ellas a la longitud de onda de máxima absorbancia de 318nm. La cantidad de Indometacina de cada una de las tabletas analizadas debe estar dentro del intervalo de 90.0% a 110.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete.

### **3.3.3 Valoración:**

#### **3.3.3.1 Paracetamol.**

Para la valoración de las tabletas de paracetamol se empleó la técnica espectrofotométrica señalada en la Farmacopea Británica (British Pharmacopea), en la cual se emplea el dato de  $E^{1\%}_{1cm}$  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.

**Procedimiento:** Se pesaron y pulverizaron 20 tabletas, después de homogenizar la mezcla compuesta se pesó el equivalente a 0.1875g de paracetamol. Esta cantidad fue colocada en un matraz volumétrico de 250 mL al que se le adicionaron 62 mL de NaOH 0.1 M junto con 100 mL de agua destilada, se agitó durante 20 minutos y se llevó al aforo con agua destilada. Se filtró. Del filtrado se tomaron 10 mL y se colocaron en un matraz de 100 mL llevándolo a la marca del aforo con agua destilada. Por último, de la última solución se tomó una alícuota de 10 mL y se depositaron en un matraz aforado de 100 mL con una cantidad adicionada de 10 mL de NaOH 0.1 M llevándose a la marca de aforo con agua, ésta última solución tiene una concentración final de 7.5 mcg/mL. Se determinó la absorbancia de la solución al final a la longitud de onda de 257 nm. El contenido de paracetamol en cada producto debe tener no menos de 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad indicada en el marbete.<sup>(26)</sup>

#### **3.3.3.2 Indometacina**

Para la valoración de las cápsulas de Indometacina se pesaron no menos de 20 cápsulas, y se determinó su peso promedio. Una vez mezclada perfectamente la muestra se pesó una cantidad equivalente a 31.2 mg de Indometacina, la cual se pasó a un matraz volumétrico de 250 mL agregando 2 mL de metanol, se agitó mecánicamente durante 10 minutos y se llevó al aforo con solución reguladora de fosfatos pH 7.2. Posteriormente se traspasaron 50 mL de la solución anterior en tubos de centrifuga, centrifugándose durante 15 minutos. Se pasó una alícuota de 25 mL del sobrenadante a un embudo de separación de 125 mL, los cuales se extrajeron con tres porciones de cloruro de metileno de 25 mL cada

## **PARTE EXPERIMENTAL**

una. Se filtraron los extractos recibidos en un matraz volumétrico de 100 mL llevándose a la marca de aforo con el mismo disolvente.

*Preparación de sustancia de referencia:* Se pesó una cantidad de sustancia de referencia de Indometacina equivalente a 12.5 mg. Dicha cantidad se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL, disolviéndola en 2 mL de metanol, se llevó a la marca de aforo con solución reguladora de fosfatos pH 7.2. De la solución anterior se pasaron 25 mL de alícuota a un embudo de separación de 125 mL, extrayéndose con tres porciones de cloruro de metileno, de 25 mL cada una. Se filtraron los extractos recibidos en un matraz volumétrico de 100 mL, llevándose a la marca del aforo con el mismo disolvente. Esta solución contiene 31.25 mcg/mL de Indometacina. Se determinó la absorbancia de la sustancia de referencia como de la muestra a la longitud de onda de 318 nm, utilizando como blanco de ajuste, cloruro de metileno. La especificación para las cápsulas de Indometacina es que cada producto contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % indicado en el marbete.

### **3.4 Validación del método analítico.**

#### **3.4.1 Parámetros de validación del sistema**

##### **3.4.1.1 Linealidad**

###### **3.4.1.1.1 Paracetamol.**

Se prepararon dos soluciones stock conteniendo 140 mcg/mL de paracetamol preparadas de la siguiente manera; se pesaron 0.0350g de estándar de Paracetamol, y se disolvieron en 100 mL de solución reguladora de fosfatos pH 5.8 en un matraz volumétrico de 250 mL llevándose a la marca del aforo con la misma solución amortiguadora. Los puntos de las curvas de linealidad se prepararon como se indica en la tabla No 4. Todas las soluciones se llevaron al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8.

**PARTE EXPERIMENTAL**

*Tabla No-4. Preparación de los puntos de las curvas de linealidad del sistema para Paracetamol*

No de solución	Vol (mL) de Sol. stock	Aforo (mL)	[mcg/mL]	% de la curva*
1	0.5	100	0.7	12.6
2	2	100	2.8	50.4
3	3	100	4.2	75.6
4	4	100	5.6	100.8
5	5	100	7	126

\* Porcentaje de acuerdo a la concentración teórica al 100%, después de hacer una dilución 1/100

Se determinó la absorbancia de cada solución, a la longitud de onda de 243 nm, utilizando una celda de 1.0 cm de espesor y la solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8 como blanco. Se grafico absorbancia vs concentración [mcg/mL] y se calculó el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión.

**3.4.1.1.2 Indometacina**

Se prepararon dos soluciones stock conteniendo 412 mcg/mL de Indometacina preparadas de la siguiente manera; se pesaron 0.0206g de estándar de Indometacina, y se disolvieron en 2 mL de metanol en un matraz volumétrico de 50 mL llevándose a la marca del aforo con la solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2-agua(1:5). Los puntos de las curvas de linealidad se prepararon como se indica en la tabla No 5. Todas las soluciones se llevaron al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2-agua(1:5).

*Tabla No 5. Preparación de los puntos de las curvas de linealidad del sistema para Indometacina*

No de solución	Vol. (mL) de Sol. stock	Aforo (mL)	[mcg/mL]	% de la curva*
1	1	100	4.12	12.4
2	4	100	16.48	49.5
3	6	100	24.72	74.2
4	8	100	32.96	99.0
5	10	100	41.20	124.0

\* Porcentaje de acuerdo a la concentración teórica al 100 %

## **PARTE EXPERIMENTAL**

Se determinó la absorbancia de cada solución, a la longitud de onda de 318 nm, utilizando una celda de 1.0 cm de espesor y la solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2-agua(1:5) como blanco. Se grafico absorbancia vs concentración [mcg/mL] y se calculó el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión.

### **3.4.1.2 Precisión**

Para cada principio activo, se utilizaron los datos de las dos curvas de linealidad del sistema, para determinar el coeficiente de variación del factor de respuesta.

### **3.4.2 Parámetros de validación del método**

#### **3.4.2.1 Linealidad**

##### **3.4.2.1.1 Paracetamol.**

Se evaluó la linealidad del método por triplicado mediante el método de estándar adicionado, se eligió un lote de cada proveedor los lotes utilizados fueron TY2, TE1, G11. Se preparó una solución stock de estándar de paracetamol de la misma manera como esta indicado en el apartado de linealidad del sistema (3.4.1.1.1). Para cada lote se preparó una solución stock, a partir del producto a evaluar de la siguiente manera, se peso una cantidad equivalente a 0.0350g de paracetamol de la mezcla compuesta de veinte tabletas, y una vez transferida a un matraz volumétrico de 250 mL se disolvió y llevó al aforo con solución reguladora de fosfatos pH 5.8, esta solución tiene una concentración aproximada de 140 mcg/mL. Con estas dos soluciones stock se prepararon las curvas de linealidad del método, como se muestra en la tabla No 6. Cada solución de las curvas de linealidad del método fueron aforadas con la misma solución reguladora.

*Tabla No 6. Preparación de las curvas de linealidad del método para los lotes TY2, TE1 y G11 conteniendo como único principio activo Paracetamol.*

No de solución	Vol (mL) Sol. Stock. Sistema	Vol (mL) Sol. Stock. Producto	Aforo (mL)	[mcg/mL] Final
1	0.5	2	100	3.5
2	2	2	100	5.6
3	3	2	100	7.0
4	4	2	100	8.4
5	5	2	100	9.8

## **PARTE EXPERIMENTAL**

Se determinó la absorbancia a la longitud de onda de 243 nm, en una celda de 1 cm de espesor, usando como blanco de ajuste la solución reguladora de fosfatos pH 5.8. Se graficó absorbancia vs concentración [mcg/mL] y se calculó el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión.

### **3.4.2.1.2 Indometacina**

Se evaluó la linealidad del método por triplicado, para los lotes IND1 y GIND1 mediante el método de estándar adicionado. Se preparó una solución stock de estándar de Indometacina de la siguiente manera: se pesó aproximadamente 0.1030g de estándar de indometacina, que una vez traspasado a un matraz volumétrico de 250 mL se disolvió con 2 mL de metanol y se llevó al aforo con solución reguladora de fosfatos pH 7.2-agua (1:5), la concentración de esta solución stock es de aproximadamente de 412 mcg/mL. Para cada lote se preparó una solución stock, a partir del producto a evaluar de la siguiente manera: se peso una cantidad equivalente a 0.0206g de Indometacina de la mezcla compuesta de veinte cápsulas, y una vez transferida a un matraz volumétrico de 250 mL se disolvió y llevó al aforo con solución reguladora de fosfatos pH 7.2-agua (1:5), esta solución tiene una concentración aproximada de 412 mcg/mL. Con estas dos soluciones stock se prepararon las curvas de linealidad del método, como se muestra en la tabla No 7. Cada solución de las curvas de linealidad del método fueron aforadas con la misma solución reguladora.

*Tabla No.7. Preparación de las curvas de linealidad del método para los lotes IND1 y GIND1 conteniendo como único principio activo Indometacina.*

No de solución	Vol (mL) Sol. Stock. Sistema	Vol (mL) Sol. Stock. Producto	Aforo (mL)	[mcg/mL] Final
1	1	1	100	8.3
2	4	1	100	20.8
3	6	1	100	29.1
4	8	1	100	37.5
5	10	1	100	44.10

Se determinó la absorbancia a la longitud de onda de 318 nm, en una celda de 1 cm de espesor, usando como blanco de ajuste la solución reguladora de fosfatos pH 7.2-agua(1:5). Se graficó absorbancia vs concentración [mcg/mL] y se calculó el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión.



## **PARTE EXPERIMENTAL**

### **3.4.2.2 Exactitud**

Se determinó el por ciento de recobro para cada solución de cada una de las curvas de linealidad del método. El por ciento de recobro se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ recobro} = (\text{Abs. Corregida} / \text{Abs. Sistema}) * 100$$

### **3.4.2.3 Precisión**

Se determinó por los siguientes parámetros:

#### **3.4.2.3.1 Repetibilidad.**

Se determinó el coeficiente de variación de los valores del por ciento de recobro obtenido en la prueba de exactitud, se evaluó como repetibilidad intradía

#### **3.4.2.3.2 Reproducibilidad.**

Se determinó el coeficiente de variación global de los valores del por ciento de recobro obtenido en la prueba de exactitud en dos días consecutivos, se evaluó como repetibilidad interdía.

#### **3.4.2.4 Selectividad.**

Dado que los preparados farmacéuticos que se evaluaron solo contenían como único principio activo Paracetamol o Indometacina y estas se disolvían en la solución amortiguadora correspondiente, se preparó para cada principio activo una solución del estándar, así como, una solución para cada preparado farmacéutico. A cada solución se le determinó su espectro de absorción. Para el Paracetamol la concentración de la solución utilizada en el barrido fue de 6.97 mcg/mL, mientras que para la Indometacina la concentración de la solución fue de 16.48 mcg/mL.

#### **3.4.2.5 Estabilidad.**

Esta fue evaluada a tres niveles de concentración de la curva de calibración del sistema para cada principio activo. Las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente, en presencia de luz y fueron leídas a una longitud de onda de 243 nm para el paracetamol y a 318 nm para el caso de Indometacina, utilizando como blanco de ajuste la solución amortiguadora de fosfatos correspondiente para cada principio activo. Se realizaron las lecturas de absorbancia durante 0, 0.5, 1.5, 2, 3, 4 y 8 horas. El coeficiente de variación no debe ser mayor al 2 %.

## **PARTE EXPERIMENTAL**

### **3.5 Evaluación del filtro.**

Se evaluó la interferencia de los filtros utilizados (Tipo Hanson, teflón, 45 micras) en el estudio. Para ello se utilizaron dos niveles de concentración para cada principio activo tomándose tres alícuotas sucesivamente con el mismo filtro y determinando su absorbancia a la longitud de onda de trabajo para cada principio activo, utilizando a la solución amortiguadora de fosfatos correspondiente 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 ser mayor al 2.0 %

### **3.6 Estudio de perfil de disolución.**

#### **3.6.1 Consideraciones experimentales del perfil de disolución.**

En la tabla No 8 se muestran la metodología experimental para realizar los perfiles de disolución para los medicamentos en estudio, según la FEUM 7ª edición.

*Tabla No.8. Metodología de disolución para los medicamentos que contienen como único principio activo Paracetamol o Indometacina.*

<b>Condiciones Medio</b>	<b>Paracetamol*</b> Sol. Amortiguadora de fosfatos	<b>Indometacina*</b> Sol. Amortiguadora de fosfatos
<b>Vol. Medio (mL)</b>	900	750
<b>pH</b>	5.8	7.2-agua(1:5)
<b>Temperatura</b>	37 °C ± 0.5	37 °C ± 0.5
<b>Aparato</b>	2 (paletas)	1 (canastillas)
<b>Velocidad (rpm)</b>	50	100
<b>Tiempo muestreo (min)</b>	10, 15, 20, 30 y 45	5, 10,15, 20, 25, 30 y 45
<b>Longitud de onda (nm)</b>	243	318
<b>Q + 5 %</b>	80% a los 30 minutos	80% a los 20 minutos

\*Para las tabletas de paracetamol ya existe la monografía para su perfil de disolución.

+Para el caso de cápsulas de Indometacina se propusieron los tiempos de muestreo en base al valor de Q y en base al intervalo más pequeño en el equipo utilizado

#### **3.6.1.1 Paracetamol.**

El perfil de disolución para cada uno de los lotes se realizaron en las mismas condiciones experimentales. A los tiempos establecidos se tomaron las muestras en forma manual, cabe mencionar que no hubo reposición del medio de disolución y que una vez

## **PARTE EXPERIMENTAL**

tomada las muestras de 3 mL cada una, fueron procesadas haciendo una dilución 1/100 llevando a volumen con solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8 para finalmente leer la muestra a una longitud de onda de 243 nm, utilizando como blanco la solución reguladora 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. Todos los cálculos se realizaron en hoja electrónica.

### **3.6.1.2 Indometacina.**

Para la realización de los perfiles de disolución para los diferentes lotes de cápsulas de Indometacina se utilizó el disolutor Hanson Research automatizado, el cual fue programado de tal manera que la toma de muestra se realizara cada 5 minutos, obteniendo así 7 tiempos de muestreo (35 minutos duró la prueba). Todas las muestras se leen a una longitud de onda de 318 nm, utilizando como blanco la solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2-agua (1:5). Por cada día de análisis se realizó una curva de calibración. Con los datos de absorbancia a cada tiempo de muestreo se calculó el por ciento disuelto, según el procedimiento indicado en la FEUM 7ª ed. con reposición del medio de disolución. Todos los cálculos se realizaron en hoja electrónica.

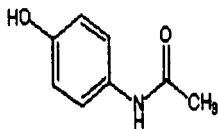
### **3.7 Diseño Experimental**

Se compara el perfil de disolución de cada lote del medicamento innovador con el de cada lote del medicamento de prueba, para determinar así, el valor del factor de similitud ( $f_2$ ).<sup>(2)</sup> Con el objeto de demostrar la intercambiabilidad, de los medicamentos utilizados en este estudio, han sido comparados, siguiendo los lineamientos indicados por la NOM-177-SSA1-1998 contra los productos innovadores o de referencia señalados a continuación, Tylenol para las tabletas de paracetamol 500 mg, e Indocid para el caso de cápsulas de Indometacina 25 mg.<sup>(20)</sup>

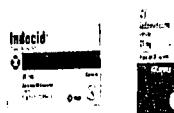
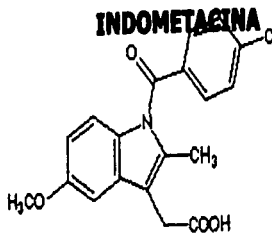
Las respuestas que se emplearon para el análisis estadístico son los valores de  $f_2$  obtenido de cada comparación de los medicamentos de prueba con el innovador, para poder conocer así el comportamiento de cada uno de los lotes.<sup>(2)</sup>

DISEÑO EXPERIMENTAL DE LOS FÁRMACOS EVALUADOS

PARACETAMOL



INDOMETACINA



TY1 TY2 TY3 TE1 TE2 TE3 GI1 GI2 GI3

IND1 IND2 IND3 GIND1 GIND2 GIND3

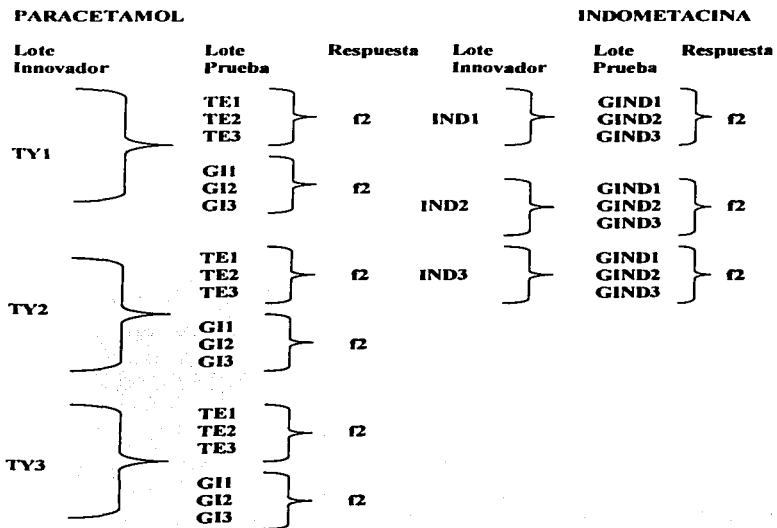
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GI1-GI3, TE1-TE3 Y GIND1-GIND3 Prueba  
Tylenol e Indocid Innovador



**PARTE EXPERIMENTAL**

Otra forma de representar la comparación de los perfiles de disolución de cada lote del medicamento innovador con cada lote del medicamento de prueba sería el siguiente:



**RESULTADOS**

**CAPÍTULO IV  
RESULTADOS**

## RESULTADOS

### CAPÍTULO IV RESULTADOS

#### 4.1 Control de calidad.

##### 4.1.1 Paracetamol.

Los resultados de la valoración, uniformidad de contenido y peso promedio para las tabletas de paracetamol 500 mg se muestran en la Tabla No. 9.

Tabla No. 9. Valoración, uniformidad de contenido y peso promedio. Tablet de Paracetamol 500mg.

Lote	Peso Promedio (g)	Valoración (%)	U. De Dosis (D.E.R %)	Especificación
TY1	0.6121	100.1	1.5 (98.2-104.1)	95.0 - 105.0 % D.E.R <= 6.0 %
TY2	0.612	100.0	1.1 (98.4-102.3)	
TY3	0.6115	98.7	0.7 (97.2-99.9)	
TE1	0.5712	99.9	1.1 (98.0-102.3)	
TE2	0.5671	99.7	1.2 (95.0-99.3)	
TE3	0.5628	97.5	1.2 (95.0-99.3)	
G11	0.6006	101.2	0.9 (99.7-102.3)	
G12	0.6038	99.6	1.4 (95.3-102.0)	
G13	0.5997	99.9	2.4(95.4-103.9)	

##### 4.1.1.1 Descripción de las muestras.

Las tabletas de paracetamol 500 mg tienen diferentes presentaciones de acuerdo a cada proveedor que las elabora. La presentación para el proveedor Tylenol es de una caja con frasco de veinte tabletas, blancas, lisas, inodoras, de forma rectangular con los bordes ovalados, y rotuladas de color rojo, en el caso del proveedor Tempra la presentación es de una caja con veinte tabletas, blancas, inodoras, grabadas y de forma rectangular con bordes ovalados. La presentación del proveedor G.I es de una caja con 10 tabletas, blancas, lisas, inodoras, no rotuladas, no biseladas y de forma bicóncava. Los diferentes lotes se compraron en farmacias de el D.F (zona sur, centro y norte) y el área metropolitana (Municipios de Ecatepec y Nezahualcoyotl)

## **RESULTADOS**

### **4.1.2 Indometacina.**

Los resultados de la valoración, uniformidad de contenido y peso promedio para las cápsulas de Indometacina 25 mg se muestran en la Tabla No. 10.

*Tabla No. 10. Valoración, uniformidad de contenido y peso promedio. Cápsulas de Indometacina 25 mg*

<b>Lote</b>	<b>Peso Promedio (g)</b>	<b>Valoración (%)</b>	<b>U. De Dosis (D.E.R %)</b>	<b>Especificación</b>
<b>IND1</b>	0.2387	93.4	3.4 (92.4-105.4)	
<b>IND2</b>	0.2394	91.6	2.2 (90.6-97.1)	
<b>IND3</b>	0.2425	99.1	2.8 (96.9-106.2)	<b>90.0 - 110.0 %</b>
<b>GIND1</b>	0.2244	97.8	3.6 (90.2-102.3)	<b>DER &lt;= 6.0%</b>
<b>GIND2</b>	0.2251	96.5	1.2 ( 98.9-103.4)	

#### **4.1.2.1 Descripción de las muestras.**

Las cápsulas de indometacina 25 mg tienen diferentes presentaciones de acuerdo a cada proveedor que las elabora. La presentación para el proveedor Indocid es de una caja con 60 cápsulas, amarillas de gelatina dura rotuladas, para el proveedor G.I la presentación es de frasco con treinta cápsulas de gelatina dura de color blanco con azul, rotuladas. El número de cápsulas para ambos proveedores es tres. Los diferentes lotes se compraron en farmacias de el D.F (zona sur, centro) y el área metropolitana (Municipio de Ecatepec).

### **4.2 Validación del método analítico.**

#### **4.2.1 Validación del sistema.**

##### **4.2.1.1 Linealidad y precisión.**

###### **4.2.1.1.1 Paracetamol.**

En la tabla No. 11 se muestran las ecuaciones para cada curva de linealidad del sistema, el coeficiente de regresión (r) y el valor del error relativo de la curva (E.R.C), así como el valor del coeficiente de variación de variación del factor de respuesta (Precisión) de los datos de linealidad del sistema. En el Apéndice I se muestran los resultados de absorbancia de cada curva, así como los valores del coeficiente de variación del factor de respuesta.



## RESULTADOS

Tabla No. 11 Linealidad del sistema y precisión del factor de respuesta para paracetamol

LINEALIDAD DEL SISTEMA	
Curva A	$Y = .0658x - 8E-06$ $r = 0.99$
Curva B	$Y = .0655x + 0.002$ $r = 0.99$
PRECISIÓN	
C.V. 1.1%	
ERROR RELATIVO DE LA CURVA	
0.7 %	

En la figura No.5 se muestran las gráficas correspondientes para cada curva de linealidad del sistema.

En el apéndice I se muestran los valores de concentración y absorbancia para cada curva de linealidad del sistema.

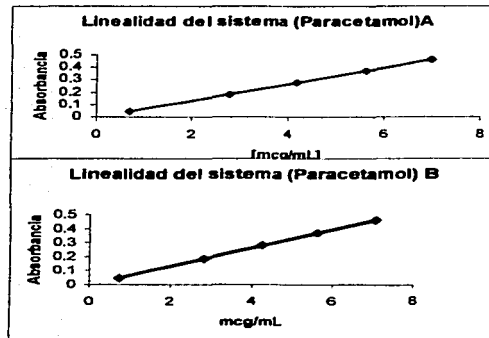


Figura No. 5. Gráficas de linealidad del sistema. Paracetamol.  
Las letras A y B indican una curva independiente, ya que la prueba se hizo por duplicado

## **RESULTADOS**

### **4.2.1.1.2 Indometacina.**

En la tabla No. 12 se muestran las ecuaciones para cada curva de linealidad del sistema, el coeficiente de regresión ( $r$ ) y el valor del error relativo de la curva (E.R.C), así como el valor del coeficiente de variación del factor de respuesta (Precisión) de los datos de linealidad del sistema. En el Apéndice II se muestran los resultados de absorbancia para cada curva, así como los valores del coeficiente de variación del factor de respuesta.

En la figura No.6 se muestran las gráficas correspondientes para cada curva de linealidad del sistema.

*Tabla No 12. Linealidad del sistema y Precisión del factor de respuesta para Indometacina*

<b>LINEALIDAD DEL SISTEMA</b>
Curva A $Y = .0193x + 0.0051$ $r = 0.99$
Curva B $Y = .0193x + 0.0031$ $r = 0.99$
<b>PRECISIÓN</b>
C.V 1.7%
<b>ERROR RELATIVO DE LA CURVA</b>
0.6 %

## RESULTADOS

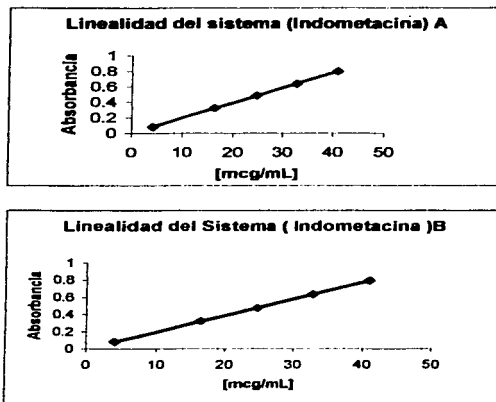


Figura No. 6. Gráficas de Linealidad del sistema. Indometacina  
Las letras A y B indican una curva independiente, ya que la prueba se hizo por duplicado

### 4.2.2 Validación del método

#### 4.2.2.1 Linealidad

##### 4.2.2.1.1 Paracetamol.

En la tabla No. 13 se muestran las ecuaciones para cada curva de linealidad del método, el coeficiente de regresión ( $r$ ) y el valor del error relativo de la curva (E.R.C), los lotes utilizados para la validación del método fueron TY2,TE1 y GII.

**RESULTADOS**

*Tabla No. 13. Linealidad del método. Tabletas de paracetamol 500 mg.*

Proveedor	Linealidad del método	
	Día 1	Día 2
TYLENOL	$Y = 0.0655x - 0.002$	$Y = 0.0658x + 0.001$
	E.R.C = 0.7 %	E.R.C = 0.4 %
	r = 0.99	r = 0.99
TEMPRA	$Y = 0.0655x - 0.006$	$Y = 0.0665x - 0.005$
	E.R.C = 1.8 %	E.R.C = 0.8 %
	r = 0.99	r = 0.99
G.I	$Y = 0.0642x - 0.004$	$Y = 0.0642x - 0.005$
	E.R.C = 1.8 %	E.R.C = 1.0 %
	r = 0.99	r = 0.99

La tabla No 14 muestra los valores de absorbancia promedio de las tres curvas de calibración del método, día 1, para tabletas de paracetamol 500 mg.

*Tabla No.14. Absorbancias promedio para la linealidad del método. Tabletas de paracetamol 500 mg.*

TY2		
[mcg/mL]	Abs. Estándar	Abs.Tab +Est
3.4907	0.050	0.226
5.5871	0.191	0.365
6.9861	0.288	0.457
8.3851	0.375	0.547
9.7841	0.469	0.639
TE1		
[mcg/mL]	Abs. Estándar	Abs.Tab +Est
3.4878	0.047	0.222
5.5886	0.185	0.362
6.9876	0.277	0.452
8.3866	0.368	0.546
9.7857	0.459	0.636
GII		
[mcg/mL]	Abs Estándar	Abs.Tab +Est
3.4797	0.047	0.221
5.5767	0.180	0.351
6.9718	0.270	0.445
8.3668	0.364	0.537
9.7619	0.454	0.623

## RESULTADOS

En las figuras No. 7, 8 y 9 se muestran las gráficas de linealidad del método para los lotes TY2, TE1 y G11 respectivamente. Los resultados de absorbancia para cada curva de la linealidad del método se encuentran en el apéndice III.

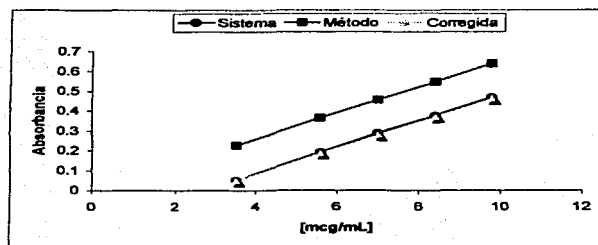


Figura No. 7. Gráfica de Linealidad del método de tabletas de paracetamol TY2

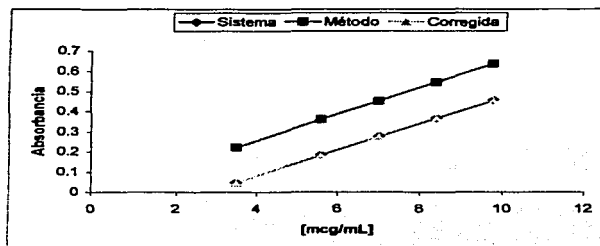


Figura No. 8. Gráfica de Linealidad del método de tabletas de paracetamol TE1

## RESULTADOS

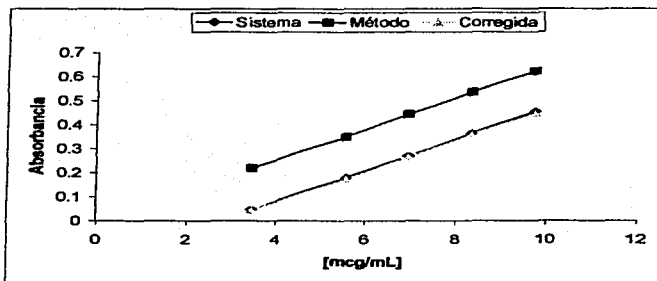


Figura No. 9. Gráfica de Linealidad del método de tabletas de paracetamol GII

### 4.2.2.1.2 Indometacina

En la tabla No. 15 se muestran las ecuaciones para cada curva de linealidad del método, el coeficiente de regresión ( $r$ ) y el valor del error relativo de la curva (E.R.C.), los lotes utilizados para la validación del método fueron IND1 y GIND1.

Tabla No. 15. Linealidad del método. Cápsulas de indometacina 25 mg.

Proveedor	Linealidad del método	
	Día 1	Día 2
INDOCID	$Y = 0.0192x - 0.01$	$Y = 0.0191x - 0.006$
	E.R.C = 0.9% $r = 0.99$	E.R.C = 1.0% $r = 0.99$
G.I	$Y = 0.0195x - 0.005$	$Y = 0.0194x - 0.002$
	E.R.C = 0.6% $r = 0.99$	E.R.C = 0.7% $r = 0.99$

La tabla No 16 muestra los valores de absorbancia promedio de las tres curvas de calibración del método, día 1, para cápsulas de Indometacina 25 mg.

## RESULTADOS

Tabla No. 16. Absorbancias promedio para la linealidad del método. Cápsulas de Indometacina 25 mg

IND1		
[mcg/mL]	Abs Estándar	Abs. Cáps. + Est.
8.2487	0.080	0.147
20.6217	0.321	0.393
28.8695	0.479	0.543
37.1172	0.636	0.708
45.3650	0.806	0.864

GIND1		
[mcg/mL]	Abs. Estándar	Abs. Cáps. + Est
8.2458	0.082	0.155
20.6047	0.326	0.402
28.8444	0.486	0.558
37.0842	0.644	0.718
45.3239	0.810	0.883

En las figuras No. 10 y 11 se muestran las gráficas de linealidad del método para los lotes IND1 y GIND1 respectivamente. Los resultados de absorbancia para cada curva de la linealidad del método se encuentran en el apéndice IV.

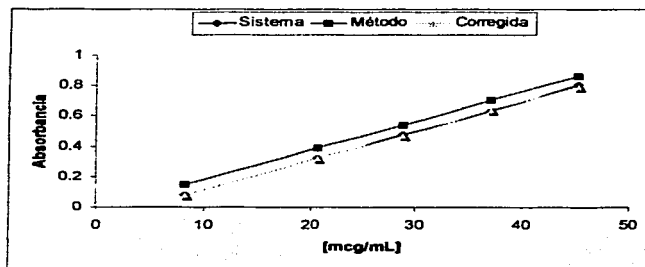


Figura No. 10. Gráfica de Linealidad del método. Cápsulas de Indometacina IND1

## RESULTADOS

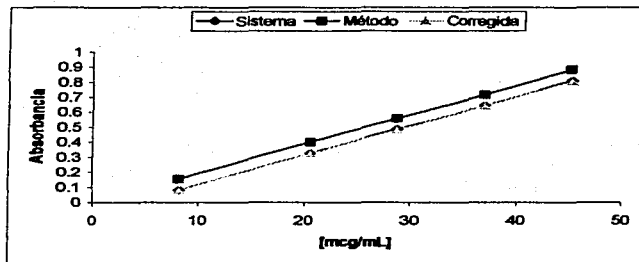


Figura No. 11. Gráfica de Linealidad del método. Cápsulas de Indometacina GINDI

### 4.2.2.2 Exactitud

En la tabla No. 17 se muestran los promedios de los resultados del por ciento de recobro de cada nivel de concentración de las curvas preparadas para la linealidad del método.

Tabla No. 17. Resultados de Exactitud del método (% de recobro) para cada lote evaluado de tabletas de Paracetamol y cápsulas de Indometacina.

PARACETAMOL					
TY2		TE1		G11	
[mcg/mL]	% Recobro	[mcg/mL]	% Recobro	[mcg/mL]	% Recobro
0.6995	100	0.6995	100	0.6975	99
2.7980	99	2.7980	101	2.7901	98
4.1970	98	4.1970	100	4.1851	100
5.5960	99	5.5960	101	5.5802	99
6.9950	99	6.9950	100	6.9752	99
INDOMETACINA					
INDI		GINDI			
[mcg/mL]	% Recobro	[mcg/mL]	% Recobro		
4.1238	98	4.1198	99		
16.4954	101	16.4795	100		
24.7432	99	24.7192	100		
32.9909	101	32.9590	100		
41.2387	99	41.1987	100		

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## RESULTADOS

### 4.2.2.3 Precisión

En la tabla No 18 se muestran los valores del coeficiente de variación del porcentaje de recobro para cada producto evaluado.

*Tabla No. 18 Precisión del método analítico de los lotes evaluados para tabletas de Paracetamol y cápsulas de Indometacina*

REPETIBILIDAD INTRADIA					
Lote	PARACETAMOL			INDOMETACINA	
	TY2	TE1	GII	INDI	GINDI
% Recobro	99	100	99	100	100
Min-Máx (%)	97-103	97-103	97-101	101-98	101-98
% C.V	1.6	1.8	1.1	1.4	0.8

REPETIBILIDAD INTERDIA										
Lote	PARACETAMOL				INDOMETACINA					
	TY2		TE1		GII		INDI	GINDI		
Día	1	2	1	2	1	2	1	2		
% Recobro	99	98	100	99	99	99	100	99	100	100
Min-Máx (%)	97-103		97-103		97-103		97-103		97-102	
% C.V	1.3		1.7		1.1		1.3		0.9	

En los apéndices V y VI se muestran los valores del por ciento de recobro para cada nivel de concentración de las tres curvas preparadas para la linealidad del método, para tabletas de paracetamol 500 mg y cápsulas de Indometacina 25 mg respectivamente.

### 4.2.2.4 Selectividad

Para cada uno de los productos evaluados así como para cada uno de los estándares se realizó un barrido de absorción. La Tabla No 19 indica los resultados de máxima absorbancia .

La figuras No. 12 y 13 ilustran la sobreposición del espectro de absorción para el proveedor Tylenol e Indocid con el del estándar de paracetamol e Indometacina, respectivamente, para la verificación de la selectividad.

## RESULTADOS

Tabla No. 19. Valores de máxima Absorbancia para cada uno de los productos evaluados.

PARACETAMOL			
Marca	Longitud de onda	Máx de Abs	(mcg/mL)
Estándar	243.4	0.460	6.97528
Temptra	243.4	0.456	6.97116
Tylenol	243.6	0.450	6.97865
G.I Paracetamol	243.6	0.451	6.97183

INDOMETACINA			
Marca	Longitud de onda	Máx de Abs	(mcg/mL)
Estándar	320.4	0.325	16.4954
Indocid	319.6	0.322	16.5135
G.I Indometacina	319.8	0.301	16.4889



Figura No. 12. Sobreposición del espectro de Tylenol con el espectro de absorción del estándar de paracetamol.

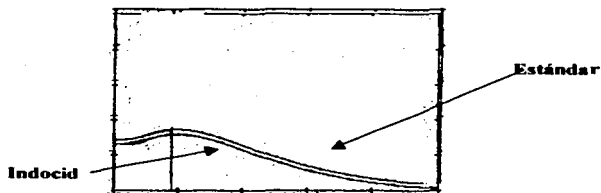


Figura No. 13. Sobreposición del espectro de Indocid con el espectro de absorción del estándar de indometacina.

## RESULTADOS

### 4.2.2.5 Estabilidad

En la Tabla No. 20 se muestran los resultados de absorbancia para estabilidad de 8 horas de Paracetamol en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8, e Indometacina en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2-agua(1:5).

Tabla No. 20. Estabilidad de paracetamol e Indometacina.

t (hrs)/(mcg/mL)	PARACETAMOL			INDOMETACINA		
	2.7743	4.1614	6.9357	16.5114	24.7672	41.2786
0	0.160	0.255	0.419	0.309	0.469	0.807
0.5	0.160	0.25	0.409	0.308	0.467	0.803
1	0.162	0.251	0.404	0.306	0.464	0.8
1.5	0.160	0.247	0.408	0.308	0.465	0.802
2	0.157	0.25	0.403	0.308	0.464	0.798
3	0.165	0.255	0.402	0.31	0.465	0.793
4	0.157	0.25	0.402	0.31	0.466	0.797
8	0.162	0.242	0.396	0.308	0.462	0.791
Promedio	0.160375	0.25	0.405375	0.308375	0.46525	0.798875
D. Estándar	0.00266927	0.00420883	0.00680205	0.00130247	0.00212132	0.00527629
%C.V	1.7	1.7	1.7	0.4	0.5	0.7

### 4.3 Evaluación del Filtro.

En la tabla 21 se presentan los resultados de absorbancia para la evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra. En el caso del paracetamol se utilizó una solución de 2.7879 y 5.5600 mcg/mL y de 4.120 y 24.740 mcg/mL para el caso de Indometacina.

Tabla No. 21. Resultados de Absorbancia obtenidos en la evaluación de la influencia del filtro

Filtro	Absorbancia			
	Paracetamol		Indometacina	
	Teflón (45micras)	Disolutor Hanson	Disolutor Hanson	
Conc (mcg/mL)	2.7879	5.5600	4.1200	24.7400
Sin Filtrar	0.176	0.351	0.079	0.480
1a Filtración	0.171	0.337	0.079	0.478
2a Filtración	0.174	0.348	0.080	0.478
3a Filtración	0.173	0.348	0.079	0.477
Promedio	0.1735	0.346	0.07925	0.07925
D.Est	0.002081666	0.006164414	0.0005	0.001258306
% C.V	1.2	1.8	0.6	1.6

## **RESULTADOS**

### **4.4 Estudio de perfil de disolución**

En la figura 14 y 15 se muestran los perfiles de disolución de cada uno de los lotes evaluados tanto para tabletas de paracetamol 500mg y cápsulas de Indometacina 25 mg respectivamente.

En las tablas 22 y 23 se muestran los valores del por ciento disuelto promedio de los perfiles de disolución a los diferentes tiempos de muestreo para cada uno de los lotes evaluados.

Los datos de por ciento disuelto a los diferentes tiempos de muestreo para cada vaso se muestran en el apéndice VII.

Perfiles de Disolución Tabletas Paracetamol 500 mg

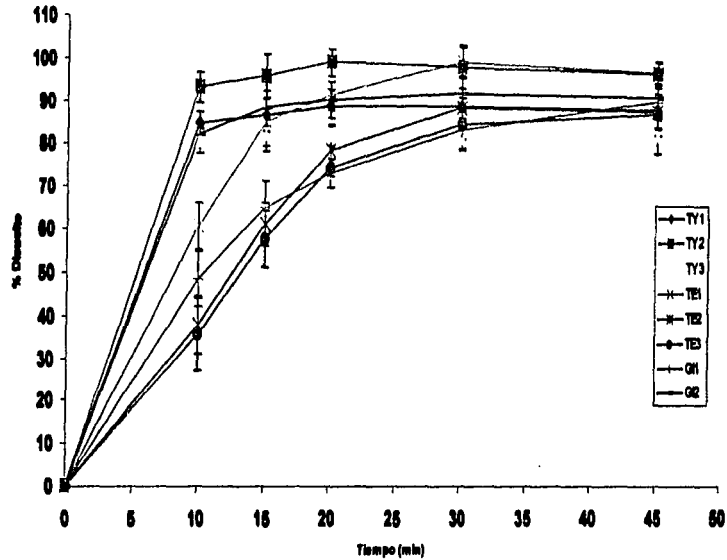


Figura No.14. Perfiles de Disolución de los lotes evaluados de tabletas de paracetamol 500mg en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN



PERFILES DE DISOLUCIÓN CÁPSULAS INDOMETACINA 25 mg

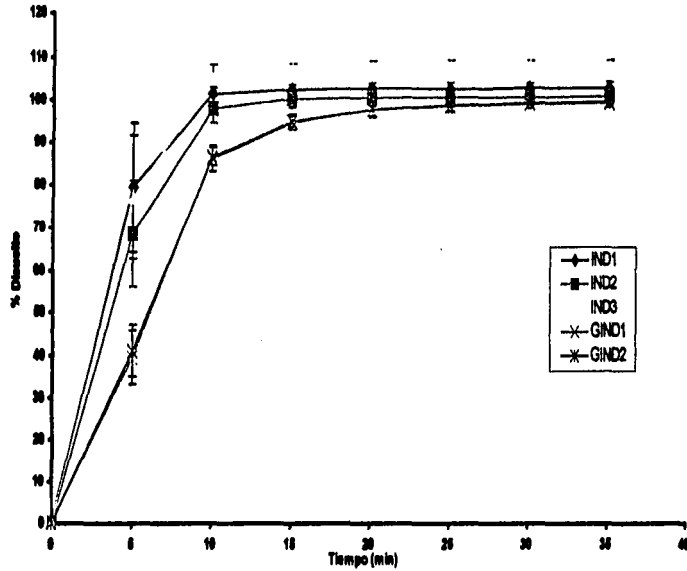


Figura No 13. Perfiles de Disolución de los lotes evaluados de cápsulas de Indometacina 25 mg en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2-agua(1:5)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**RESULTADOS**

*Tabla No 22. Valores promedio del por ciento disuelto de cada uno de los lotes evaluados de tabletas de paracetamol 500 mg*

TY 1					TY 2				
TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX	TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX
10	84.73	3.23	80.41	88.42	10	93.71	3.83	34.56	55.16
15	86.66	4.45	79.61	91.05	15	95.77	5.3	61.9	72.17
20	88.6	2.87	84.65	93.13	20	98.99	3.2	76.02	81.9
30	88.81	3.12	81.98	92.29	30	97.95	5.08	83.66	88.77
45	87.67	4.45	78.54	93.29	45	96.2	3.23	85.17	88.98
TY 3					TE 1				
TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX	TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX
10	80.88	3.38	75.73	86.32	10	60.64	9.25	52.93	74.37
15	82.19	4.69	77.64	88.43	15	85.14	6.44	76.09	98.59
20	81.94	3.11	77.38	86.46	20	91.39	3.36	87.61	98.54
30	81.37	3.41	75.45	87.60	30	99.04	3.68	93.18	105.47
45	81.67	4.76	75.67	86.35	45	96.62	2.61	92.86	100.10
TE 3					TE 2				
TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX	TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX
10	35.64	18.66996	32.82	56.29	10	37.82	17.83	26.38	51.34
15	57.73	9.582165	57.99	77.35	15	60.98	8.26	55.04	73.56
20	74.49	5.670255	73.88	90.23	20	78.32	7.31	63.94	88.46
30	84.5	4.057087	80.58	92.33	30	88.38	3.79	81.03	92.56
45	86.84	5.740476	81.64	97.35	45	87.37	3.9	80.75	91.97
G.I 1					G.I 2				
TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX	TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX
10	48.51	13.15	36.69	57.27	10	82.21	3.53	78.39	87.72
15	64.8	9.97	52.15	72.94	15	88.3	4.63	80.32	93.99
20	73.24	4.62	65.61	76.78	20	90.25	2.77	83.05	93.68
30	83.34	5.28	74.08	89.29	30	91.58	4.63	85.22	100.16
45	89.89	7.13	81.68	103.61	45	90.82	3.25	87.64	96.57

*Nota: Los tiempos de muestreo están en minutos*

**RESULTADOS**

*Tabla No 23. Valores promedio del por ciento disuelto de cada uno de los lotes evaluados de cápsulas de indometacina 25 mg.*

IND 1					IND 2				
TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX	TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX
5	79.39	19.01	47.09	93.03	5	68.49	18.25	43.19	89.28
10	101.03	1.75	97.41	102.88	10	97.68	3.19	89.91	102.88
15	101.91	1.47	98.97	103.81	15	99.80	1.94	97.88	104.59
20	102.29	1.39	99.44	103.97	20	100.26	1.97	98.34	104.91
25	102.48	1.41	99.59	104.12	25	100.45	1.96	98.50	104.91
30	102.52	1.41	99.75	104.12	30	100.60	1.91	98.66	104.91
35	102.71	1.41	99.91	104.28	35	100.74	1.90	98.66	105.06

IND 3					GIND 1				
TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX	TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX
5	77.23	18.75	36.69	92.78	5	39.46	16.24	30.03	53.31
10	104.57	3.26	94.50	107.16	10	86.77	2.54	83.61	90.33
15	106.97	1.33	103.72	108.88	15	94.78	1.43	92.27	96.90
20	107.43	1.39	103.88	109.34	20	97.37	1.36	94.66	99.43
25	107.66	1.39	104.19	109.50	25	98.40	1.31	95.85	100.48
30	107.91	1.42	104.34	109.81	30	99.03	1.15	96.75	101.07
35	108.07	1.46	104.50	110.13	35	99.32	1.06	97.19	101.07

GIND 2				
TIEMPO	PROMEDIO	% C.V	MIN.	MAX
5	41.05	14.77	34.36	50.03
10	86.07	3.22	82.27	91.07
15	94.64	1.94	91.22	97.49
20	97.22	1.64	94.66	99.58
25	98.65	1.37	96.15	100.63
30	99.16	1.31	97.19	100.93
35	99.40	1.25	97.34	101.07

*Nota: Los tiempos están dados en minutos*



**CAPÍTULO V  
ANÁLISIS DE RESULTADOS**

**CAPÍTULO V ANÁLISIS DE RESULTADOS**

**5.1 Control de Calidad**

**5.1.1 Paracetamol.**

En la tabla de resultados No. 9 se observa que todos los lotes cumplen con las especificaciones farmacopeicas correspondiente a su monografía. Los valores de la valoración para los diferentes lotes oscila entre 97.5% (TE3) y 101.2% (G11), cumpliendo así, el criterio de aceptación que es de 95 –105 % para esta prueba. Lo que respecta a la Uniformidad de dosis por variación de masa los valores de los coeficientes de variación son menores a 6.0%, entrando así dentro de especificaciones.

**5.1.2 Indometacina**

En la tabla de resultados No. 10 se observa que todos los lotes evaluados cumplen con las especificaciones farmacopeicas correspondiente a su monografía. Los valores de la valoración para los diferentes lotes oscila entre 91.6% (IND2) y 99.1% (IND3), cumpliendo así, el criterio de aceptación que es de 90 –110 % para esta prueba. Lo que respecta a la Uniformidad de dosis por variación de masa los valores de los coeficientes de variación son menores a 6.0%, entrando así dentro de especificaciones.

**5.2 Validación del método analítico.**

**5.2.1 Validación del sistema.**

**5.2.1.1 Linealidad y precisión**

**5.2.1.1.1 Paracetamol**

Como se puede observar en la tabla de resultados No 11, cada una de las curvas de linealidad cumple con especificaciones mencionadas en la NOM-177-SSA1-1998, ya que los valores del coeficiente de correlación para cada una de las curvas es de 0.99 y el valor del error relativo a la regresión es menor al 2%, por lo tanto se establece que el sistema es lineal, es decir, existe una relación directamente proporcional entre la absorbancia y la concentración en el intervalo determinado.

Lo que respecta a la precisión del sistema, se observa que el valor del coeficiente de variación del factor de respuesta es de 1.1 %, cumpliendo así lo especificado que es menor al 2%. En el apéndice I se muestran los valores del factor de respuesta para cada curva,

## **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

estableciendo así, que hay una concordancia entre los resultados analíticos, cuando el procedimiento se aplica repetidamente.

### **5.2.1.1.2 Indometacina.**

Como se puede observar en la tabla de resultados No 12, cada una de las curvas de linealidad cumple con especificaciones mencionadas en la NOM-177-SSA1-1998, ya que los valores del coeficiente de correlación para cada una de las curvas es de 0.99 y el valor del error relativo a la regresión es menor al 2%, por lo tanto se establece que el sistema es lineal, es decir, existe una relación directamente proporcional entre la absorbancia y la concentración en el intervalo determinado.

Lo que respecta a la precisión del sistema, se observa que el valor del coeficiente de variación del factor de respuesta es de 1.7 %, cumpliendo así lo especificado que es menor al 2%. En el apéndice II se muestran los valores del factor de respuesta para cada curva, estableciendo así, que hay una concordancia entre los resultados analíticos, cuando el procedimiento se aplica repetidamente.

## **5.2.2 Validación del método**

### **5.2.2.1 Linealidad**

#### **5.2.2.1.1 Paracetamol.**

Como se puede observar en la tabla No 13 de resultados, el coeficiente de correlación para cada una de las curvas de los diferentes proveedores evaluados son de 0.99. El error relativo de la curva para los diferentes proveedores cumplen con lo establecido en el apartado 2.2.2.2.1 ya que los valores en los dos días de evaluación para el proveedor TY2 son 0.7% y 0.4%, para el proveedor TE1 son 1.8% y 0.8% y para el proveedor GI1 son 1.8% y 1.0% ; por lo que se considera que el método es lineal, es decir, son directamente proporcionales la respuesta y la concentración en el intervalo evaluado para cada proveedor, tal y como se puede observar en las figuras No 7, 8 y 9.

#### **5.2.2.1.2 Indometacina**

Como se puede observar en la tabla No 15 de resultados, el coeficiente de correlación para cada una de las curvas de los diferentes proveedores evaluados son de 0.99. El error relativo de la curva para los diferentes proveedores cumplen con lo establecido en el apartado 2.2.2.2.1 ya que los valores en los dos días de evaluación para el

## **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

proveedor IND1 son 0.9% y 1.0% y para el proveedor GIND1 son 0.6% y 0.7%; por lo que se considera que el método es lineal, es decir, son directamente proporcionales la respuesta y la concentración en el intervalo evaluado para cada proveedor, tal y como se puede observar en las figuras No 10 y 11.

### **5.2.2.2 Exactitud**

Como se puede observar en la tabla No. 17 los valores de exactitud a cada nivel de concentración para los diferentes lotes evaluados no vario con respecto a la cantidad nominal en más del 3 % en cada punto, ya que, los valores para el lote TY2 van desde 98-100%, para TE1 100-101%, para GII 98-100%, para IND1 98-101% y para GIND1 99-100%, en base a lo anterior se establece que el método utilizado para cada proveedor del respectivo principio activo es exacto.

### **5.2.2.3 Precisión**

En el caso de la repetibilidad, evaluada como repetibilidad intradía, tal y como puede observarse en la tabla No. 18 de todos los productos evaluados de tabletas de paracetamol y cápsulas de indometacina el valor más alto del coeficiente de variación lo presentó el lote TE1 con un valor de 1.8 %, y el lote GIND1 con un valor de 0.8 % respectivamente.

La reproducibilidad del método analítico, evaluado como repetibilidad interdía es otro de los parámetros con el que cumplieron todos los productos en estudio, en la tabla No. 19 se muestran los valores de coeficiente de variación, los cuales son menores al 3 %. El proveedor de tabletas de paracetamol y cápsulas de indometacina con valor más alto del coeficiente de variación global lo presentó el lote TE1 con un valor de 1.7 %, y el lote GIND1 con un valor de 0.9 % respectivamente.

### **5.2.2.4 Selectividad**

Se observa en la tabla No. 19, que los productos conteniendo paracetamol e Indometacina absorben a la misma longitud de onda que la solución de referencia y que no se aprecia la interferencia de otras moléculas a la región de trabajo, 243 nm para paracetamol y 318 nm para Indometacina. En las figuras No. 12 y 13 se puede apreciar los espectros de absorción tanto para el producto evaluado como para la solución de referencia, para paracetamol e Indometacina respectivamente. En ellos se observa que los espectros de absorción se superponen lo que coincide con los valores presentados en la tabla No. 20. En

## **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

base a la información recopilada se puede demostrar que la selectividad del método es para ambos activos.

### **5.2.2.5 Estabilidad**

De los resultados de estabilidad mostrados en la tabla No. 20, se observa que al analizar una solución estándar de paracetamol e Indometacina a diferentes concentraciones y a diferentes tiempos, el coeficiente de variación de las lecturas de absorbancia a las 8 horas, fue menor al 2.0 %, para las concentraciones baja, media y alta. Con base a estos resultados, las muestras de los perfiles de disolución para las tabletas de paracetamol 500 mg., una vez que han sido procesadas, deben leerse en un tiempo no mayor a 8 horas. En el caso de las cápsulas de Indometacina 25 mg, aún cuando se tienen datos de estabilidad a 8 horas no existió mayor problema, debido a que las muestras se leyeron en el mismo instante que eran tomadas, ya que se utilizó el Disolutor Hanson Research automatizado en el que la medición espectrofotométrica de las muestras se hace inmediatamente después de su obtención.

### **5.3 Evaluación del filtro**

Con los resultados mostrados en la tabla No. 21, el filtro utilizado para la toma de muestra para cada uno de los principios activos presentaron un coeficiente de variación menor al 2.0 %, por lo que se consideran adecuados para la realización del estudio de disolución.

En base a todo el análisis de resultados anterior se demuestra que el método analítico para la determinación de Paracetamol o Indometacina fue lineal, preciso y exacto; que las muestras fueron estables durante el periodo de prueba y que no existe influencia significativa del filtro en la toma de muestra por lo que el método se considera adecuado para llevar a cabo los perfiles de disolución.

### **5.4 Estudio de perfil de disolución**

#### **5.4.1 Paracetamol**

Tal y como se puede observar en la figura No. 14 existe diferencia en los perfiles de disolución de los diferentes lotes evaluados para tabletas de paracetamol 500 mg aún siendo los lotes de un mismo proveedor. Cabe resaltar que los lotes que presentaron la etapa de aceptación S2, presentan en la prueba de valoración los resultados más bajos a excepción

### **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

del lote G11, además de que el por ciento promedio disuelto a los treinta minutos es menor a 85 %, todas estas diferencias, se observan numéricamente dentro de la tabla No 22. en donde se presentan los por ciento promedio disuelto a los diferentes tiempo de muestreo, presentando el lote TY2 los por cientos más alto de todos los lotes, aún al primer tiempo de muestreo con un valor superior al 90%, cabe señalar que para el proveedor Tylenol, los valores de por ciento disuelto son muy parecidos a lo largo de los diferentes tiempos de muestreo, es decir, no existe un aumento significativo en el por ciento disuelto conforme aumenta el tiempo, trayendo como consecuencia diferencias con los otros dos proveedores, los cuales presentan en su curva de disolución una parte ascendente y una meseta. Tal y como puede observarse en la tabla No. 22 los lotes TE2, TE3 y G11 presentan una similitud en los por cientos disueltos a los diferentes tiempos de muestreo. Lo que respecta para los lotes TE1 y G12 presentan una mayor semejanza con el lote TY1.

Lo anterior se confirma debido a que se aplicó un análisis estadístico, el cual se muestra en la Tabla No. 24, este análisis permite conocer el comportamiento que tiene los lotes de un mismo proveedor en cada tiempo de muestreo, así como la semejanza o diferencia entre proveedores, mediante el análisis de sus porcentajes de disolución.

**ANÁLISIS DE RESULTADOS**

*Tabla No. 24. Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los diferentes lotes evaluados de cada proveedor de tabletas de paracetamol 500 mg en cada tiempo de muestreo.*

Tiempo	10 (min)			15 (min)			20 (min)		
	TY*	TE*	GI*	TY	TE	GI	TY	TE	GI
Mínimo	71.84	26.38	36.69	77.64	55.04	52.15	77.38	63.94	65.61
Máximo	99.16	74.37	87.72	107.16	98.59	93.99	104.1	98.54	93.68
Promedio	84.12	47.97	65.35	88.2	71.28	76.54	89.84	84.23	81.74
Mediana	82.95	49.41	67.83	87.86	68.36	76.63	88.49	83.93	79.91
Moda	77.73	61.1	46.28	87.85	64.44	61.44	97.96	91.88	90.4
Varianza	58.85	139.3	319.8	48.98	137.15	171.97	58.03	50.32	83.96
D.E	7.67	11.8	17.88	6.99	11.71	13.11	7.61	7.09	9.16
C.V	9.12	24.60	27.36	7.93	16.43	17.13	8.47	8.42	11.21
Tiempo	30 (min)			45 (min)					
Proveedor	TY	TE	GI	TY	TE	GI			
Mínimo	75.45	88.58	74.08	75.67	80.75	81.68			
Máximo	111.2	105.5	100.2	101.3	100.1	103.61			
Promedio	89.3	91.25	87.45	88.49	90.22	90.35			
Mediana	89.38	89.07	87.12	87.89	89.97	89.12			
Moda	90.17	92.55	83.85	86.44	98.71	87.63			
Varianza	59.05	43.28	35.55	47.64	34.59	24.05			
D.E	7.68	6.57	5.96	6.9	5.88	4.9			
C.V	8.60	7.20	6.82	7.80	6.52	5.42			

\*TY = Tylenol, TE = Tempra, GI = medicamento genérico intercambiable para paracetamol.

Tal y como se observa en la tabla No. 24, los promedios de los proveedores TE y GI son los que presentan una mayor semejanza en cada uno de los diferentes tiempos de muestreo a excepción del primer tiempo de muestreo en el cual el proveedor TE tiene un valor promedio más pequeño en comparación con el proveedor GI.

Al comparar los valores del coeficiente de variación (C.V) de cada proveedor, se observa que los del proveedor TY se mantienen siempre bajos a los diferentes tiempos de muestreo, mientras que para los proveedores TE y GI los coeficientes de variación disminuyen en los dos últimos tiempos de muestreo, todo esto indica que los lotes del proveedor TY tiene perfiles de disolución más reproducibles.

También la tabla No. 24 nos permite establecer el comportamiento de distribución que presentan cada uno de los proveedores a los diferentes tiempos de muestreo, esto se logra al comparar los valores del promedio y la mediana, así cuando el promedio es mayor que la mediana, puede decirse que la distribución tiene asimetría positiva, por ejemplo, tal

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

como sucede para el proveedor TY en cada uno de los diferentes tiempos de muestreo; cuando el promedio es menor que la mediana la distribución tiene asimetría negativa, por ejemplo el proveedor TE y GI al tiempo de muestreo de 10 minutos, lo cual confirma que hay diferencia, aunque sea pequeña, entre lotes de un mismo proveedor.

Para saber que factor (proveedor, lote, vaso) era estadísticamente significativo a la variación, se realizó en cada tiempo de muestreo un análisis de varianza (ANOVA). Los resultados de dicho análisis se muestran en la tabla No. 25.

*Tabla No. 25. ANOVA del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de tabletas de paracetamol 500 mg*

Fuente de variación	Suma de cuadrados	gl	cuadrados medio	F	P	Tiempo(min)
<b>Proveedor</b>	23596.2	2	11798.1	82.42	0.0000	10.00
<b>Lote</b>	1609.08	2	804.542	5.62	0.0051	
<b>Vaso</b>	373.49	5	74.6987	0.52	0.7591	
<b>Residual</b>	12310.60	86	143.147			
<b>TOTAL</b>	37825.60	95				
<b>Proveedor</b>	5653.66	2	2826.83	25.74	0.0000	15.00
<b>Lote</b>	965.13	2	482.565	4.39	0.0152	
<b>Vaso</b>	60.75	5	12.15	0.11	0.9897	
<b>Residual</b>	9444.32	86	109.818			
<b>TOTAL</b>	15808.4	95				
<b>Proveedor</b>	1486.180	2	743.091	14.4	0.0000	20.00
<b>Lote</b>	1163.000	2	581.5	11.27	0.0000	
<b>Vaso</b>	122.085	5	24.4171	0.47	0.7954	
<b>Residual</b>	4438.830	86	51.6143			
<b>total</b>	6795.230	95				
<b>Proveedor</b>	647.124	2	323.562	10.13	0.0001	30.00
<b>Lote</b>	1544.620	2	772.312	24.19	0.0000	
<b>Vaso</b>	109.185	5	21.837	0.68	0.6368	
<b>Residual</b>	2745.800	86	31.9279			
<b>total</b>	4612.020	95				
<b>Proveedor</b>	95.166	2	47.5832	1.73	0.1826	45.00
<b>Lote</b>	979.924	2	489.962	17.86	0.0000	
<b>Vaso</b>	92.349	5	18.4699	0.67	0.6448	
<b>Residual</b>	2359.420	86	27.4352			
<b>TOTAL</b>	3503.320	95				

Para que un factor sea estadísticamente significativo y afecte la respuesta, en este caso, el por ciento disuelto, los valores de P deben ser menores de 0.05. En la tabla No. 25, se observa que el factor vaso no altera el por ciento disuelto en ningún tiempo de muestreo, ya que sus valores de P son mayores a 0.05, el factor proveedor, es estadísticamente



## ANÁLISIS DE RESULTADOS

significativo en todos los tiempos de muestreo a excepción del último tiempo donde su valor de P es de 0.1826, el factor *lote* es estadísticamente significativo en cada uno de los diferentes tiempos de muestreo ya que sus valores de p son menores a 0.05. Hasta este momento se puede concluir que tanto el proveedor como el lote contribuyen a la variación del por ciento disuelto a los diferentes tiempos de muestreo.

Para establecer con certeza la similitud de un perfil de disolución de un medicamento de prueba con un innovador, e indicar si es intercambiable o no, es necesario aplicar el factor de similitud ( $f_2$ ), según NOM-177-SSA1-1998, aquí cabe resaltar que todos los lotes presentados en este trabajo cumplen con los criterios establecidos para realizar dicha prueba. La tabla No.26 y la figura No.16 muestran los valores de  $f_2$  para cada lote de prueba comparado con los diferentes lotes del medicamento innovador.

Tabla No. 26. Factor de Similitud ( $f_2$ ) tabletas de paracetamol 500mg

Lote Prueba	Lote Innovador		
	TY1	TY2	TY3
TE1	45.03	40.22	41.96
TE2	30.27	25.29	32.96
TE3	35.4	29.4	38.15
G11	34.13	27.79	38.05
G12	79.91	54.67	55.51

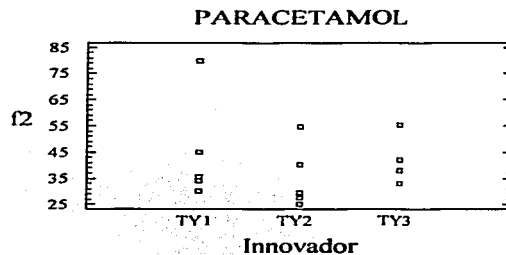


Figura No 16. Valores de  $f_2$  obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de paracetamol con cada lote de prueba

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como se puede observar en la tabla No. 26, solo el lote GI2 es el que presenta intercambiabilidad con todos los lotes del medicamento innovador, teniendo el valor más alto de  $f_2$ , al ser comparado con el lote innovador TY1, tal y como se puede observar en la figura No.16.

Para poder saber si la contribución del lote de prueba o del lote innovador a la variación de los valores de  $f_2$  es estadísticamente significativa se realizó un análisis de varianza, el cual se muestra en la tabla No. 27

*Tabla No. 27. Análisis de varianza de los valores de  $f_2$  obtenidos de los medicamentos evaluados para tabletas de paracetamol 500mg*

Factor	Suma de cuadrados	g.l	Cuadrados medios	F	P
Lote Prueba	2229.57	4	94.8999	12.73	0.0015
Lote Innovador	189.8	2	43.7805	2.17	0.1769
Residual	350.244	8			
Total	2769.61	14			

En la tabla No. 27 se observa que los lotes de prueba de tabletas de paracetamol 500mg, son estadísticamente significativos, es decir, afectan la decisión de intercambiabilidad al comparar diferentes lotes del medicamento de prueba de diferentes proveedores con diferentes lotes del medicamento de referencia, mientras que el factor *lote innovador* no es estadísticamente significativo, ya que, su valor de P es mayor a 0.05.

La semejanza de los valores de  $f_2$  para cada uno de los lotes del medicamento innovador se puede observar al graficar los promedios de los valores de  $f_2$  de cada lote de prueba con los diferentes lotes del innovador, tal y como se muestra en la figura No 17.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

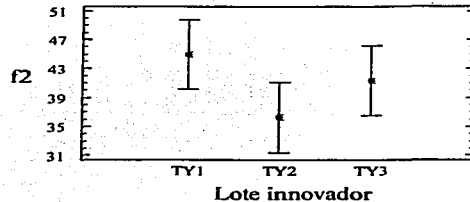


Figura No. 17. Promedio de los valores de  $f_2$  obtenidos cuando se compara cada lote innovador de paracetamol con cada lote de prueba.

Una manera de demostrar una homogeneidad entre los diferentes lotes de prueba e innovadores es por medio de una tabla de comparación múltiple, la cual demuestra que promedios de  $f_2$  son significativamente diferentes al compararse uno con otros. La tabla No. 28 indica el grado de similitud entre lotes.

Tabla No. 28. Grado de similitud de los promedios de los valores de  $f_2$  obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes del innovador, para tabletas de paracetamol 500mg.

Lote innovador	Promedio	Grado de similitud
TY1	43.9037	X
TY2	34.4297	X
TY3	40.2817	X
Lote de prueba	Promedio	Grado de similitud
TE2	29.5067	X
GI1	33.3233	XX
TE3	34.3167	XX
TE1	43.7367	X
GI2	63.3633	X

La tabla No. 28 muestra que todos los lotes innovadores tienen un grado de similitud igual, mientras que el lote de prueba GI2 no presenta ningún grado de similitud con los demás lotes de prueba, ya que como se mencionó antes es el único lote que presenta intercambiabilidad, ya que, sus valores de  $f_2$  son mayores de 50.

Lo anteriormente discutido representado en una distribución de probabilidad se obtiene la figura No. 18, donde el valor de probabilidad indica que por cada diez lotes

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

diferentes evaluados, solamente un 25 % de ellos cumplirá con el criterio de intercambiabilidad al aplicar el factor de similitud ( $f_2$ ).

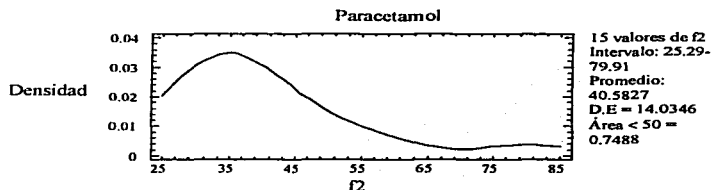


Figura No. 18. Gráfica de distribución de los 15 valores de  $f_2$  obtenidos de los 6 lotes evaluados de tabletas de paracetamol 500mg

### 5.4.2 Indometacina

En la figura No. 15 se observa que existe diferencia en el perfil de disolución, de los diferentes lotes correspondientes al medicamento innovador con los lotes del medicamento de prueba, sobre todo al primer tiempo de muestreo, en donde los promedios de por ciento disuelto, es mucho menor para los lotes del medicamento de prueba. Cabe resaltar que entre los lotes de un mismo proveedor se observa una semejanza en sus perfiles de disolución, siendo muy marcada la semejanza del lotes GIND1 y GIND2; la tabla No. 24 presenta los promedios del por ciento disuelto a cada tiempo de muestreo donde el lote IND3 tiene los porcentajes más alto. Como se mencionó anteriormente la mayor diferencia entre los lotes es al primer tiempo de muestreo, dicha diferencia puede deberse a la rápida desintegración y disgregación que presentan los lotes del medicamento innovador, Indocid,. En el apéndice No VII se muestran los valores de por ciento disuelto para cada unidad de dosificación, cumpliendo todos los lotes con la prueba de disolución de  $Q = 85\%$  en la primera etapa de aceptación S1.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Lo anterior se confirma debido a que se aplicó un análisis estadístico, el cual se muestra en la Tabla No. 29, este análisis permite conocer el comportamiento que tiene los lotes de un mismo proveedor en cada tiempo de muestreo, así como la semejanza o diferencia entre proveedores, mediante el análisis de sus porcentajes de disolución.

*Tabla No. 29. Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los diferentes lotes evaluados de cada proveedor de cápsulas de indometacina 25 mg en cada tiempo de muestreo.*

Tiempo(min)	5		10		15		20	
Proveedor	IND	GIND	IND	GIND	IND	GIND	IND	GIND
Mínimo	36.69	30.03	89.91	82.26	97.88	91.22	98.34	94.66
Máximo	93.03	53.31	107.2	91.07	108.8	97.49	109.3	99.58
Promedio	75.03	40.25	101.1	86.42	102.9	94.71	103.3	97.29
Mediana	77.2	38.24	101.6	86.82	102.41	94.73	102.8	97.34
Moda	63.03	45.55	106.4	87.34	101.93	94.5	102.4	97.34
Varianza	209.44	37.87	15.82	6.12	11.83	2.49	11.93	2.04
D.E	14.47	6.15	3.97	2.47	3.43	1.58	3.45	1.43
C.V	19.286	15.28	3.927	2.8581	3.3334	1.6683	3.339	1.47
Tiempo(min)	25		30		35			
Proveedor	IND	GIND	IND	GIND	IND	GIND		
Mínimo	98.5	95.85	98.66	96.75	98.66	97.19		
Máximo	109.5	100.6	109.8	101.07	110.13	101.07		
Promedio	103.53	98.4	103.7	99.09	103.83	99.35		
Mediana	102.95	98.61	103.3	98.91	103.19	99.28		
Moda	104.12	98.23	103.3	98.83	104.28	99.28		
Varianza	12.06	1.91	12.4	1.43	12.46	1.26		
D.E	3.47	1.38	3.52	1.197	3.52	1.12		
C.V	3.3517	1.402	3.395	1.208	3.3902	1.1273		

Tal y como se había mencionado anteriormente existe una diferencia en los promedios disueltos a los diferentes tiempos de muestreo, siendo más significativa a los 5 minutos de iniciada la prueba, el proveedor IND tiene los promedios más alto que los del proveedor GIND.

Al comparar los valores del coeficiente de variación (C.V) de cada proveedor, se observa que en general ambos proveedores tienen coeficientes de variación bajos a los diferentes tiempos de muestreo, a excepción de los 5 minutos. El proveedor GIND tiene valores de C.V menores que el proveedor IND, lo cual indica que los lotes del proveedor GIND tiene perfiles de disolución más reproducibles.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

También la tabla No. 29 nos permite establecer el comportamiento de distribución que presentan cada uno de los proveedores a los diferentes tiempos de muestreo, esto se logra al comparar los valores del promedio y la mediana, así cuando el promedio es mayor que la mediana, puede decirse que la distribución tiene asimetría positiva, por ejemplo, tal como sucede para el proveedor GIND a los 5 minutos del muestreo; cuando el promedio es menor que la mediana la distribución tiene asimetría negativa, por ejemplo el proveedor IND al tiempo de muestreo de 5 minutos, lo cual confirma que hay diferencia, aunque sea pequeña, entre lotes de un mismo proveedor a ese tiempo de muestreo. Para los tiempos subsiguientes, ambos proveedores tienden a comportarse como un población de distribución normal, ya que sus valores de promedio y mediana son muy similares, lo cual indica que no hay diferencia entre lotes de un mismo proveedor.

Para saber que factor (proveedor, lote, vaso) era estadísticamente significativo a la variación, se realizó en cada tiempo de muestreo un análisis de varianza (ANOVA). Los resultados de dicho análisis se muestran en la tabla No. 30.

*Tabla No. 30. ANOVA del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de cápsulas de indometacina 25 mg*

Fuente de variación	Suma de cuadrados	gl	cuadrados medio	F	P	Tiempo
Proveedor	13613.8	1	13613.8	109.29	0.0000	
Lote	346.757	2	173.378	1.39	0.2579	
Vaso	1502.34	5	300.469	2.41	0.0488	5.00
Residual	6352.82	51	124.565			
<b>TOTAL</b>	<b>25622.50</b>	<b>59</b>				
Proveedor	2006.63	1	2006.63	320.29	0.0000	
Lote	266.39	2	133.195	21.26	0.0000	
Vaso	108.74	5	21.7479	3.47	0.0089	10.00
Residual	319.521	51	6.26512			
<b>TOTAL</b>	<b>3793.17</b>	<b>59</b>				
Proveedor	453.132	1	453.132	171.89	0.0000	
Lote	314.719	2	157.359	59.69	0.0000	
Vaso	22.419	5	4.48372	1.7	0.1513	15.00
Residual	134.446	51	2.6362			
<b>TOTAL</b>	<b>1436.230</b>	<b>59</b>				

**ANÁLISIS DE RESULTADOS**

<b>Proveedor</b>	190.125	1	190.125	71.38	0.0000	
<b>Lote</b>	317.463	2	158.732	59.59	0.0000	
<b>Vaso</b>	11.572	5	2.31446	0.87	0.5085	20.00
<b>Residual</b>	135.848	51	2.6637			
<b>total</b>	988.915	59				
<b>Proveedor</b>	108.201	1	108.201	39.12	0.0000	
<b>Lote</b>	319.594	2	159.797	57.78	0.0000	
<b>Vaso</b>	6.387	5	1.27732	0.46	0.8027	25.00
<b>Residual</b>	138.281	50	2.76561			
<b>TOTAL</b>	833.085	58				
<b>Proveedor</b>	72.767	1	72.7669	29.32	0.0000	
<b>Lote</b>	332.445	2	166.223	66.96	0.0000	
<b>Vaso</b>	8.307	5	1.66133	0.67	0.6485	30
<b>Residual</b>	126.594	51	2.48224			
<b>TOTAL</b>	769.351	59				
<b>Proveedor</b>	67.142	1	67.1424	27.64	0.0000	
<b>Lote</b>	332.944	2	166.472	68.53	0.0000	
<b>Vaso</b>	8.261	5	1.6521	0.68	0.6406	35
<b>Residual</b>	123.897	51	2.42936			
<b>TOTAL</b>	754.223	59				

En la Tabla No 30 se observa que el factor *proveedor* es estadísticamente significativo sobre el por ciento disuelto a lo largo de los diferentes tiempos de muestreo; para el factor *lote* a los 5 minutos de muestreo no es estadísticamente significativo, mientras que para los tiempos restantes si lo es; el factor *vaso* es estadísticamente significativo a los dos primeros tiempos de muestreo (5, 10 minutos), mientras que para los tiempos subsiguientes no lo es. Hasta este momento se puede concluir que el proveedor tiene influencia sobre el por ciento disuelto a los diferentes tiempos de muestreo al igual que el lote, a excepción en el primer tiempo de muestreo.

Como ya se ha comentado anteriormente, para establecer con certeza la similitud de un perfil de disolución de un medicamento de prueba con un innovador es necesario aplicar el factor de similitud ( $f_2$ ), aquí cabe resaltar que todos los lotes cumplen con los criterios establecidos para realizar dicha prueba. La tabla No.31 y al figura No.19 muestran los valores de  $f_2$  para cada lote de prueba comparado con los diferentes lotes del medicamento innovador.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

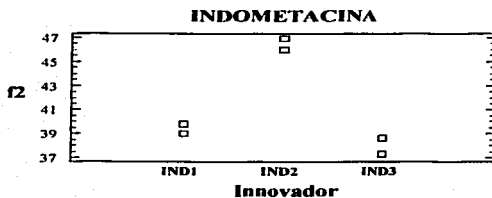


Figura No 19. Valores de  $f_2$  obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de indometacina con cada lote de prueba

Tabla No.31. Factor de Similitud ( $f_2$ ) cápsulas de indometacina 25mg

Lote prueba	Lote Innovador		
	IND1	IND2	IND3
GIND1	39.05	46.01	37.36
GIND2	39.79	46.87	38.62

Como se observa en la tabla No. 31 y la figura No 19 ningún lote del medicamento de prueba presenta intercambiabilidad con el innovador al aplicar el factor de similitud  $f_2$ , el lote innovador IND2 presenta los valores de  $f_2$  más cercano a 50, el cual valor es el valor límite para indicar intercambiabilidad o no.

Para poder saber si la contribución del lote de prueba o del lote innovador a la variación de los valores de  $f_2$  es estadísticamente significativa se realizó un análisis de varianza, el cual se muestra en la tabla No. 32



## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla No. 32. Análisis de varianza de los valores de  $f_2$  obtenidos de los medicamentos evaluados para cápsulas de Indometacina 25 mg.

Factor	Suma de cuadrados	g.l	Cuadrados medios	F	P
Lote Prueba	1.36327	1	1.36327	36.78	0.0261
Lote Innovador	81.815	2	40.9093	1103.67	0.009
Residual	0.0741333	2	0.037067		
Total	83.2559	5			

En la tabla No. 32 se observa que para los lotes de prueba como los innovadores para cápsulas de Indometacina 25 mg, son estadísticamente significativos, dado a que, el valor de P es menor a 0.05, dicho de otra manera, los lotes de prueba e innovadores influyen sobre el factor de similitud  $f_2$  y por lo tanto en la decisión de intercambiabilidad.

Al graficar los promedios de los valores obtenidos de  $f_2$  se observa gran diferencia entre los diferentes lotes del medicamento innovador, tal y como lo muestra la figura No. 20.

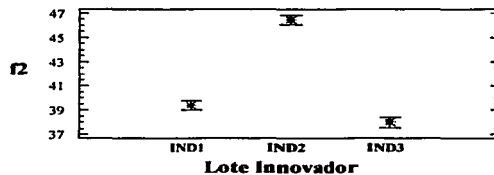


Figura No. 20. Promedio de los valores de  $f_2$  obtenidos cuando se compara cada lote innovador de indometacina con cada lote de prueba.

Otra manera de demostrar la diferencia entre los diferentes lotes innovadores es por medio de una tabla de comparación múltiple, la cual demuestra que promedios son significativamente diferentes al compararse uno con otros. La tabla No. 33 indica el grado de similitud entre lotes.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla No. 33. Grado de similitud de los promedios de los valores de  $f_2$  obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes del innovador, para cápsulas de indometacina 25mg.

Lote innovador	Promedio	Grado de similitud
IND3	37.99	X
IND1	39.42	X
IND2	46.44	X
Lote innovador	Promedio	Grado de similitud
GIND1	40.8067	X
GIND2	41.76	X

Como se ha demostrado en las tablas y gráficas anteriores correspondientes al análisis de resultados para cápsulas de Indometacina, ningún lote cumple con el criterio de intercambiabilidad al aplicar el factor de similitud  $f_2$ , por lo que la probabilidad de encontrar un lote intercambiable es nula, tal y como se observa en la figura No. 21.

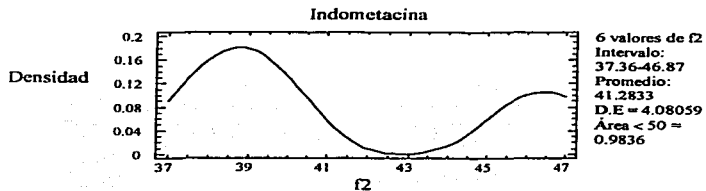


Figura No. 21. Gráfica de distribución de los 6 valores de  $f_2$  obtenidos de los lotes evaluados de cápsulas de indometacina 25mg

Como se mencionó en el capítulo II, no existe monografía de perfil de disolución para cápsulas de Indometacina, que indique los tiempos de muestreo para la realización de dicha prueba, ya que cualquier cambio en lo que respecta a los tiempos de muestreo puede ser determinante para que un medicamento sea o no sea intercambiable, tal y como lo indica el siguiente análisis en donde los tiempos de muestreo son 10, 15, 20, 25, 30 y 35 minutos.

### ANÁLISIS DE RESULTADOS

La tabla No 34 y la figura No 22 muestran los valores de  $f_2$  de los diferentes lotes de prueba para cápsulas de indometacina 25 mg comparados con los diferentes lotes del medicamento innovador.

Tabla No.3-4. Factor de Similitud ( $f_2$ ) cápsulas de indometacina 25mg a seis tiempos de muestreo

Lote prueba	Lote Innovador		
	IND1	IND2	IND3
GIND1	56.68	63.88	46.7
GIND2	56.73	63.09	48.56

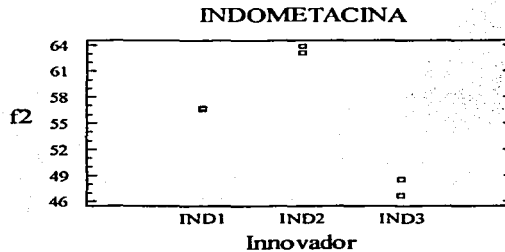


Figura No22. Valores de  $f_2$  obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de indometacina con cada lote de prueba. A seis tiempos de muestreo

Como se puede observar en la tabla No 34 y figura 22 los lotes de prueba cumplen con la prueba de intercambiabilidad al aplicar el factor de similitud  $f_2$ , menos cuando son comparados con el lote innovador IND3, ya que los valores de  $f_2$  son menores a 50.

Como se realizó anteriormente, se hizo un análisis de varianza para conocer si el lote de prueba y/o innovador son estadísticamente significativos sobre los valores de  $f_2$  y por lo tanto en la decisión de intercambiabilidad. La tabla No. 35 muestra dicho análisis.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla No. 35. Análisis de varianza de los valores de  $f_2$  obtenidos de los medicamentos evaluados para cápsulas de Indometacina 25 mg. A seis tiempos de muestreo

Factor	Suma de cuadrados	g.l	Cuadrados medios	F	P
Lote Prueba	0.248067	1	0.248067	140.16	0.0071
Lote Innovador	252.987	2	126.494	0.27	0.6524
Residual	1.80503	2			
Total	255.04	5			

La tabla No 35 indica que el lote innovador es estadísticamente significativo sobre la respuesta  $f_2$ , es decir, los lotes del medicamento innovador repercuten sobre el criterio de intercambiabilidad, tal y como es el caso del lote IND3. Al graficar los promedios de los valores obtenidos entre los diferentes lotes del medicamento de prueba se observa una gran similitud entre ambos, tal y como lo muestra la figura No 23.

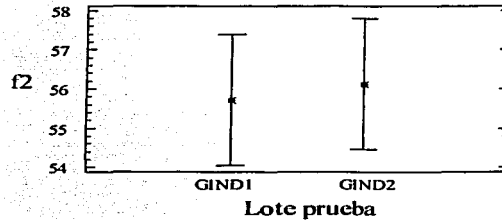
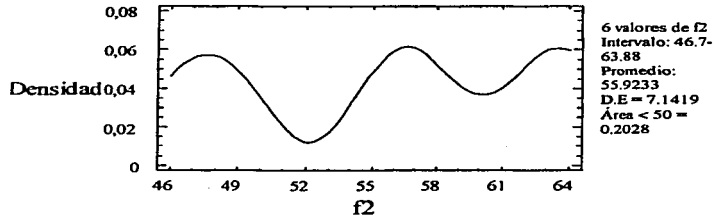


Figura No. 23. Promedio de los valores de  $f_2$  obtenidos cuando se compara cada lote innovador de indometacina con cada lote de prueba. A seis tiempos de muestreo.

Como se ha demostrado en las tablas y gráficas anteriores correspondientes al análisis de resultados de cápsulas de indometacina a seis tiempos de muestreo, los dos lotes de prueba cumplen con el criterio de intercambiabilidad al compararse con los lotes innovadores IND1 e IND2 al aplicar el factor de similitud  $f_2$ , por lo que la probabilidad de

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

encontrar un lote de prueba intercambiable cambia bastante en comparación con el análisis hecho a siete tiempos de muestreo, tal y como lo muestra la figura No 24.



*Figura No. 24. Gráfica de distribución de los 6 valores de  $f_2$  obtenidos de los lotes evaluados de cápsulas de indometacina 25mg. A seis tiempos de muestreo.*

Este último análisis indica la importancia que tiene el que exista una monografía de perfil de disolución que indique cada una de las condiciones experimentales, ya que en base a éstas, los resultados y por lo tanto las conclusiones sobre un medicamento pueden cambiar drásticamente.



## CONCLUSIONES

### **CAPÍTULO VI CONCLUSIONES**

Bajo las condiciones experimentales con las que se evaluaron los diferentes lotes del medicamento de prueba para el caso de tabletas de paracetamol 500 mg, hay diferencia en la decisión de intercambiabilidad, debido a que solo el lote G12 cumple con el criterio de intercambiabilidad al aplicar el factor de similitud  $f_2$ .

A los tiempos de muestreo propuestos para cápsulas de Indometacina 25 mg, ninguno de los lotes evaluados cumplen con el criterio de intercambiabilidad, encontrando que, tanto de los lotes del medicamento de prueba, como los lotes del medicamento innovador, influyen sobre el criterio de intercambiabilidad al aplicar el factor de similitud  $f_2$ . En el caso de cápsulas de Indometacina 25 mg es importante resaltar que los tiempos de muestreo en los que se realiza el perfil de disolución es determinante para establecer si un medicamento es intercambiable o no.

**BIBLIOGRAFÍA**

**CAPÍTULO VII  
BIBLIOGRAFÍA**



**CAPÍTULO VII BIBLIOGRAFÍA**

1. <http://morgan.jia.unam.mx/usr/humanidades/192/ARTICULOS/RAMIREZ.html>  
( página consultada en Mayo del 2002)
2. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
3. Rodríguez J.M., Medicamentos Genéricos Intercambiables: Una Perspectiva Biofarmacéutica, Informacéutico, Vol 7, No 3, pp39-40.
4. Decreto por el que se reforma la Ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación 7 de mayo de 1997.
5. Reglamento de Insumos para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación, 4 de febrero de 1998.
6. Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles, publicado en el Diario Oficial de la Federación, 19 de marzo de 1998, pp 46-53
7. Tovar C.; Disolución de Medicamentos Genéricos Intercambiables: Ácido acetilsalicílico y Naproxeno; 2002, Tesis de Licenciatura Facultad de Química. UNAM.
8. Carrion d., González C., Correa A., Bioequivalencia Introducción a la correlación in vivo- in vitro. Parte I, Rev Cubana Farm., 33(2): 137-42, (1999).
9. <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgcis/gi/index61.htm> (página consultada en Noviembre del 2002)
10. <http://www.geocities.com/esalac/genéricos.html>
11. Meyer G. F., History and Regulatory Issues of Generic Drugs, Transplantation Proceedings, 31 (suppl 3A), 10S-12S (1999)
12. <http://www.whitehouse.gov/news/releases/2002/10/20021021-4.es.html>(consultada Marzo 2003)
13. Dressman J., Amidon G., Dissolution testing as prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms, Pharm. Res., 15(1):11-22, (1998)

## **BIBLIOGRAFÍA**

14. Gordon L. Amidon., A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability, *Pharmaceutical Research*, 12(3): 413-20, (1995).
15. Löbenberg r., Gordon L Amidon., Modern Bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standars, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50 (2000)3-12.
16. 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.
17. Cárdenas R. H. L., Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos, Universidad Autónoma Metropolitana, 45-49,63-69 (1996).
18. Abdou, H.M., Disolution, Bioavailability and Bioequivalence, Mack1989 p 73-75
19. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM 7ª Ed. Secretaría de Salud (2000).pp 1380-81, 1526-27, 1743
20. United States Pharmacopea. USP XXIV NF (2000) pp 19-20, 874-875
21. The Merck Index on CD-ROM Version 12:1
22. Godman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica, 8ª Ed. 1989 p 641-43.
23. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos, Secretaría de Salud-Consejo de Salubridad General-Comisión interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del sector Salud, (1996).
24. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, DEF, Versión electrónica, 47 Edición México (2001).
25. Catálogo de medicamentos Genéricos Intercambiables, Secretaría de Salud , Febrero 2002
26. Briiish Pharmacopea 1993 pp 1042-43.
27. Dirección general de medicamentos y tecnologías para la salud, programa de medicamentos genéricos intercambiables, noviembre 2002. Relación de productos Innovadores o de referencia. Secretaria de Salud.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

28. Cárcamo E.C., Cinética de disolución de medicamentos, Secretaría general de la Organización de los Estados Americanos, Washington, D.C. 1981, pp 11-13, 31-40
29. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, Diario Oficial de la Federación, 17 de agosto de 1998
30. Segunda actualización del catálogo de Medicamentos Genéricos intercambiables, Diario Oficial de la Federación, 26 de noviembre de 1998.

---

**APÉNDICES**

**APÉNDICES**

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**APÉNDICE I**

**Linealidad y precisión del sistema para cada curva de paracetamol**

CURVA A			CURVA B		
Absorbancia	[mcg/ml]	Factor de respuesta	Absorbancia	[mcg/ml]	Factor de respuesta
0.046	0.70148	0.06557564	0.045	0.705432	0.06379070
0.183	2.80592	0.06521925	0.185	2.821728	0.06556266
0.280	4.20888	0.06652601	0.280	4.232592	0.06615332
0.368	5.61184	0.06557564	0.371	5.643456	0.06573986
0.461	7.0148	0.0657182	0.46	7.05432	0.06520827
	%C.V	0.74 %		% C.V	1.4 %

**APÉNDICE II**

**Linealidad y precisión del sistema para cada curva de Indometacina**

CURVA A			CURVA B		
Absorbancia	[mcg/ml]	Factor de respuesta	Absorbancia	[mcg/ml]	Factor de respuesta
0.082	4.0959	0.02002002	0.083	4.0959	0.02026417
0.323	16.3836	0.01971484	0.321	16.3836	0.01959276
0.484	24.5754	0.01969449	0.473	24.5754	0.01924689
0.634	32.7672	0.01934862	0.634	32.7672	0.01934862
0.796	40.959	0.01943407	0.796	40.959	0.01943407
	% C.V	1.3 %		% C.V	2.1 %

Factor de respuesta = Absorbancia / Concentración

APÉNDICE III

Valores de Absorbancia para las curvas de linealidad del método día 1 y 2 para los lotes TY2, TE1 Y GI1 (tabletas de paracetamol)

TY1 DÍA1

ESTÁNDAR ADICIONADO						SISTEMA	
[mcg/mL]			Absorbancia 243 nm			[mcg/mL]	Absorbancia
3.4864	3.4864	3.4995	0.228	0.226	0.224	0.6995	0.05
5.5783	5.5849	5.5980	0.368	0.366	0.361	2.7980	0.191
6.9773	6.9839	6.9970	0.46	0.454	0.456	4.1970	0.288
8.3764	8.3829	8.3960	0.547	0.548	0.546	5.5960	0.375
9.7754	9.7819	9.7950	0.639	0.643	0.636	6.9950	0.469

TY2 DÍA2

ESTÁNDAR ADICIONADO						SISTEMA	
[mcg/mL]			Absorbancia 243 nm			[mcg/mL]	Absorbancia
3.4955	3.4955	3.4890	0.233	0.23	0.232	0.6955	0.045
5.5691	5.5822	5.5756	0.366	0.366	0.364	2.7822	0.182
6.9602	6.9733	6.9667	0.46	0.458	0.458	4.1733	0.276
8.3513	8.3644	8.3578	0.553	0.552	0.55	5.5644	0.371
9.7424	9.7555	9.7489	0.64	0.645	0.641	6.9555	0.463

TE1 DÍA1

ESTÁNDAR ADICIONADO						SISTEMA	
[mcg/mL]			Absorbancia 243 nm			[mcg/mL]	Absorbancia
3.4785	3.4785	3.5065	0.227	0.218	0.221	0.0348	0.047
5.5840	5.5770	5.6050	0.369	0.358	0.358	0.13952	0.185
6.9830	6.9760	7.0040	0.463	0.444	0.45	0.20928	0.277
8.3820	8.3750	8.4030	0.553	0.544	0.54	0.27904	0.368
9.7810	9.7740	9.8024	0.651	0.63	0.627	0.34880	0.459

TE2 DÍA2

ESTÁNDAR ADICIONADO						SISTEMA	
[mcg/mL]			Absorbancia 243 nm			[mcg/mL]	Absorbancia
3.4745	3.4745	3.4815	0.233	0.221	0.225	0.0486	0.047
5.5752	5.5612	5.5682	0.37	0.36	0.366	0.1946	0.187
6.9663	6.9523	6.9593	0.462	0.46	0.454	0.2920	0.281
8.3574	8.3434	8.3504	0.553	0.55	0.546	0.3893	0.374
9.7482	9.7345	9.7415	0.644	0.644	0.643	0.4867	0.466

**APÉNDICES**

**GII DÍA1**

ESTÁNDAR ADICIONADO						SISTEMA	
[mcg/mL]	Absorbancia 243 nm					[mcg/mL]	Absorbancia
3.4775	3.4775	3.4841	0.223	0.228	0.213	0.0348	0.047
5.5834	5.5701	5.5767	0.355	0.358	0.341	0.1393	0.18
6.9785	6.9651	6.9718	0.448	0.451	0.436	0.2089	0.27
8.3735	8.3602	8.3668	0.543	0.542	0.525	0.2786	0.364
9.7686	9.7552	9.7619	0.625	0.628	0.615	0.3482	0.454

**GII DÍA2**

ESTÁNDAR ADICIONADO						SISTEMA	
[mcg/mL]	Absorbancia 243 nm					[mcg/mL]	Absorbancia
3.4688	3.4688	3.4688	0.223	0.216	0.216	0.0416	0.046
5.5688	5.5555	5.5555	0.359	0.352	0.349	0.1667	0.184
6.9599	6.9466	6.9466	0.446	0.444	0.44	0.2501	0.273
8.3510	8.3377	8.3377	0.539	0.532	0.529	0.3335	0.364
9.7421	9.7288	9.7288	0.628	0.618	0.615	0.4168	0.452

**APÉNDICES**

**APÉNDICE IV**

**Valores de Absorbancia para las curvas de linealidad del método día 1 y 2 para los lotes INDI Y GIND1 (Cápsulas de Indometacina)**

**INDI DÍA1**

ESTÁNDAR ADICIONADO						SISTEMA	
[mcg/mL]			Absorbancia 243 nm			[mcg/mL]	Absorbancia
8.2480	8.2480	8.2501	0.152	0.143	0.146	0.4536	0.08
20.6238	20.6196	20.6217	0.398	0.389	0.393	1.8145	0.321
28.8716	28.8674	28.8695	0.541	0.543	0.546	2.7217	0.479
37.1193	37.1151	37.1172	0.712	0.706	0.705	3.6290	0.636
45.3671	45.3629	45.3650	0.863	0.864	0.866	4.5362	0.806

**INDI DÍA2**

ESTÁNDAR ADICIONADO						SISTEMA	
[mcg/mL]			Absorbancia 243 nm			[mcg/mL]	Absorbancia
8.2583	8.2583	8.2541	0.156	0.166	0.165	0.3715	0.081
20.6398	20.6419	20.6377	0.398	0.407	0.404	1.4861	0.322
28.8955	28.8976	28.8934	0.569	0.559	0.556	2.2292	0.478
37.1513	37.1534	37.1492	0.711	0.719	0.727	2.9722	0.636
45.4070	45.4091	45.4049	0.877	0.873	0.872	3.7153	0.799

**GINDI DÍA1**

ESTÁNDAR ADICIONADO						SISTEMA	
[mcg/mL]			Absorbancia 243 nm			[mcg/mL]	Absorbancia
8.2465	8.2465	8.2443	0.155	0.155	0.156	0.3708	0.082
20.6039	20.6061	20.6039	0.401	0.405	0.399	1.4834	0.326
28.8437	28.8459	28.8437	0.555	0.558	0.562	2.2251	0.486
37.0834	37.0856	37.0834	0.717	0.719	0.719	2.9668	0.644
45.3232	45.3254	45.3232	0.884	0.884	0.88	3.7085	0.81

**GINDI DÍA 2**

ESTÁNDAR ADICIONADO						SISTEMA	
[mcg/mL]			Absorbancia 243 nm			[mcg/mL]	Absorbancia
8.2483	8.2483	8.2527	0.156	0.156	0.158	0.4536	0.082
20.6199	20.6199	20.6244	0.401	0.407	0.406	1.8145	0.329
28.8676	28.8676	28.8721	0.556	0.558	0.558	2.7217	0.483
37.1154	37.1154	37.1198	0.719	0.721	0.719	3.6290	0.654
45.3631	45.3631	45.3676	0.881	0.886	0.882	4.5363	0.81



**APÉNDICES**

**APÉNDICE V**

**Valores de por ciento de recobro para cada nivel de concentración de las curvas preparadas para la linealidad del método para Tabletas de paracetamol 500mg.**

<b>IY2</b>						
	Dia 1			Dia 2		
[mcg/mL]	A	B	C	A	B	C
0.6955	97	103	101	97	100	99
2.7822	99	100	98	97	99	97
4.1733	97	97	98	98	99	98
5.5644	98	100	99	98	99	98
6.9555	98	100	99	97	99	98
	<b>Promedio</b>	99				
	<b>Desv. Std</b>	1.29180949				
	<b>% C.V</b>	1.3				
<b>TE1</b>						
	Dia 1			Dia 2		
[mcg/mL]	A	B	C	A	B	C
0.6995	103	100	97	99	102	100
2.7980	103	101	99	98	100	100
4.1970	103	99	99	98	102	98
5.5960	102	101	99	98	101	98
6.9950	103	100	98	98	101	100
	<b>Promedio</b>	100.0				
	<b>Desv. Std</b>	1.70517359				
	<b>% C.V</b>	1.7				
<b>GII</b>						
	Dia 1			Dia 2		
[mcg/mL]	A	B	C	A	B	C
0.6975	97	98	100	102	98	100
2.7901	99	98	97	100	99	97
4.1851	100	100	100	99	100	99
5.5802	100	99	99	100	99	99
6.9752	99	98	99	100	99	98
	<b>Promedio</b>	99				
	<b>Desv. Std</b>	1.11576642				
	<b>% C.V</b>	1.1				

**APÉNDICES**

**APÉNDICE VI**

Valores de por ciento de recobro para cada nivel de concentración de las curvas preparadas para la linealidad del método para Cápsulas de Indometacina 25mg.

**INDI**

[mcg/mL]	Día 1			Día 2		
	A	B	C	A	B	C
4.1278	98	99	98	97	97	99
16.5114	101	101	101	100	99	99
24.7672	98	100	100	103	99	99
33.0229	100	101	100	100	99	101
41.2786	98	99	99	100	98	98
	<b>Promedio</b>	99				
	<b>Desv. Std</b>	1.33091898				
	<b>% C.V</b>	1.3				

**GINDI**

[mcg/mL]	Día 1			Día 2		
	A	B	C	A	B	C
4.1238	100	98	99	99	98	97
16.4954	101	101	99	100	102	101
24.7432	99	99	100	99	99	99
32.9909	100	100	100	100	100	100
41.2387	100	100	99	100	100	99
	<b>Promedio</b>	100				
	<b>Desv. Std</b>	0.94051771				
	<b>% C.V</b>	0.9				

**APÉNDICE VII**  
**Porcentaje de disolución de cada unidad de dosificación de cada uno de los lotes evaluados.**

**PARACETAMOL**

Vaso /t (min)	TY1				
	10	15	20	30	45
1	87.88	90.25	93.13	89.12	93.29
2	87.35	87.86	89.42	90.17	86.45
3	84.95	91.05	88.89	90.17	78.54
4	85.48	89.19	92.34	85.95	86.97
5	86.28	87.86	85.71	88.59	83.81
6	88.42	85.20	88.36	92.29	90.92
7	85.22	89.19	88.62	81.98	86.18
8	82.28	85.20	86.50	88.85	90.92
9	85.75	79.61	87.83	87.00	89.61
10	81.48	90.52	90.74	89.65	88.82
11	80.41	80.67	87.03	91.50	86.45
12	81.21	83.33	84.65	90.44	90.13
<b>Promedio</b>	<b>84.73</b>	<b>86.66</b>	<b>88.60</b>	<b>88.81</b>	<b>87.67</b>
<b>D. Est.</b>	<b>2.7363</b>	<b>3.8565</b>	<b>2.5471</b>	<b>2.7737</b>	<b>3.9056</b>
<b>%C.V</b>	<b>3.23</b>	<b>4.45</b>	<b>2.87</b>	<b>3.12</b>	<b>4.45</b>
<b>Mínimo</b>	<b>80.41</b>	<b>79.61</b>	<b>84.65</b>	<b>81.98</b>	<b>78.54</b>
<b>Máximo</b>	<b>88.42</b>	<b>91.05</b>	<b>93.13</b>	<b>92.29</b>	<b>93.29</b>

Vaso /t (min)	TY2				
	10	15	20	30	45
1	91.62	94.53	97.97	101.64	97.84
2	86.50	96.68	97.43	98.17	94.65
3	95.12	98.29	97.97	94.70	96.24
4	90.00	97.49	97.70	94.70	93.05
5	91.08	97.76	98.77	98.17	98.11
6	99.16	95.34	98.23	96.57	99.17
7	91.08	86.21	103.85	96.30	94.12
8	94.58	107.16	95.02	111.24	97.04
9	95.39	92.39	97.43	90.70	93.59
10	95.66	92.92	103.85	96.57	101.30
11	96.74	98.83	95.56	96.84	98.90
12	90.27	91.58	104.12	97.37	90.40
<b>Promedio</b>	<b>93.09</b>	<b>95.76</b>	<b>98.99</b>	<b>97.74</b>	<b>96.20</b>
<b>D. Est.</b>	<b>3.5627</b>	<b>5.0755</b>	<b>3.1687</b>	<b>4.9692</b>	<b>3.1084</b>
<b>%C.V</b>	<b>3.83</b>	<b>5.30</b>	<b>3.20</b>	<b>5.08</b>	<b>3.23</b>
<b>Mínimo</b>	<b>34.56</b>	<b>61.90</b>	<b>76.02</b>	<b>83.67</b>	<b>85.17</b>
<b>Máximo</b>	<b>55.16</b>	<b>72.17</b>	<b>81.91</b>	<b>88.77</b>	<b>88.98</b>

**APÉNDICES**

<b>TV3</b>					
<b>Vaso /t (min)</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>1</b>	75.97	78.36	86.46	75.45	75.67
<b>2</b>	81.26	82.91	79.29	81.64	81.61
<b>3</b>	75.73	84.35	77.38	80.45	81.61
<b>4</b>	81.99	78.84	84.31	81.41	86.12
<b>5</b>	83.67	81.95	85.74	79.02	83.27
<b>6</b>	79.10	77.64	82.40	82.36	86.35
<b>7</b>	79.58	79.79	82.64	79.74	78.99
<b>8</b>	83.43	80.51	82.16	87.60	80.66
<b>9</b>	77.66	83.15	79.53	84.26	83.74
<b>10</b>	82.95	84.59	81.20	79.98	78.52
<b>11</b>	82.95	85.79	81.44	82.60	81.84
<b>12</b>	86.32	88.43	80.72	81.88	80.89
<b>Promedio</b>	80.88	82.19	81.94	81.37	81.61
<b>D. Est.</b>	2.7363	3.8565	2.5471	2.7737	3.9056
<b>%C.V</b>	3.38	4.69	3.11	3.41	4.79
<b>Mínimo</b>	75.73	77.64	77.38	75.45	75.67
<b>Máximo</b>	86.32	88.43	86.46	87.60	86.35

<b>TEI</b>					
<b>Vaso /t (min)</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>1</b>	61.11	81.15	91.81	95.97	93.42
<b>2</b>	54.90	76.09	90.69	93.74	95.37
<b>3</b>	61.39	89.31	91.81	101.00	96.76
<b>4</b>	52.93	81.43	90.69	98.76	92.86
<b>5</b>	58.01	83.40	91.25	99.04	99.27
<b>6</b>	74.37	81.71	87.89	99.04	100.10
<b>7</b>	63.37	98.59	88.45	99.60	98.71
<b>8</b>	61.11	85.93	87.61	93.18	97.04
<b>9</b>	58.29	85.37	98.54	99.60	94.81
<b>10</b>	65.06	86.49	92.93	98.76	93.70
<b>11</b>	61.39	85.09	90.13	104.35	98.71
<b>12</b>	55.75	87.06	94.89	105.47	98.71
<b>Promedio</b>	60.64	85.14	91.39	99.04	96.62
<b>D. Est.</b>	5.6070	5.4825	3.0734	3.6437	2.5249
<b>%C.V</b>	9.25	6.44	3.36	3.68	2.61
<b>Mínimo</b>	52.93	76.09	87.61	93.18	92.86
<b>Máximo</b>	74.37	98.59	98.54	105.47	100.10

**APÉNDICES**

<b>TE2</b>					
<b>Vaso /t (min)</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>1</b>	45.79	62.50	78.27	88.44	82.94
<b>2</b>	41.08	61.12	77.72	88.17	91.15
<b>3</b>	38.86	61.95	79.92	92.56	88.14
<b>4</b>	37.75	62.22	74.96	89.54	87.32
<b>5</b>	34.70	57.25	76.62	92.56	87.05
<b>6</b>	51.34	73.56	88.46	92.56	83.76
<b>7</b>	31.37	56.69	79.92	81.03	89.51
<b>8</b>	26.38	55.04	76.34	86.24	90.61
<b>9</b>	31.92	56.42	63.94	87.07	87.87
<b>10</b>	41.91	65.82	80.47	88.17	87.32
<b>11</b>	37.75	60.01	80.75	85.42	80.75
<b>12</b>	34.97	59.18	82.40	87.62	91.97
<b>Promedio</b>	37.82	60.98	78.32	88.28	87.37
<b>D. Est.</b>	6.7410	5.0360	5.7235	3.3495	3.4096
<b>%C.V</b>	17.83	8.26	7.31	3.79	3.90
<b>Mínimo</b>	26.38	55.04	63.94	81.03	80.75
<b>Máximo</b>	51.34	73.56	88.46	92.56	91.97
<b>TE3</b>					
<b>Vaso /t (min)</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>1</b>	49.28	75.20	87.28	92.33	83.24
<b>2</b>	50.36	73.32	81.12	88.33	93.62
<b>3</b>	43.07	61.75	84.33	88.59	81.64
<b>4</b>	49.55	64.18	82.46	80.58	82.17
<b>5</b>	35.24	64.44	76.29	83.25	86.43
<b>6</b>	39.56	64.44	73.88	85.92	86.16
<b>7</b>	56.29	63.37	83.53	86.19	90.42
<b>8</b>	42.53	70.90	81.65	92.33	83.24
<b>9</b>	32.82	57.99	86.21	84.85	97.35
<b>10</b>	35.51	63.64	90.23	84.05	81.90
<b>11</b>	56.29	76.28	81.12	86.72	85.63
<b>12</b>	54.94	77.35	87.82	84.32	88.29
<b>Promedio</b>	45.45	67.74	82.99	86.46	86.67
<b>D. Est.</b>	8.4862	6.4908	4.7059	3.5075	4.9755
<b>%C.V</b>	18.67	9.58	5.67	4.06	5.74
<b>Mínimo</b>	32.82	57.99	73.88	80.58	81.64
<b>Máximo</b>	56.29	77.35	90.23	92.33	97.35

**APÉNDICES**

<b>G11</b>					
<b>Vaso /t (min)</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>1</b>	45.19	61.45	75.69	83.86	84.66
<b>2</b>	48.76	66.37	75.15	77.61	89.53
<b>3</b>	50.95	61.45	71.33	86.03	81.68
<b>4</b>	53.42	72.66	74.87	79.78	88.99
<b>5</b>	56.44	67.47	72.15	74.08	103.61
<b>6</b>	55.34	72.94	74.87	89.29	95.22
<b>7</b>	41.35	52.15	68.06	83.59	87.37
<b>8</b>	36.69	54.61	65.61	83.86	87.64
<b>9</b>	46.29	69.11	76.78	81.68	86.55
<b>10</b>	44.09	66.37	75.15	86.30	87.09
<b>11</b>	46.29	64.46	75.42	87.39	99.82
<b>12</b>	57.27	68.56	73.78	86.57	86.55
<b>Promedio</b>	48.51	64.80	73.24	83.34	89.89
<b>D. Est.</b>	6.3810	6.4601	3.3863	4.3992	6.4132
<b>%C.V</b>	13.15	9.97	4.62	5.28	7.13
<b>Mínimo</b>	36.69	52.15	65.61	74.08	81.68
<b>Máximo</b>	57.27	72.94	76.78	89.29	103.61
<b>G12</b>					
<b>Vaso /t (min)</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>1</b>	80.59	92.08	90.68	93.64	89.26
<b>2</b>	85.80	80.32	91.23	89.83	90.34
<b>3</b>	79.49	89.07	83.05	89.56	92.24
<b>4</b>	78.67	92.90	89.86	95.81	96.57
<b>5</b>	83.88	93.99	90.41	94.18	95.49
<b>6</b>	84.43	90.16	90.41	93.91	88.18
<b>7</b>	81.14	87.70	90.68	86.85	90.07
<b>8</b>	83.61	87.16	89.59	89.29	87.64
<b>9</b>	81.41	89.89	91.50	92.55	87.64
<b>10</b>	81.41	86.34	91.50	85.22	91.70
<b>11</b>	78.39	87.98	90.41	87.93	88.45
<b>12</b>	87.72	81.96	93.68	100.16	92.24
<b>Promedio</b>	82.21	88.30	90.25	91.58	90.82
<b>D. Est.</b>	2.9002	4.0894	2.4993	4.2360	2.9502
<b>%C.V</b>	3.53	4.63	2.77	4.63	3.25
<b>Mínimo</b>	78.39	80.32	83.05	85.22	87.64
<b>Máximo</b>	87.72	93.99	93.68	100.16	96.57

**APÉNDICES**

**INDOMETACINA**

		<b>IND1</b>					
<b>Tiempo/vaso</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>
<b>1</b>	61.47	97.41	98.97	99.44	99.59	99.75	99.91
<b>2</b>	86.94	101.78	102.72	103.03	103.19	103.34	103.34
<b>3</b>	85.06	102.88	103.50	103.81	104.13	104.13	104.28
<b>4</b>	92.09	101.31	101.94	102.56	102.72	102.72	102.88
<b>5</b>	86.63	98.03	99.44	100.06	100.06	100.06	100.22
<b>6</b>	85.53	102.41	103.81	103.97	104.13	104.13	104.28
<b>7</b>	59.44	100.06	101.16	101.47	101.94	101.78	101.94
<b>8</b>	76.31	101.94	102.72	103.19	103.34	103.34	103.66
<b>9</b>	47.09	102.56	101.94	102.41	102.56	102.56	102.88
<b>10</b>	90.69	100.38	101.47	101.63	101.94	101.94	102.09
<b>11</b>	88.34	101.16	102.09	102.41	102.56	102.72	103.03
<b>12</b>	93.03	102.41	103.19	103.50	103.66	103.81	103.97
<b>PROMEDIO</b>	79.39	101.03	101.91	102.29	102.48	102.52	102.71
<b>D.EST</b>	15.0944	1.7713	1.4969	1.4229	1.4420	1.4415	1.4466
<b>%C.V</b>	19.01	1.75	1.47	1.39	1.41	1.41	1.41
<b>MÍNIMO</b>	47.09	97.41	98.97	99.44	99.59	99.75	99.91
<b>MÁXIMO</b>	93.03	102.88	103.81	103.97	104.13	104.13	104.28

		<b>IND2</b>					
<b>Tiempo/vaso</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>
<b>1</b>	59.28	96.16	98.19	98.34	98.66	98.81	98.97
<b>2</b>	43.19	89.91	98.66	101.94	102.25	102.41	102.56
<b>3</b>	67.88	97.25	98.81	98.81	98.97	99.28	99.59
<b>4</b>	81.47	97.56	98.66	98.81	98.81	99.13	99.44
<b>5</b>	71.00	97.72	99.59	99.75	100.06	100.22	100.53
<b>6</b>	72.72	97.25	98.97	99.13	99.28	99.44	99.59
<b>7</b>	63.19	100.06	101.94	102.09	102.41	102.56	102.72
<b>8</b>	63.03	97.41	98.81	99.13	99.28	99.28	99.28
<b>9</b>	89.28	99.91	100.84	101.00	101.31	101.31	101.31
<b>10</b>	63.34	102.88	104.59	104.91	104.91	104.91	105.06
<b>11</b>	63.03	96.31	97.88	98.34	98.50	98.66	98.66
<b>12</b>	84.44	99.75	100.69	100.84	101.00	101.16	101.16
<b>PROMEDIO</b>	68.49	97.68	99.80	100.26	100.45	100.60	100.74
<b>D.EST</b>	12.5002	3.1186	1.9313	1.9776	1.9713	1.9211	1.9163
<b>%C.V</b>	18.25	3.19	1.94	1.97	1.96	1.91	1.90
<b>MÍNIMO</b>	43.19	89.91	97.88	98.34	98.50	98.66	98.66
<b>MÁXIMO</b>	89.28	102.88	104.59	104.91	104.91	104.91	105.06

**APÉNDICES**

**IND3**

Tiempo/vaso	5	10	15	20	25	30	35
1	74.97	104.66	106.38	107.00	107.31	107.47	107.63
2	71.06	104.34	106.38	107.00	107.00	107.31	107.47
3	75.44	106.53	108.41	108.88	109.03	109.34	109.66
4	73.88	106.38	108.88	109.34	109.50	109.81	110.13
5	36.69	94.50	107.00	107.94	108.25	108.41	108.56
6	80.44	106.38	107.63	108.09	108.25	108.41	108.56
7	81.22	106.38	107.63	108.09	108.41	108.56	108.88
8	78.09	105.59	106.84	107.16	107.31	107.63	107.78
9	84.03	107.16	108.41	108.72	109.19	109.66	109.66
10	91.06	104.66	105.44	105.75	105.91	106.22	106.22
11	92.78	105.59	107.00	107.31	107.63	107.78	107.78
12	87.16	102.63	103.72	103.88	104.19	104.34	104.50
<b>PROMEDIO</b>	77.23	104.57	106.97	107.43	107.66	107.91	108.07
<b>D.EST</b>	14.4795	3.4066	1.4224	1.4914	1.4974	1.5335	1.5749
<b>%C.V</b>	18.75	3.26	1.33	1.39	1.39	1.42	1.46
<b>MÍNIMO</b>	36.69	94.50	103.72	103.88	104.19	104.34	104.50
<b>MÁXIMO</b>	92.78	107.16	108.88	109.34	109.50	109.81	110.13

**GINDI**

Tiempo/vaso	5	10	15	20	25	30	35
1	30.03	84.51	94.51	97.34	98.24	98.84	99.28
2	37.04	87.34	94.81	97.34	98.09	98.84	99.28
3	45.55	88.09	94.96	97.34	98.24	98.84	99.28
4	53.31	90.18	96.00	97.94	98.54	99.28	99.73
5	40.93	87.94	95.70	98.69	99.43	100.03	100.18
6	36.30	86.75	96.30	99.43	100.48	101.07	101.07
7	34.36	85.25	94.21	96.90	98.24	98.69	98.99
8	37.34	85.85	93.16	95.40	96.75	97.49	97.79
9	38.54	87.34	95.10	97.19	99.58	98.99	98.99
10	46.90	90.33	96.90	98.54	95.85	100.03	100.18
11	34.06	84.06	92.27	94.66	98.99	96.75	97.19
12	39.13	83.61	93.46	97.64		99.58	99.88
<b>PROMEDIO</b>	39.46	86.77	94.78	97.37	98.40	99.03	99.32
<b>D.EST</b>	6.4091	2.2081	1.3587	1.3225	1.2864	1.1426	1.0498
<b>%C.V</b>	16.24	2.54	1.43	1.36	1.31	1.15	1.06
<b>MÍNIMO</b>	30.03	83.61	92.27	94.66	95.85	96.75	97.19
<b>MÁXIMO</b>	53.31	90.33	96.90	99.43	100.48	101.07	101.07



**APÉNDICES**

**GIND2**

<b>Tiempo/vaso</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>
<b>1</b>	34.36	83.01	94.36	97.79	99.73	100.93	101.07
<b>2</b>	43.76	86.90	94.66	97.04	98.09	98.84	99.13
<b>3</b>	37.34	86.00	94.51	97.04	98.24	98.69	98.99
<b>4</b>	49.28	87.19	93.76	95.85	97.04	97.64	97.94
<b>5</b>	34.81	83.16	93.61	96.60	97.79	98.54	98.84
<b>6</b>	37.94	85.25	95.10	97.94	98.99	99.73	99.88
<b>7</b>	38.99	82.27	91.22	94.66	96.15	97.19	97.34
<b>8</b>	45.55	87.49	95.25	97.64	98.69	99.13	99.43
<b>9</b>	50.03	90.03	97.04	98.99	100.03	100.48	100.63
<b>10</b>	48.84	91.07	97.49	99.58	100.63	100.93	101.07
<b>11</b>	36.90	86.90	96.45	98.84	99.73	100.18	100.33
<b>12</b>	34.81	83.61	92.27	94.66		97.64	98.09
<b>PROMEDIO</b>	41.05	86.07	94.64	97.22	98.65	99.16	99.40
<b>D.EST</b>	6.0629	2.7686	1.8340	1.5895	1.3533	1.2977	1.2375
<b>%C.V</b>	14.77	3.22	1.94	1.64	1.37	1.31	1.25