



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

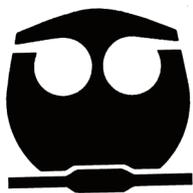
ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS QUE
CONTIENEN COMO PRINCIPIO ACTIVO
PARACETAMOL EN TRES SOLUCIONES
CON DISTINTO pH

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

MAYRA MARGARITA HERNÁNDEZ TRUJILLO



MÉXICO D.F.

2007



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.

Jurado asignado:

Presidente: Helgi Helen Jung Cook
Vocal: Inés Fuentes Noriega
Secretario: Lauro Misael del Rivero Ramírez
1er. suplente: Luis Jesús García Aguirre
2do. suplente: María de Lourdes Mayet Cruz

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 112 y 113 de Biofarmacia
Departamento de Farmacia, edificio "E"
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

Asesor del tema:

Dra. Inés Fuentes Noriega

Supervisor técnico:

M. en C. Lourdes Mayet Cruz

Sustentante:

Mayra Margarita Hernández Trujillo

Agradecimientos:

Por la realización de proyecto de tesis:

⇒ ***Facultad de Química PAIP 6390-5***

⇒ ***PAPIME: 205805***

Donación de sustancia de referencia de paracetamol:

⇒ ***Laboratorios Allen***

Agradecimientos:

Gracias a Dios; él permite que tenga vida, me da fuerzas y me llena de bendiciones cada día. Es una gran satisfacción el haber terminado este proyecto de tesis, proyecto con el cual, termino una carrera para continuar una vida profesional siempre con el deseo de servir.

De antemano quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitir que formara parte de una gran familia de estudiantes, así como, el gran apoyo brindado durante mi estancia en ella.

Agradezco a aquellos que siempre están cerca de mí: a mis padres Mario y Paula, a mis hermanos Víctor, Raquel, Mario, Carlos, Alicia, Rosa, Mariza, Lidia y Jaime. A mis sobrinos: David, Christian, Claudia, Carlos, Alejandra, Erick, Edgar, Itzel, Fany, Jaime, Daniel y Jorge porque me brindan apoyo y la oportunidad de vivir en un ambiente rodeado de niñez, adolescencia, madurez y experiencia.

A mis amigos de toda la vida: Lizzette Henestroza, Irene Romero, Liliana Licea, Martha Mercado, Sandra Celestino, Cristina Díaz, Laura Barrientos, Gabriela Escobar, Miguel Ángel Arteaga y Elisa Zamora.

En especial, a la Maestra Inés Fuentes Noriega, mi asesora; que no cesó su apoyo para salir adelante con éste proyecto, así también, doy gracias al jurado que dispuso de su tiempo para la revisión del mismo.

A todos los que laboran en el IFaB: gracias por darme la oportunidad de convivir con ustedes a diario en un ambiente laboral muy agradable.

<u>ÍNDICE GENERAL</u>	Pág.
Índice de Tablas.....	iii
Índice de Figuras	iv
Índice de Abreviaturas	v
1. Introducción.....	1
2. Generalidades.....	3
2.1. Monografía de Paracetamol.....	9
3. Objetivo General	12
3.1. Objetivos Particulares	12
4. Parte experimental	13
4.1. Reactivos, materiales y equipos	13
4.2. Preparación de soluciones.....	15
4.3. Prueba de Valoración y Uniformidad de dosis	16
4.3.1. Prueba de Valoración	16
4.3.2. Prueba de Uniformidad de dosis	19
4.4. Validación de Método Analítico para cuantificar paracetamol en tres soluciones con distinto pH.....	20
4.4.1. Parámetros de Validación del Sistema.....	20
4.4.1.1. Linealidad del sistema	20
4.4.1.2. Precisión.....	21
4.4.2. Parámetros de Validación del Método.....	22
4.4.2.1. Efecto de filtro.....	22
4.4.2.2. Estabilidad de la muestra	23
4.4.2.3. Selectividad	24
4.4.2.4. Linealidad del método	25
4.4.2.5. Exactitud.....	26
4.4.2.6. Precisión.....	26
4.4.2.6.1. Repetibilidad	26
4.4.2.6.2. Reproducibilidad	26
4.5. Evaluación de Perfil de Disolución.....	27
5. Resultados	29
5.1. Resultados de la prueba de Valoración	29
5.2. Resultados de la prueba de Uniformidad de dosis	29

5.3. Resultados de la Validación del Método Analítico para cuantificar paracetamol en tres soluciones con distinto pH	30
5.3.1. Parámetros de Validación del Sistema.....	30
5.3.1.1. Linealidad y precisión del sistema	30
5.3.2. Parámetros de Validación del Método.....	33
5.3.2.1. Efecto de Filtro	33
5.3.2.2. Estabilidad de la muestra	34
5.3.2.3. Selectividad	35
5.3.2.4. Linealidad del método	38
5.3.2.5. Exactitud.....	41
5.3.2.6. Precisión.....	42
5.3.2.6.1. Repetibilidad y Reproducibilidad	42
5.4. Resultados de los Perfiles de Disolución.....	44
5.4.1. Comparación de los perfiles de disolución en ácido clorhídrico 0.1 N	44
5.4.2. Comparación de los perfiles de disolución en pH 4.5	45
5.4.3. Comparación de los perfiles de disolución en pH 6.8	46
6. Análisis de Resultados.....	47
6.1. Valoración y Uniformidad de dosis	47
6.2. Validación del Método Analítico para cuantificar paracetamol en tres soluciones con distinto pH	47
6.2.1. Parámetros de Validación del Sistema.....	47
6.2.1.1. Linealidad del sistema	47
6.2.1.2. Precisión del Sistema	47
6.2.2. Parámetros de Validación del Método.....	47
6.2.2.1. Efecto del filtro	47
6.2.2.2. Estabilidad de la muestra	48
6.2.2.3. Selectividad	48
6.2.2.4. Linealidad del método	48
6.2.2.5. Exactitud del Método	48
6.2.2.6. Precisión del Método	48
6.3. Perfil de disolución	49
7. Conclusiones	50
8. Bibliografía	51

ÍNDICE DE TABLAS

			Medio de disolución			Pág.
	Tabla No.	Nombre	HCl 0.1 N	pH 4.5	pH 6.8	
	1	Datos generales de los medicamentos en estudio	—	—	—	16
	2	Condiciones cromatográficas	—	—	—	16
	3	Curva de calibración para la prueba de valoración	—	—	—	17
	4	Curva de calibración para validación	—	—	—	20
	5	Porcentaje de paracetamol contenido en cada medicamento	—	—	—	29
	6	Porcentaje de paracetamol contenido en las tabletas de cada medicamento	—	—	—	29
Sistema	7	Linealidad y precisión	✓			30
	8			✓		31
	9				✓	32
Método	10	Efecto de filtro	✓			33
	11			✓		
	12				✓	
	13	Estabilidad	✓			34
	14			✓		
	15				✓	
	16	Selectividad	✓			35
	17			✓		36
	18				✓	37
	19	Linealidad	✓			38
	20			✓		39
	21				✓	40
	22	Exactitud	✓			41
	23			✓		
24				✓		
25	Repetibilidad y Reproducibilidad	✓			42	
26			✓		42	
27				✓	43	
Perfil de disolución	28	Promedio del porcentaje disuelto por cada tiempo de muestreo	✓			44
	29			✓		45
	30				✓	46

ÍNDICE DE FIGURAS

			Medio de disolución			Pág.
	Figura No.	Nombre	HCl 0.1 N	pH 4.5	pH 6.8	
Sistema	1	Gráfica de Linealidad del sistema	✓			30
	2			✓		31
	3				✓	32
Método	4	Espectros de absorción	✓			35
	5			✓		36
	6				✓	37
	7-8	Gráfica de Linealidad del método	✓			38
	9-10			✓		39
	11-12				✓	40
	13	Perfil de Disolución	✓			44
	14			✓		45
15				✓	46	

ÍNDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y SÍMBOLOS

FDA	Food and Drug Administration
N	Normalidad
M	Molaridad
rpm	Revoluciones por minuto
f_2	Factor de similitud
min	Minutos
mg	Miligramos
cm.	Centímetros
mm	Milímetros
ml	Mililitros
μg	Microgramos
nm	Nanómetros
m	Pendiente
b	Intercepto
r	Coefficiente de regresión
r^2	Valor de r cuadrado
ERR	Error Relativo debido a la Regresión Lineal
CV	Coefficiente de Variación
DE	Desviación Estándar
DEA	Desviación Estándar Absoluta
$^{\circ}\text{C}$	Grados Centígrados
%	Por ciento
hrs.	Horas
Abs	Absorbancia
Máx. abs.	Máxima absorción
Fig.	Figura
M. Referencia	Medicamento de Referencia
M. Prueba	Medicamento de Prueba

1. INTRODUCCIÓN

Los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia se aplican para la comparación de niveles plasmáticos de un fármaco entre dos medicamentos, si los niveles son semejantes, entonces se establece la equivalencia entre ellos, por lo tanto, se puede garantizar el resultado favorable al sustituir un medicamento por otro. La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), fue la primera administración sanitaria en regular y obligar a la realización de estudios de bioequivalencia.

En 1995 se da a conocer el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), el cual tuvo gran impacto en las prácticas regulatorias. Está basado en principios científicos y divide a los fármacos en cuatro clases de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad.

En el 2000 la FDA emite una guía para la industria, titulada: 'Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms based on a Biopharmaceutics Classification System, la cual, menciona que aquellas formulaciones orales sólidas de liberación inmediata que contengan fármacos que estén dentro de la clasificación I y que demuestren una disolución rápida *in vitro* pueden exentar los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia *in vivo* (bioexención). Esto significa la aprobación como nuevo producto genérico evitando pruebas en voluntarios y con costo significativamente más bajo por el desarrollo del mismo.

El fundamento de ésta guía radica en una relación *in vitro-in vivo*; si el medicamento muestra una disolución rápida *in vitro*, y además el fármaco es altamente soluble y altamente permeable difícilmente habrá diferencias en la velocidad e intensidad de absorción del fármaco *in vivo*.

Posteriormente, en una revisión del listado de fármacos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consideró importante incluir algunas especialidades farmacéuticas de clase III (Alta solubilidad, Baja permeabilidad), ya que reportan una permeabilidad consistente en más del 80%, quiere decir, que si no existe problema con la solubilidad y la permeabilidad es aceptable, pueden ser adicionalmente considerados como candidatos potenciales para la bioexención.

Entonces, si se cuenta con el antecedente de solubilidad y permeabilidad del fármaco, el siguiente paso es la prueba de disolución *in vitro* de la forma farmacéutica de liberación inmediata, lo cual requiere de la validación del método analítico y la realización de la prueba de perfil en tres diferentes medios de disolución pH 1.2, 4.5 y 6.8, si ambos medicamentos se disuelven más del 85% en menos de 30 minutos se consideran de disolución rápida.

En México, aumenta la importancia en la actividad de la industria farmacéutica, incluyendo ahora los medicamentos genéricos intercambiables, los cuales, han tenido gran auge debido a la búsqueda de medicamentos de calidad a un bajo costo. A nivel mundial, el uso de genéricos no tiene menor importancia, por el contrario, el porcentaje de utilidad de los mismos es mayor.

La finalidad de éste proyecto es corroborar que algunos fármacos clase III, además de poseer alta solubilidad y baja permeabilidad presentan una disolución rápida *in vitro*, se eligió paracetamol como principio activo, el cual, integra la lista de fármacos esenciales de la Organización Mundial de la Salud y de acuerdo a la revisión de la misma, está reportado como un fármaco clase III.

1. GENERALIDADES

1) **Ensayos de bioequivalencia.**^(5,13)

En la década de los sesenta, se pusieron de manifiesto una serie de fracasos terapéuticos ocasionados por la sustitución de una marca por otra. Dichas especialidades cumplían con los requisitos oficiales de las Farmacopeas, por lo tanto, debía existir una laguna científica que explicase la razón por la cual no presentaban actividad terapéutica semejante.

Las diferencias observadas tenían una causa común: una disminución importante de la **biodisponibilidad** del fármaco.

Pareció razonable considerar que para proceder a la sustitución terapéutica, ambas especialidades deberían proporcionar concentraciones plasmáticas similares. Este razonamiento llevó a la conclusión de que se pueden utilizar los datos farmacocinéticos para establecer la equivalencia entre formulaciones, conocida como **bioequivalencia**.

Hoy en día la prueba de bioequivalencia es aceptada como un criterio fundamental para la aprobación de cambios en la manufactura y la confirmación de la eficacia de productos genéricos.

2) **Concepto y relevancia de los estudios de biodisponibilidad.**⁽⁵⁾

La biodisponibilidad se define como la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general y la velocidad a la cual lo hace.

Para determinar la biodisponibilidad de un fármaco se hace uso del estudio del tránsito del fármaco a través del organismo, bien sea de su niveles plasmáticos en la circulación sistémica o a través de la cuantificación del fármaco en otros fluidos biológicos, como puede ser la orina.

3) **Exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.**^(8, 9)

En 1995 la FDA diseñó una guía para la industria intitulada: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes [Formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata: escalamiento y cambios posteriores a la aprobación].

Una guía de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia a los cuales deben someterse aquellos medicamentos que han sufrido un cambio.

Posteriormente, en el 2000 se emitió la guía intitulada: *Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system*. Esta guía explica cuándo se puede solicitar la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (bioexención) para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema llamado Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.

4) Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).⁽⁸⁾

El SCB es un marco científico para clasificar los fármacos en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal.

Según el SCB, los fármacos se clasifican de la siguiente manera:

Clase I: Alta solubilidad-Alta permeabilidad

Clase II: Baja solubilidad-Alta permeabilidad

Clase III: Alta solubilidad-Baja permeabilidad

Clase IV: Baja solubilidad-Baja permeabilidad

5) Determinación de las características de disolución y la similitud de los perfiles de disolución del producto farmacéutico.⁽⁸⁾

En la guía de la FDA se proponen diferentes condiciones de trabajo para realizar los perfiles de disolución:

⇒ Aparato I (Canastillas) a 100 rpm ó Aparato II (Paletas) a 50 rpm.

⇒ 900 mL de medio de disolución.

⇒ Medio de disolución:

⇒ HCl 0.1 N ó Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas.

⇒ Solución amortiguadora de pH 4.5.

⇒ Solución amortiguadora de pH 6.8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

Se deberá evaluar un mínimo de 12 unidades de un medicamento y recolectar muestras suficientes para caracterizar el perfil de disolución. Comparar los perfiles de disolución de los

productos de prueba y referencia usando un factor de similitud (f_2). Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es ≥ 50 . Cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad indicada en marbete en ≤ 15 min usando los tres medios de disolución recomendados, la comparación de perfiles con la prueba f_2 no es necesaria.

6) Genéricos y bioequivalencia en México.^(10,14,17)

En México los medicamentos se encuentran clasificados en dos grupos: medicamentos de marca (innovadores y no innovadores) y medicamentos genéricos. Para el otorgamiento del registro sanitario, el cumplimiento de BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) es un requisito indispensable.

Los medicamentos genéricos emplean el término «genérico intercambiable», el cual se encuentra señalado en el envase del medicamento por la sigla «GI». El registro de estos medicamentos figura en la página electrónica de la COFEPRIS (Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables).

Para que un medicamento genérico ingrese a la categoría de GI, puede pasar por alguna o los tres tipos de pruebas que se describen a continuación:

* **Prueba «A»:** Cumplimiento de BPM.

* **Prueba «B»:** Cumplimiento de BPM más perfil de disolución.

* **Prueba «C»:** Cumplimiento de BPM más perfil de disolución más pruebas de bioequivalencia.

El uso de medicamentos genéricos fue la principal estrategia para lograr el objetivo de ofrecer a la población medicamentos de calidad a un precio menor. En efecto, se obtuvieron medicamentos intercambiables con un precio 57% menor que el del innovador. Se puede observar que en México, se ha establecido una definición más amplia del término «medicamento intercambiable», no siendo siempre necesaria una prueba de bioequivalencia para esta categoría de medicamento.

De acuerdo al SCB, en el listado de fármacos esenciales de la OMS, paracetamol se encuentra dentro de la clasificación III, con alta solubilidad y baja permeabilidad. Posee una

permeabilidad consistente con más del 80 % de absorción oral, por lo tanto, puede ser adicionalmente considerado como candidato potencial de una bioexención.

Por otro lado, en México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) recomienda el tipo de prueba B para aquellos medicamentos que contienen paracetamol y que son susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

7) Medicamentos administrados por vía oral.⁽¹⁾

La vía oral es la vía de administración que la naturaleza ha destinado a toda sustancia que debe ser absorbida por el organismo y reabsorbida en el medio interior: la función del aparato digestivo es la absorción de la mayor parte de los alimentos necesarios para el mantenimiento de la vida. Es, por tanto, la vía más natural para la introducción de un medicamento en el organismo. Por otra parte es la más utilizada, al menos fuera del medio hospitalario. Es la vía principal de la automedicación y la mejor aceptada generalmente por los pacientes.

8) Factores fisiológicos que influyen sobre la absorción por vía oral.⁽¹⁾

El estómago está considerado como un órgano de secreción antes que como un órgano de absorción. Sin embargo, es la primera mucosa capaz de absorber el fármaco administrado por vía oral y según los casos, la duración del contacto puede tener importancia, permitiendo una absorción pasiva notable de los principios activos lipófilos y de las formas no ionizadas al pH ácido del estómago.

El pH del jugo gástrico es próximo a 1 pero debido a eventuales diluciones se admite generalmente que el pH se sitúa entre 1 y 3.

La superficie absorbente del intestino delgado es mucho más importante que la del estómago. La absorción pasiva puede ser intensa pero no se debe olvidar el gradiente de pH que, ionizando los principios activos o haciéndolos precipitar, sólo permite la absorción en determinadas zonas.

Los jugos digestivos vertidos en el intestino delgado son generalmente alcalinos: alrededor de pH 8. Esta alcalinidad neutraliza la acidez del quimo gástrico aunque el contenido intestinal es todavía ligeramente ácido en el duodeno. El pH va aumentando progresivamente hasta la

neutralidad a medida que el quimo recorre el yeyuno y hasta una ligera alcalinidad pH 7 (5-8) en las últimas fracciones del íleon.

9) Medios de disolución.⁽¹⁾

Agua destilada: Este disolvente, todavía utilizado para los ensayos de disgregación, también se cita para algunos ensayos de disolución de comprimidos; sin embargo, su capacidad de disolución frente a cierto número de sustancias puede ser muy distinta de la de los líquidos fisiológicos, en particular los compuestos iónicos para los que la influencia del pH es decisiva.

Soluciones iónicas: Son ampliamente utilizadas con el fin de aproximarse al máximo a las condiciones de pH que se encuentran en el organismo:

Soluciones ácidas (pH 1,2): se preparan con ácido clorhídrico diluido, adicionado o no con cloruro sódico o potásico, para aproximarse a la composición del jugo gástrico.

Soluciones reguladoras alcalinas de pH comprendido, generalmente, entre 7 y 8, se utilizan para simular el pH intestinal y ensayar las formas de acción prolongada o sostenida, después del tratamiento en medio ácido.

Soluciones reguladoras de pH intermedio: de pH comprendido entre 4 y 6, más corrientemente entre 5 y 6, corresponden al pH duodenal y se usan como intermediarias entre las soluciones ácidas y alcalinas.

10) La liberación como factor limitativo de la absorción gastrointestinal.⁽⁵⁾

Como es sabido, los procesos de LADME se inician con la liberación de un fármaco a partir de un determinado sistema de liberación o forma farmacéutica, de manera que aquél quede disponible para su absorción.

Prácticamente todos los fármacos deben estar disueltos y, en general, en forma no ionizada para que puedan absorberse.

Se deduce que el proceso de liberación puede desglosarse en tres fases principales: disgregación o desagregación, disolución y difusión:

La disgregación se produce mediante la penetración del agua en forma capilar hacia el disgregante, de esta forma sus partículas en contacto con el agua y se hinchan, lo que provoca

que la forma farmacéutica se separe, favoreciendo mediante ésta acción el contacto del fármaco con el agua y facilitando su disolución.

El fenómeno de la disolución comporta convertir el fármaco en un soluto, que, hasta aquel momento, era un sólido contenido en una forma agregada.

El fármaco ha de llegar, por difusión, en forma de soluto en un medio de disolución (fluido gastrointestinal, etc.) hasta el lugar de absorción, la membrana absorbente. Este paso es característico e imprescindible para todas las formas de dosificación, excepto, naturalmente, para las soluciones destinadas a la administración intravenosa. Esta fase de la liberación no se considera que influya muy directamente en la absorción, puesto que las moléculas en solución libre suelen difundir rápidamente; sin embargo, existe un caso en el cual la difusión puede ser importante, e incluso decisiva: en las formas orales que deben absorberse a nivel gastrointestinal y que llevan adicionados agentes viscosizantes o que se administran después de comidas copiosas y con elevada proporción de componentes grasos. En estos casos hay que comprobar si la difusión del fármaco viene afectada.

La velocidad de absorción está claramente limitada por la liberación; en estos casos, la liberación será el factor limitante de la absorción.

11) Relación entre los procesos de disolución y de absorción.⁽⁵⁾

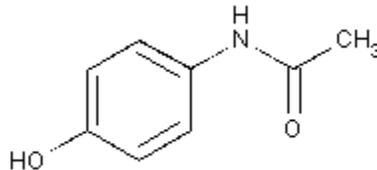
En general, la absorción de los principios activos, depende del proceso de disolución (velocidad de disolución) que se desarrolla en la zona anatómica a la que ha accedido la forma de dosificación, y de la permeabilidad del fármaco a través de la membrana absorbente. En el caso de la vía oral y de formas farmacéuticas de liberación rápida, el proceso de disolución se concretaría en la velocidad de disolución del fármaco en el lumen intestinal y, el de permeabilidad en el paso del fármaco a través de la membrana duodenal.

2.1 Monografía de Paracetamol

Nombre químico: N-acetil-p-aminofenol

Fórmula Molecular: $C_8H_9NO_2$

Estructura molecular:



Peso Molecular: 151.16

Nombre genérico: Paracetamol; Acetaminofén

Nombre comercial: Tylenol; Temperal; Tempra; Acephen; Alba-Temp; Anuphen; Atasol; Bakeese; Calpol; Campain; Capital; Datri; Dolanex; Exdol; Febrigesic; Febrilix; Fendon; Hedex; Forum; Liquiprin; Lyteca; Nebs; Oraphen-PD; Paldesic; Pañol; Panadol; Panaleve; Panasorb; Panets; Panofen; Phenaphen; Pendes; placidez; Proval; Q-Panol; Robigesic; Rounox; Salzone; SK-APAP; Tapar; Ticelgesic; Tivrin; Valadol.

Propiedades Fisicoquímicas.⁽³⁾

Aspecto: Polvo cristalino blanco

Solubilidad en agua: $1.40E+04$ mg/L a $25^{\circ}C$

Constante de Disociación, pKa: 9.38

Log P (octanol-agua): 0.46

Punto de Fusión: 168° a $172^{\circ}C$

Propiedades Farmacológicas.^(4,11)

El paracetamol es un fármaco eficaz que puede utilizarse como analgésico-antipirético; sin embargo, es poca su actividad antiinflamatoria y por ello no es útil para combatir trastornos inflamatorios. El paracetamol es bien tolerado y no genera muchos de los efectos colaterales de la aspirina y puede obtenerse sin receta, razón por la cual ha ocupado un sitio destacado como analgésico casero común.

La actividad antipirética reside en su estructura aminobenceno. La introducción de otros radicales en el grupo hidroxilo del para-aminofenol y en el grupo amino libre de la anilina aminora la toxicidad sin pérdida de su acción antipirética. Los mejores resultados se logran con los éteres de alquil fenólicos, como la fenacetina y con las amidas (como el acetaminofén y la fenacetina).

Propiedades Farmacocinéticas.⁽⁴⁾

Después de ingerir paracetamol, éste se absorbe en forma rápida y casi completa en el tubo gastrointestinal. Su concentración plasmática llega a un máximo de 30 a 60 min y la vida media en plasma es de unas dos horas después del consumo de dosis terapéuticas. Se distribuye de manera relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Es variable la unión de este fármaco a proteínas plasmáticas. Después de dosis terapéuticas, en orina es posible identificar 90 a 100% del fármaco, en las primeras 24 horas.

Aplicaciones terapéuticas.⁽¹¹⁾

El acetaminofén es un sustituto útil de la aspirina, como analgésico o antipirético; es particularmente útil en sujetos en quienes aquélla está contraindicada (p. ej., enfermos con úlcera péptica) o cuando sería desventajosa la prolongación del tiempo de sangrado causada por el ácido acetilsalicílico. La dosis ingerible habitual de acetaminofén es de 325 a 1 000 mg (650 mg por vía rectal); la dosis diaria total no debe rebasar los 4 000 mg. En niños, la dosis única es de 40 a 480 mg, según la edad y el peso, y es mejor no administrar más de cinco dosis en 24 h. La dosis de 10 mg/Kg de peso también puede utilizarse.

Contraindicaciones.⁽⁴⁾

Hipersensibilidad al ingrediente activo, enfermedades hepáticas, úlcera péptica activa.

Reacciones secundarias y adversas.⁽⁴⁾

Las reacciones de sensibilidad son raras, manifestándose en forma de erupción cutánea tipo eritema o urticaria, náuseas, vómito, dolor epigástrico, somnolencia, ictericia, daño hepático, renal, metahemoglobinemia.

Interacciones medicamentosas y de otro género.⁽⁴⁾

Dosis muy grandes de paracetamol podrían potenciar la acción de los anticoagulantes orales. Puede aumentar la toxicidad del cloramfenicol.

Alteraciones de pruebas de laboratorio.⁽⁴⁾

No se han reportado hasta el momento.

Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.⁽⁴⁾

No se ha demostrado hasta la fecha ninguna relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis o sobre la fertilidad. Si la fiebre persiste por más de 72 horas o si el dolor no mejora, deberá reevaluarse al paciente. Las tabletas masticables contienen aspartame y no deberán administrarse a fenilcetonúricos.

Sobredosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos).⁽⁴⁾

Dosis muy superiores a las recomendadas podrían producir lesiones del hígado o en la sangre. Se ha utilizado con éxito la acetilcisteína como antídoto para las reacciones de hepatotoxicidad.

3. OBJETIVO GENERAL

A partir de un estudio de disolución de medicamentos que contienen como principio activo paracetamol en tres soluciones con distinto pH, demostrar que ciertos fármacos clase III con alta solubilidad y baja permeabilidad también presentan una disolución rápida *in vitro* como para recibir una bioexención.

3.1 **Objetivos particulares.**

- Llevar a cabo las pruebas de valoración y uniformidad de dosis para las tabletas del medicamento tanto de referencia como de prueba.
- Realizar la validación del método analítico para cuantificar paracetamol en tres soluciones o medios de disolución con distinto pH:
 - ✓ Solución de ácido clorhídrico 0.1 N
 - ✓ Solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado 0.05 M pH 4.5 ± 0.05
 - ✓ Solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0.05 M pH 6.8 ± 0.05
- Realizar el perfil de disolución de los medicamentos en estudio en los tres medios de disolución antes mencionados.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Reactivos, materiales y equipos.

Sustancia de Referencia

- Sustancia de Referencia de Paracetamol. Proveedor: Química Alkano, S.A. de C.V. No. Lote: 128-03. Pureza: 99.71%

Medicamentos para el análisis

- Tylenol. Tabletas. Paracetamol 500 mg. Lote GLE075. Caducidad AGO 07. Laboratorio Janssen-Cilag.
- Temperal. Tabletas. Paracetamol 500 mg. Lote 43801. Caducidad SEP 06. Laboratorio Allen.

Reactivos

- Acetato de Sodio Trihidratado, Cristal. J.T. Baker. Lote A29C14. P.M. 136.08. Ensayo 100.2%
- Fosfato de Potasio Monobásico, Cristal. J.T. Baker. Lote A14C03. P.M. 136.09. Ensayo 100.2%
- Ácido Clorhídrico. J.T. Baker. Lote Y44C13. P.M. 36.46. Ensayo 100.2%
- Hidróxido de Sodio. J.T. Baker. Lote 3722-01. P.M. 39.9. Ensayo 88%
- Ácido Acético Glacial. J.T. Baker. P.M. 60.05. Ensayo 100.2%

Materiales

- Matraz volumétrico de 10, 50, 100 y 2000 mL
- Vaso de precipitados de 250 mL
- Probeta de vidrio de 250 mL
- Probeta de plástico de 1000 mL
- Tubos de ensayo de 13 x 100 mm

- Tubos de ensayo con tapón de rosca de 10 mL
- Espátula
- Navecilla para pesar
- Muestreadores de plástico
- Jeringas de plástico de 10 mL
- Filtros de teflón de 10 micras 1/8" Pharma Alliance para disolución.
- Puntas para micropipeta de 100-1000 μ L
- Micropipeta 100-1000 μ L y 500-5000 μ L. Marca Eppendorf.

Equipos

- Balanza Analítica Sartorius
- Potenciómetro Thermo Orion
- Vórtex Maxi Mix. Barnstead Thermolyne.
- Baño de Ultrasonido
- Termómetro
- Cronómetro
- Espectrofotómetro Shimadzu
- Disolutor Hanson Research

4.2 Preparación de soluciones.

- Solución de ácido clorhídrico 0.1 N

Medir 17.0 mL de ácido clorhídrico, colocar en matraz volumétrico de 2 L conteniendo aprox. 50 mL de agua destilada y llevar a volumen con el mismo disolvente. Agitar.

- Solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0.05 M pH 6.8 ± 0.05

Pesar 13.61 g de fosfato de potasio monobásico, colocar en matraz volumétrico de 2 L y disolver con agua destilada. Llevar a volumen con el mismo disolvente y agitar. Ajustar a pH de 6.8 con hidróxido de sodio 0.2 M.

- Solución de hidróxido de sodio 0.2 M

Pesar 1.6 g de hidróxido de sodio, colocar en matraz volumétrico de 200 mL y disolver con agua destilada. Llevar a volumen con el mismo disolvente y agitar.

- Solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado 0.05 M pH 4.5 ± 0.05

Pesar 5.98 g de acetato de sodio trihidratado, colocar en matraz volumétrico de 2 L y disolver con agua destilada. Llevar a volumen con el mismo disolvente y agitar. Ajustar a pH de 4.5 con ácido acético glacial concentrado.

4.3 Prueba de Valoración y Uniformidad de dosis.

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998 ⁽¹⁶⁾, se realizan las pruebas de valoración y uniformidad de dosis a los medicamentos tanto de referencia como de prueba, siguiendo los métodos descritos en la FEUM.

Tabla No. 1. Datos generales de los medicamentos en estudio.

	Medicamento de Referencia	Medicamento de Prueba
	Producto Innovador	Producto Genérico
Fármaco	Paracetamol	Paracetamol
Nombre comercial	Tylenol	Temperal
Dosis	500 mg	500 mg
Forma farmacéutica	Tabletas	Tabletas
Lote	GLE075	43801
Caducidad	AGO 07	SEP 06
Laboratorio	Janssen-Cilag	Allen
Clave asignada	TYL	TEM

4.3.1 Prueba de Valoración.

La prueba de Valoración por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) según lo descrito en la monografía de Paracetamol. *Tabletas* de la FEUM

Tabla No. 2. Condiciones cromatográficas.

Detector	UV-Visible
Columna cromatográfica	L1 ODS C18, 30 cm. x 3.9 mm, 5 µm
Fase móvil	Agua-Metanol (3:1)
Longitud de Onda	243 nm
Flujo	1.5 mL/min

Preparación de la solución de referencia.

Se prepara una curva de calibración con intervalo de concentración 50-150% de 10 µg/mL; concentración a la cual, debe estar la solución de referencia.

Preparación de curva de calibración.

- a) Pesar el equivalente a 10 mg de paracetamol, colocar en matraz volumétrico de 100 mL y disolver con solución fase móvil. Llevar a volumen con la misma solución y agitar. Concentración (100 µg/mL).
- b) A partir de la solución estándar anterior se prepara una curva de calibración de acuerdo a la tabla siguiente:

Tabla No. 3. Curva de calibración para la prueba de valoración.

Sol. estándar Paracetamol 100 µg/mL (mL)	Volumen total (mL)	Concentración (µg/mL)	Nivel
0.5	10	5	50%
0.7	10	7	70%
1.0	10	10	100%
1.3	10	13	130%
1.5	10	15	150%

Preparación de la muestra.

- a) Pesar con exactitud 10 tabletas del producto en estudio, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino evitando pérdidas.
- b) Pesar polvo de tabletas equivalente a 20 mg de paracetamol, colocar en un matraz volumétrico de 25 mL y agregar 10 mL de fase móvil. Agitar mecánicamente durante 10 min. Someter a la acción del baño de ultrasonido durante 5 minutos y llevar a volumen con fase móvil, mezclar. Concentración (800 µg/mL).
- c) Pasar una alícuota de 0.625 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con fase móvil, mezclar. Concentración (10 µg/mL).
- d) Filtrar una porción de la solución anterior a través de un filtro de tamaño de poro de 0.5 µm descartando los primeros 10 mL.

- e) Utilizar el filtrado claro para la prueba.
- f) Llevar a cabo la preparación con el medicamento de referencia y el medicamento de prueba.

Se inyectan en el cromatógrafo 10 µL de la curva de calibración y muestras tanto del producto innovador como del producto de prueba, las últimas se inyectan por triplicado. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área.

Detalle de Cálculo.

Cabe aclarar que, la concentración de cada muestra se obtiene al interpolar en la curva de calibración su correspondiente respuesta (área bajo el pico).

Fórmulas:

$$\text{Cantidad de paracetamol por unidad de dosis} = \text{Concentración de la muestra} * \frac{\text{FD}}{1000} * \frac{\text{Peso promedio tableta}}{\text{Peso polvo tableta}}$$

FD= Factor de dilución de la muestra

$$\% \text{ Paracetamol con respecto al marbete} = \text{Cantidad de paracetamol por unidad de dosis} * \frac{100 \%}{\text{Cantidad en marbete}}$$

Criterio de aceptación

Contiene no menos del 90.0 por ciento y no más del 110.0 por ciento de la cantidad de paracetamol indicada en el marbete, de acuerdo a lo establecido en la FEUM.

El Medicamento de Prueba no difiere en más del 5% con respecto al Medicamento de Referencia, según la NOM-177-SSA1-1998.

4.3.2 Prueba de Uniformidad de Dosis.

Los medicamentos de referencia y de prueba deben cumplir con los criterios de Uniformidad de Contenido descritos en el Método General de Análisis (MGA 0299) de la FEUM, en este caso, la prueba correspondiente es Variación de Masa ya que la cantidad del principio activo es mayor a 50 mg y es mas del 50% de la masa total.

Preparación de la muestra.

- a) Pesar con exactitud 10 tabletas del producto en estudio y calcular su peso promedio.
- b) Con el resultado de la prueba de valoración del principio activo se determina el contenido de principio activo para cada una de las diez tabletas.

Detalle de Cálculo.

Fórmulas:

$$\% \text{ Paracetamol } \text{Tab}_1 \dots \text{Tab}_n = \frac{\% \text{ Paracetamol con respecto al marbete}}{\text{Peso promedio tableta}} * \text{Peso Tab}_1 \dots \text{Tab}_n$$

Criterio de aceptación:

La cantidad de principio activo de cada tableta debe estar dentro del intervalo 85-115 % de la cantidad indicada en el marbete y el coeficiente de variación (CV) debe ser menor o igual al 6%.

4.4 Validación del Método Analítico para cuantificar paracetamol en tres soluciones con distinto pH.

Según la NOM-177-SSA1-1998, el Método Analítico que se utilice para realizar el perfil de disolución debe estar debidamente validado, y cumplir al menos con los siguientes parámetros:

4.4.1 Parámetros de Validación del Sistema.

4.4.1.1 Linealidad del sistema.

Para ésta prueba, se prepara curva de calibración por duplicado, la cual, tiene cinco puntos como intervalo de concentración (3, 5, 7, 9 y 11 µg/mL).

Preparación de curva de calibración.

- a) Pesarse sustancia de referencia equivalente a 10 mg de paracetamol y colocar en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 20 mL de medio de disolución correspondiente y llevar a volumen con la misma solución. Agitar. Concentración (100 µg/mL)
- b) A partir de la solución estándar anterior preparar curva de calibración por duplicado de acuerdo a la tabla siguiente:

Tabla No. 4. Curva de calibración para validación.

Sol. estándar Paracetamol 100 µg/mL (mL)	Volumen total (mL)	Concentración (µg/mL)	Nivel
0.3	10	3	1
0.5	10	5	2
0.7	10	7	3
0.9	10	9	4
1.1	10	11	5

- c) Utilizar espectrofotómetro para determinar los valores de absorbancia a una longitud de onda de 243 nm, utilizando como blanco de ajuste el medio de disolución correspondiente.

Detalle de Cálculo.

Cabe aclarar que se realiza la corrección por pesada para calcular la concentración correcta en cada nivel de la curva de calibración.

Con lo datos de absorbancia obtenidos de las curvas de calibración calcular por mínimos cuadrados la pendiente (m), intercepto (b) y coeficiente de regresión (r), además del error relativo debido a la regresión (ERR).

Fórmulas:

% ERR

$$S_{y/x,r} = \frac{\sqrt{\frac{\sum y^2 - A \sum y - B \sum xy}{n-2}}}{\bar{y}} \times 100$$

Criterio de aceptación

El valor de “r” debe ser igual o mayor a 0.99 y el ERR menor al 2%.

4.4.1.2 Precisión.

Éste parámetro se obtiene a partir de los datos de absorbancia de las curvas de calibración en la linealidad.

Detalle de Cálculo.

Obtener el coeficiente de variación (CV) del Factor de Respuesta de las curva de calibración.

Fórmulas:

$$\text{Factor de respuesta} = \frac{\text{Respuesta muestra}}{\text{Concentración muestra}}$$

Criterio de aceptación.

El CV del Factor de Respuesta no debe ser mayor al 2%.

4.4.2 Parámetros de Validación del Método

4.4.2.1 Efecto de Filtro.

Determinar la influencia del filtro de teflón de 10 micras 1/8" Pharma Alliance para disolución en la prueba de perfiles de disolución de paracetamol.

Preparar muestras de concentración 3 y 11 µg/mL (nivel 1 y 5 de la curva de calibración) de paracetamol, separar en porción filtrada y sin filtrar para determinar la influencia del filtro.

- a) Pesar el equivalente a 20 mg de paracetamol Sustancia de Referencia y colocar en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 20 mL de medio de disolución correspondiente y llevar a volumen con la misma solución. Agitar. Concentración (200 µg/mL)
- b) A partir de la solución estándar anterior tomar una alícuota de 750 y 2750 µL, colocarlas en matraces volumétricos de 50 mL cada una, llevar al aforo con medio de disolución correspondiente y agitar. Concentración de 3 y 11 µg/mL, respectivamente.
- c) De cada solución se separan 5 muestras filtradas y sin filtrar; aquellas filtradas con ayuda de una jeringa, extensión de plástico y filtro de teflón de 10 µm, determinar los valores de absorbancia a una longitud de onda de 243 nm en el espectrofotómetro comparando contra un blanco de medio de disolución correspondiente.

Detalle de Cálculo.

Con los datos de absorbancia obtenidos en las muestras filtradas y sin filtrar calcular el promedio, DE y CV para cada rubro. Determinar %DEA

Formula:

$$\%DEA: \left(\frac{\text{prom muestra s/filtrar} - \text{prom muestra filtrada}}{\text{prom muestra s/filtrar}} \right) * 100$$

Criterio de aceptación.

La diferencia entre la muestra sin filtrar y la muestra filtrada no debe ser mayor al 2 %.

4.4.2.2 Estabilidad de la muestra.

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

Preparar por triplicado muestras con concentración 3 y 7 µg/mL (nivel 1 y 3 de la curva de calibración) de paracetamol y mantenerlas en refrigeración (4 °C) durante 1, 2, 3, 4 y 24 horas.

Preparación de soluciones.

- a) Pesar sustancia de referencia equivalente a 20 mg de paracetamol y colocar en un matraz de 100 mL, disolver con 20 mL de medio de disolución correspondiente y llevar a volumen con el mismo. Agitar. Concentración (200 µg/mL).
- b) A partir de la solución estándar anterior tomar una alícuota de 750 y 1750 µL, colocarlas en matraces volumétricos de 50 mL cada una, llevar al aforo con medio de disolución correspondiente y agitar. Concentración 3 y 7 µg/mL, respectivamente.
- c) En los tiempos antes establecidos, determinar los valores de absorbancia a una longitud de onda de 243 nm en el espectrofotómetro comparando contra un blanco de medio de disolución correspondiente.

Detalle de Cálculo.

Con los datos de absorbancia obtenidos en cada tiempo de prueba, calcular %DEA

Formula:

$$\%DEA: \left(\frac{\text{prom tiempo inicial} - \text{prom tiempo prueba}}{\text{prom tiempo inicial}} \right) * 100$$

Criterio de aceptación.

La diferencia no debe ser mayor al 3 % entre la muestra tiempo inicial y muestra tiempo de prueba.

4.4.2.3 Selectividad.

Demostrar la selectividad del Método Analítico para el principio activo ante otros componentes de la muestra.

Preparar una solución de concentración de 7 µg/mL de paracetamol tanto de la sustancia de referencia como de cada uno de los medicamentos en estudio.

Preparación de soluciones.

- a) Pesar sustancia de referencia equivalente a 10 mg de paracetamol y colocar en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 20 mL de medio de disolución correspondiente y llevar a volumen con la misma solución. Agitar. Concentración (100 µg/mL).
- b) A partir de ésta solución estándar preparar aquella de concentración 7 µg/mL (nivel 3) de acuerdo a la tabla de preparación de curva de calibración.
- c) Pesar polvo de tabletas equivalente a 5 mg de paracetamol y colocar en un matraz volumétrico de 50 mL para disolver con 10 mL de medio de disolución correspondiente, llevar al aforo con la misma solución y agitar. Concentración (100 µg/mL).
- d) A partir de la solución anterior filtrar una porción de 10 mL con ayuda de una jeringa con extensión de plástico y filtro de teflón de 10 µm. Tomar una alícuota de 3.5 mL y colocar en un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con medio de disolución correspondiente y agitar. Concentración (7 µg/mL).
- e) Realizar barridos en el espectrofotómetro de 200 a 350 nm comparando contra un blanco de solución amortiguadora correspondiente y obtener los datos de máxima absorbancia para cada una de las soluciones.

Criterio de aceptación.

De los medicamentos en prueba se obtendrá el espectro de absorción para garantizar que cualquier otro componente en la muestra no absorbe a la misma longitud de onda que la sustancia de referencia de paracetamol.

4.4.2.4 Linealidad del método.

Para ésta prueba, se prepara curva de calibración por triplicado, la cual, tiene cinco puntos como intervalo de concentración (3, 5, 7, 9 y 11 µg/mL).

Preparación de curva de calibración.

- a) Pesar polvo de tabletas equivalente a 10 mg de paracetamol y colocar en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 20 mL de medio de disolución correspondiente y llevar a volumen con la misma solución. Agitar. Concentración (100 µg/mL).
- b) Filtrar la solución anterior desechando la primera porción y recolectando aprox. 50 mL.
- c) A partir de la solución filtrada anterior preparar curva de calibración por triplicado de acuerdo a la *Tabla No. 4*
- d) Repetir el procedimiento de preparación de curva de calibración para el producto de referencia y prueba en cada medio de disolución.
- e) Determinar los valores de absorbancia a una longitud de onda de 243 nm en el espectrofotómetro comparando contra un blanco de medio de disolución correspondiente.

Detalle de Cálculo.

Cabe aclarar que se realiza la corrección por pesada para calcular la concentración correcta en cada nivel de la curva de calibración.

Con los datos de absorbancia obtenidos de las curvas de calibración calcular por mínimos cuadrados la pendiente (m), intercepto (b) y coeficiente de regresión (r), además de %ERR.

Criterio de aceptación

El valor de “r” debe ser igual o mayor a 0.99 y el ERR menor al 3%.

4.4.2.5 Exactitud.

En el parámetro de exactitud se calcula el porcentaje de recuperación de cada nivel de los datos de linealidad del método y enseguida la desviación estándar absoluta con respecto a la cantidad nominal.

Detalle de Cálculo.

Interpolar los datos de absorbancia del método en la curva de calibración promedio del sistema para obtener la concentración real, a partir de ésta y la concentración nominal como el cien por ciento recuperado, se obtienen los porcentajes de recuperación correspondientes. Posteriormente se calcula el %DEA con respecto a la cantidad nominal

Criterio de aceptación.

Para que el método cumpla el parámetro de exactitud el %DEA no debe ser mayor que el 3% en cada nivel.

4.4.2.6 Precisión

Se determina con los resultados obtenidos en los parámetros de repetibilidad y reproducibilidad.

4.4.2.6.1 Repetibilidad

En éste parámetro se calcula el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad, éste no debe ser mayor que el 3%.

4.4.2.6.2 Reproducibilidad

El porcentaje de recuperación de los datos de linealidad obtenidos en dos días diferentes debe tener un coeficiente de variación global no mayor que el 3%.

4.5 Evaluación de Perfil de Disolución.

Posterior a la validación del método analítico se procede a realizar la prueba de perfiles de disolución con los medicamentos tanto de Referencia como de Prueba en los tres medios de disolución utilizados.

Condiciones de trabajo:

- ✓ Disolutor Hanson Research
- ✓ Volumen de medio de disolución: 900 mL
- ✓ Medio de disolución:
 - Solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0.05 M pH 6.8 ± 0.05
 - Solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado 0.05 M pH 4.5 ± 0.05
 - Solución de ácido clorhídrico 0.1 N
- ✓ 12 tabletas del medicamento por medio de disolución
- ✓ Temperatura del medio de disolución: $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5$
- ✓ Aparato II. Paletas
- ✓ Velocidad de agitación: 50 rpm
- ✓ Tiempos de muestreo: 3, 5, 10, 15, 20, 30 y 45 min.
- ✓ Volumen de muestra: 2 mL sin reposición de medio de disolución

Preparación.

- a) Ajustar a 50 rpm y mantener el baño del disolutor a 37°C .
- b) Desgasificar el medio de disolución correspondiente.
- c) Con ayuda de una probeta de 1000 mL medir 900 mL de medio de disolución y vaciar en cada vaso del disolutor. Bajar las paletas y tapar los vasos del disolutor.
- d) Verificar la temperatura del medio en los vasos del disolutor, una vez que la temperatura sea la deseada colocar una tableta por vaso.
- e) Adicionar las tabletas en los vasos de manera simultánea y accionar el cronómetro.
- f) Tomar 2 mL de muestra con jeringa provista de una extensión de plástico y un filtro en los tiempos establecidos.

- g) Realizar la dilución de la muestra, tal que la concentración final esté dentro del rango de la curva de calibración. Tomar 100 µL y llevar a volumen de 10 mL con medio de disolución.
- h) Obtener lecturas de absorbancia de cada una de las muestras en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 243 nm, utilizando medio de disolución como blanco de ajuste.
- i) Efectuar el perfil de disolución de cada medicamento con un total de 12 unidades y en cada medio de disolución.

De acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998, la evaluación de perfiles de disolución se realiza de la siguiente manera:

Calcular el porcentaje de fármaco disuelto en cada tableta y por cada tiempo de muestreo sin reposición de medio de disolución utilizando las fórmulas siguientes:

Yi	Absorbancia
$Xi = (Yi - A) / B$	Concentración muestra (µg/mL)
$Ei = (Xi) (Fd) (v)$	Cantidad de fármaco en cada alícuota (mg)
$Di = (Xi) (Fd) (Vi) + Ei$	Cantidad de fármaco disuelto al i-ésimo t de muestreo (mg)
$\%Di = (Di / Dosis) * 100$	% Disuelto

El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio contra el tiempo, así como 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% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (Rt - Pt)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Donde:

n = números de tiempos de muestreo.

Rt = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

Pt = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Los perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es ≥ 50 .

5. RESULTADOS.

5.1 Resultados de la prueba de valoración.

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la prueba de valoración.

Tabla No. 5. Porcentaje de paracetamol contenido en cada medicamento.

Medicamento (Clave)	Valoración (%)
TYL	98.02
TEM	98.73
Diferencia %	0.71

5.2 Resultados de la prueba de uniformidad de dosis.

Con el resultado de la valoración se obtienen el porcentaje de paracetamol contenido en cada tableta, así como el coeficiente de variación.

Tabla No. 6. Porcentaje de paracetamol contenido en las tabletas de cada medicamento

Medicamento (Clave)	TYL		TEM		
	No. tableta	Peso (g)	% Paracetamol	Peso (g)	% Paracetamol
	1	0.6010	98.20	0.5872	97.69
	2	0.6072	99.21	0.5933	98.71
	3	0.5870	95.91	0.6151	102.34
	4	0.5910	96.57	0.5958	99.12
	5	0.6201	101.32	0.6134	102.05
	6	0.6061	99.03	0.6092	101.35
	7	0.5981	97.73	0.5228	86.98
	8	0.6010	98.20	0.6083	101.20
	9	0.6003	98.09	0.6046	100.59
	10	0.5874	95.98	0.5845	97.24
	Promedio	0.5999	98.02	0.5934	98.73
	DE	0.01	1.64	0.03	4.50
	%CV	1.67	1.67	4.56	4.56

5.3 Resultados de la Validación del Método Analítico para cuantificar paracetamol en tres soluciones con distinto pH.

5.3.1 Parámetros de Validación del Sistema.

5.3.1.1 Linealidad y precisión del sistema.

Solución de HCl 0.1 N

Tabla No. 7. Linealidad y precisión del sistema.

Nivel	Concentración (µg/ml)	Abs (243 nm)			Factor de Respuesta	
		Curva 1	Curva 2	Promedio	Curva 1	Curva 2
1	3.01	0.190	0.194	0.192	0.0631	0.0645
2	5.01	0.314	0.317	0.316	0.0626	0.0632
3	7.02	0.435	0.443	0.439	0.0620	0.0631
4	9.03	0.567	0.563	0.565	0.0628	0.0624
5	11.03	0.702	0.705	0.704	0.0636	0.0639
		b	-0.0024	Promedio	0.0631	
		m	0.0634	%DE	0.0007	
		r	0.9997	%CV	1.18	
		%ERR	1.25			

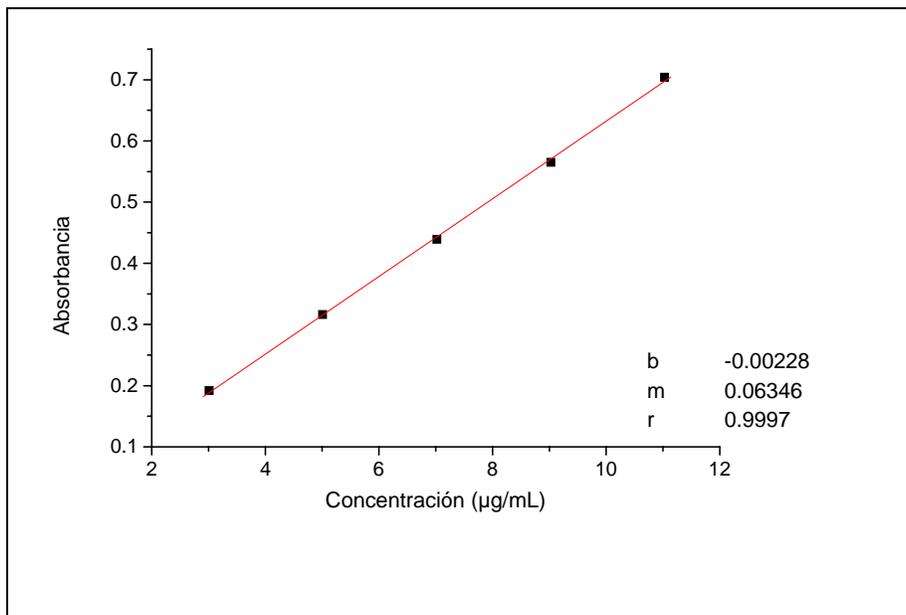


Fig. No. 1. Gráfica de Linealidad del sistema.

Solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado 0.05 M pH 4.5

Tabla No. 8. Linealidad y precisión del sistema.

Nivel	Concentración (µg/ml)	Abs (243 nm)			Factor de respuesta	
		Curva 1	Curva 2	Promedio	Curva 1	Curva 2
1	3.01	0.189	0.184	0.187	0.0628	0.0612
2	5.01	0.305	0.300	0.303	0.0608	0.0598
3	7.02	0.438	0.436	0.437	0.0624	0.0621
4	9.03	0.567	0.542	0.555	0.0628	0.0600
5	11.03	0.685	0.685	0.685	0.0621	0.0621
		b		-0.0041	Promedio	0.0616
		m		0.0623	%DE	0.0011
		r		0.9998	%CV	1.77
		%ERR		1.15		

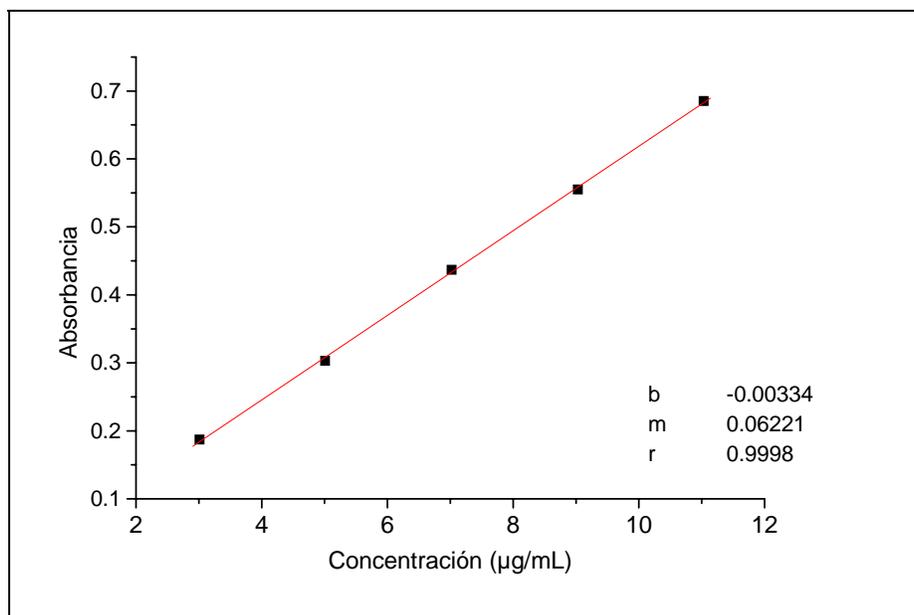


Fig. No. 2. Gráfica de Linealidad del sistema.

Solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0.05 M pH 6.8

Tabla No. 9. Linealidad y precisión del sistema.

Nivel	Concentración (µg/ml)	Abs (243 nm)			Factor de respuesta	
		Curva 1	Curva 2	Promedio	Curva 1	Curva 2
1	3.01	0.193	0.193	0.193	0.0641	0.0641
2	5.01	0.321	0.318	0.320	0.0640	0.0634
3	7.02	0.447	0.444	0.446	0.0637	0.0632
4	9.03	0.573	0.574	0.574	0.0635	0.0636
5	11.03	0.691	0.691	0.691	0.0626	0.0626
		b	0.0070		Promedio	0.0635
		m	0.0623		%DE	0.0005
		r	0.9999		%CV	0.86
		%ERR	0.73			

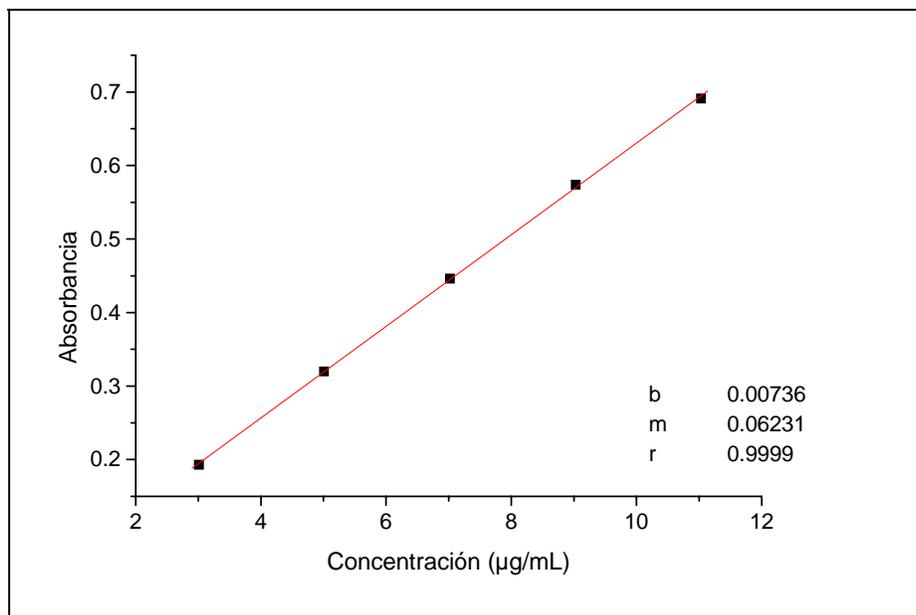


Fig. No. 3. Gráfica de Linealidad del sistema.

5.3.2 Parámetros de Validación del Método

5.3.2.1 Efecto de filtro

Solución de HCl 0.1 N

Tabla No. 10. Efecto en la respuesta a causa del filtro.

Nivel	bajo		alto	
Concentración	3 µg/mL		11µg/mL	
Muestra	Directa	Filtrada	Directa	Filtrada
Promedio	0.202	0.203	0.703	0.712
DE	0.0025	0.0019	0.0020	0.0029
%CV	1.25	0.95	0.28	0.40
%DEA	0.79		1.22	

Solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado 0.05 M pH 4.5

Tabla No. 11. Efecto en la respuesta a causa del filtro.

Nivel	bajo		alto	
Concentración	3 µg/mL		11µg/mL	
Muestra	Directa	Filtrada	Directa	Filtrada
Promedio	0.206	0.210	0.708	0.717
DE	0.0035	0.0077	0.0027	0.0077
%CV	1.72	3.68	0.38	1.07
%DEA	1.84		1.24	

Solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0.05 M pH 6.8

Tabla No. 12. Efecto en la respuesta a causa del filtro.

Nivel	bajo		alto	
Concentración	3 µg/mL		11µg/mL	
Muestra	Directa	Filtrada	Directa	Filtrada
Promedio	0.198	0.201	0.699	0.702
DE	0.0011	0.0029	0.0018	0.0054
%CV	0.57	1.44	0.26	0.78
%DEA	1.11		0.46	

5.3.2.2 Estabilidad de la muestra

Solución de HCl 0.1 N

Tabla No 13. Estabilidad de las muestras de paracetamol.

Condición	Refrigeración	
	%DEA	
	3 (µg/mL)	7 (µg/mL)
0	0	0
1	0.17	0.07
2	0.85	0.30
3	0.17	0.44
4	0.00	0.52
24	0.34	0.15

Solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado 0.05 M pH 4.5

Tabla No. 14. Estabilidad de las muestras de paracetamol.

Condición	Refrigeración	
	%DEA	
	3 (µg/mL)	7 (µg/mL)
0	0	0
1	0.70	0.30
2	1.22	0.38
3	1.40	0.45
4	0.17	0.53
24	1.22	0.90

Solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0.05 M pH 6.8

Tabla No. 15. Estabilidad de las muestras de paracetamol.

Condición	Refrigeración	
	%DEA	
	3 (µg/mL)	7 (µg/mL)
0	0	0
1	1.04	1.42
2	1.21	1.12
3	0.35	1.65
4	0.69	1.87
24	1.04	1.65

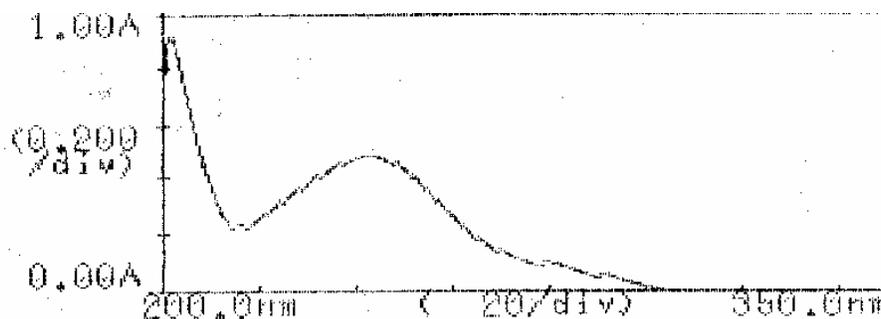
5.3.2.3 Selectividad

Solución de HCl 0.1 N

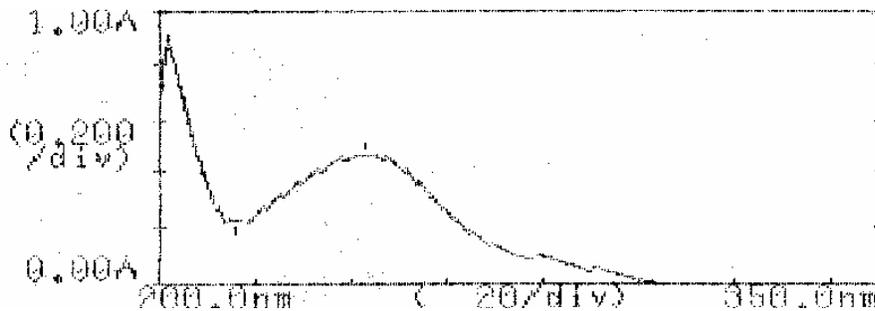
Tabla No 16. Máxima absorción de la sustancia de referencia de paracetamol y de cada medicamento.

	Paracetamol	Longitud de onda	Máx. abs.
Concentración (7 µg/mL)	Estándar	243.4	0.480
	Referencia	243.2	0.471
	Prueba	243.6	0.460

Sustancia de Referencia
Paracetamol



Medicamento de Referencia:
Tylenol



Medicamento de Prueba:
Temperal

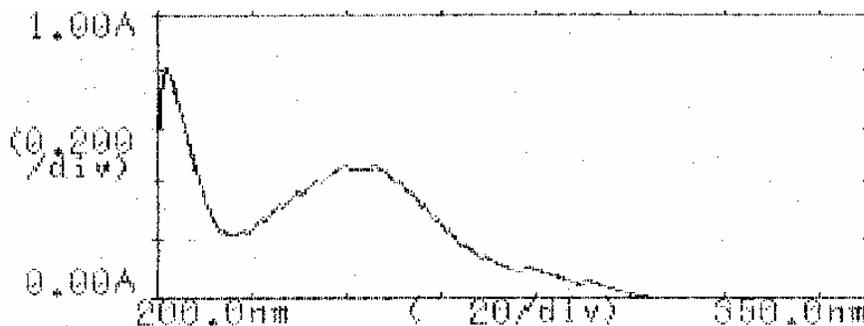


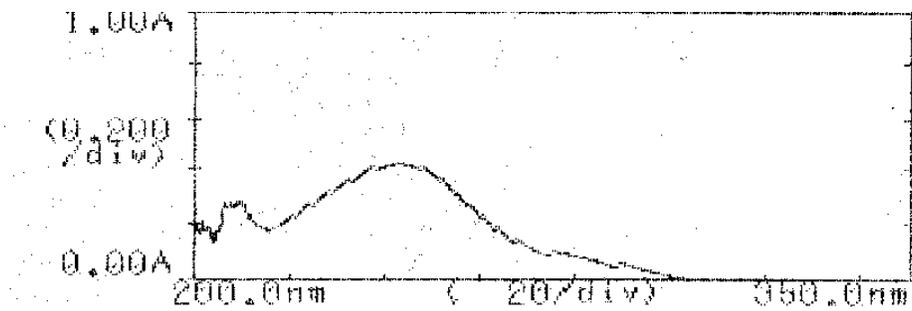
Fig. No. 4. Espectros de absorción.

Solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado 0.05 M pH 4.5

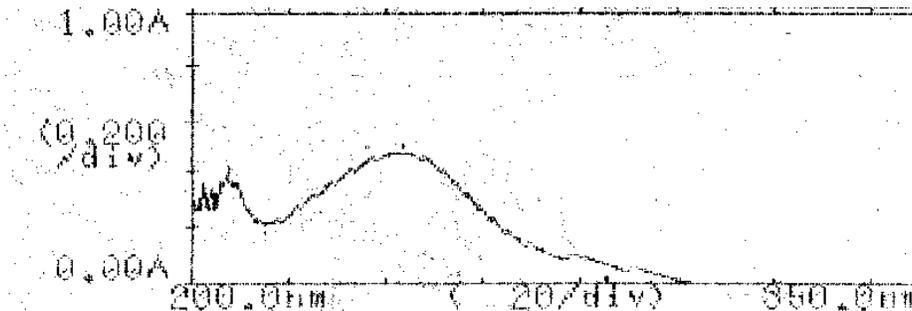
Tabla No. 17. Máxima absorción de la sustancia de referencia de paracetamol y de cada medicamento.

	Paracetamol	Longitud de onda	Máx. abs.
Concentración (7 µg/mL)	Estándar	243.6	0.427
	Referencia	243.4	0.476
	Prueba	243.4	0.447

Sustancia de Referencia
Paracetamol



Medicamento de Referencia:
Tylenol



Medicamento de Prueba:
Temperal

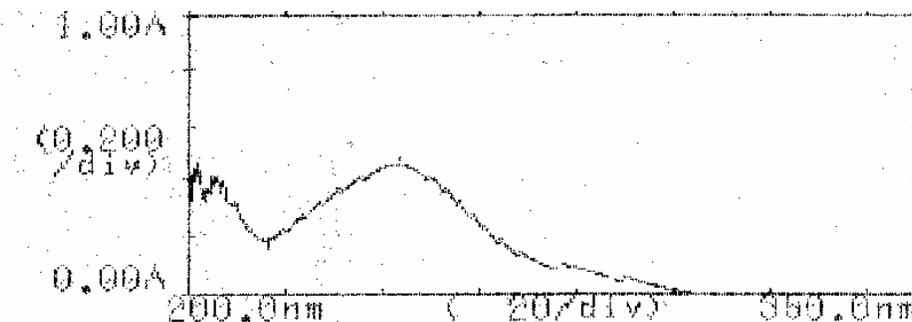


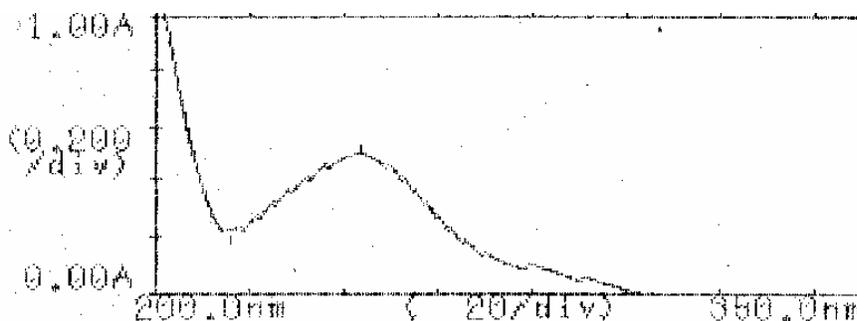
Fig. No. 5. Espectros de absorción.

Solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0.05 M pH 6.8

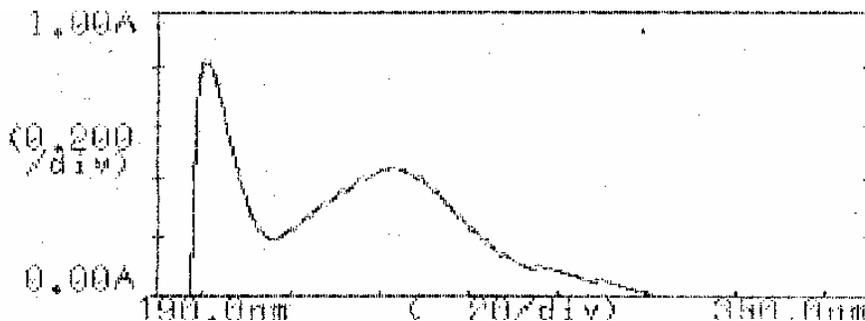
Tabla No. 18. Máxima absorción de la sustancia de referencia de paracetamol y de cada medicamento.

	Paracetamol	Longitud de onda	Máx. abs.
Concentración (7 µg/mL)	Estándar	243.4	0.435
	Referencia	243.4	0.438
	Prueba	243.4	0.443

Sustancia de Referencia
Paracetamol



Medicamento de Referencia:
Tylenol



Medicamento de Prueba:
Temperal

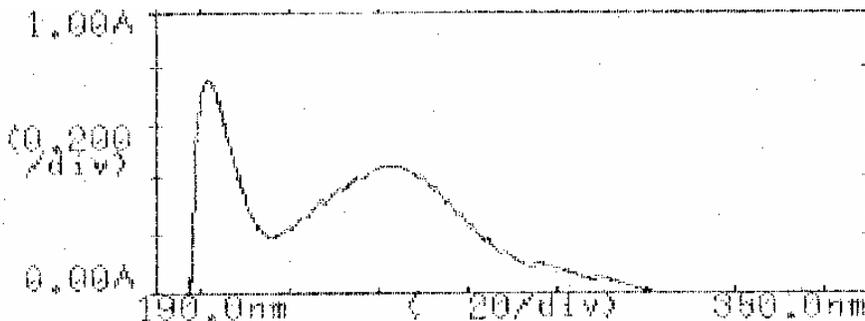


Fig. No. 6. Espectros de absorción.

5.3.2.4 Linealidad del método.

Solución de HCl 0.1 N

Tabla No 19. Linealidad del método.

TYL		TEM	
Concentración (µg/mL)	Absorbancia Promedio	Concentración (µg/mL)	Absorbancia Promedio
2.98	0.194	2.98	0.187
4.96	0.317	4.97	0.309
6.94	0.445	6.96	0.428
8.93	0.565	8.95	0.551
10.91	0.699	10.94	0.682
b	0.0032	b	0.0000
m	0.0635	m	0.0620
r	0.9999	r	0.9999
%ERR	0.80	%ERR	0.87

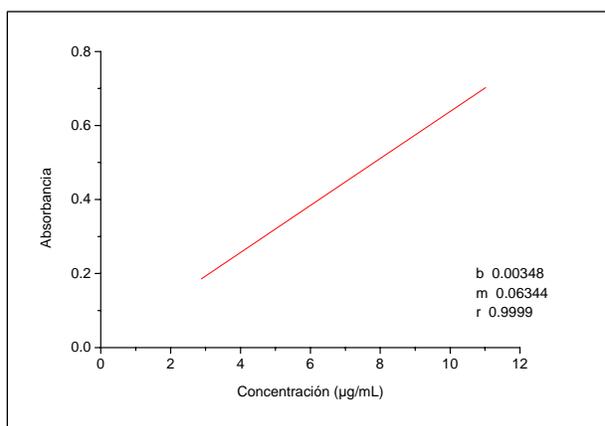


Fig. No. 7. Gráfica de Linealidad del Método Analítico para el medicamento de referencia Tylenol en HCl 0.1 N

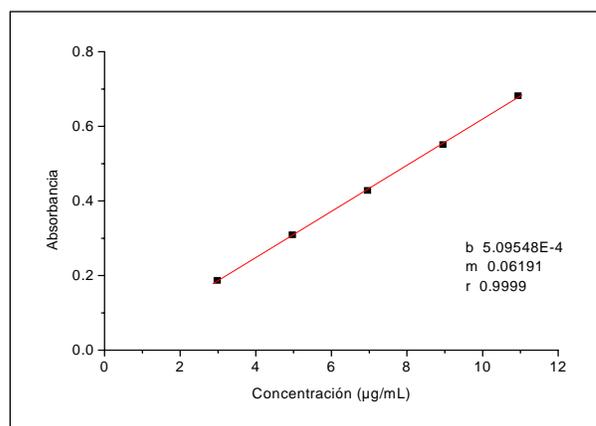


Fig. No. 8. Gráfica de Linealidad del Método Analítico para el medicamento de prueba Temporal en HCl 0.1 N

Solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado 0.05 M pH 4.5

Tabla No. 20. Linealidad del método.

TYL		TEM	
Concentración (µg/mL)	Absorbancia Promedio	Concentración (µg/mL)	Absorbancia Promedio
2.98	0.207	2.98	0.191
4.96	0.329	4.97	0.308
6.94	0.449	6.96	0.438
8.93	0.563	8.95	0.559
10.91	0.679	10.94	0.684
b	0.0332	b	0.0026
m	0.0594	m	0.0623
r	0.9999	r	0.9999
%ERR	0.65	%ERR	0.67

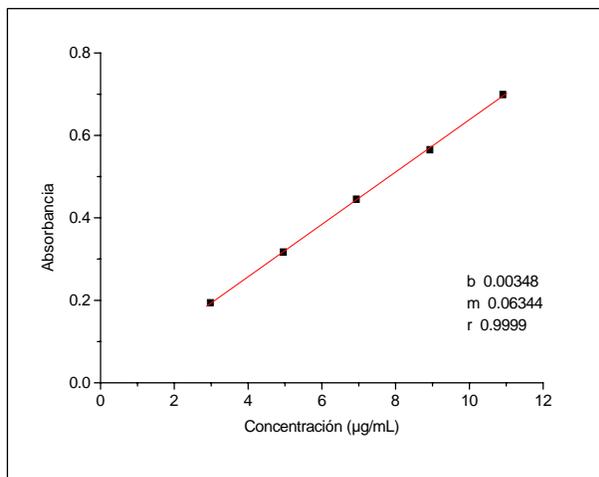


Fig. No. 9 Gráfica de Linealidad del Método Analítico para el medicamento de referencia Tylenol en pH 4.5

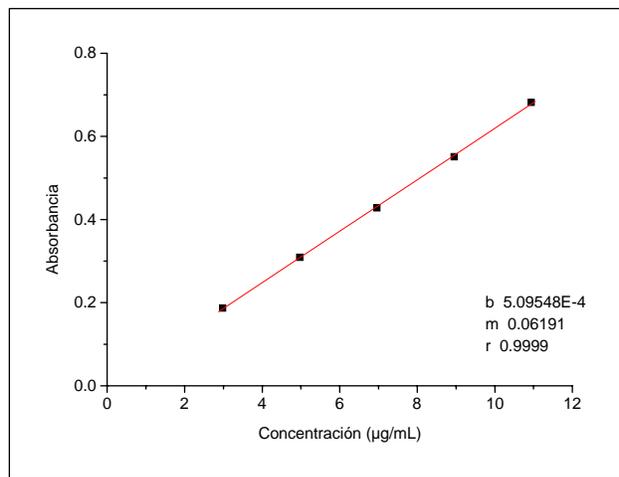


Fig. No. 10 Gráfica de Linealidad del Método Analítico para el medicamento de prueba Temporal en pH 4.5

Solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0.05 M pH 6.8

Tabla No. 21. Linealidad del método.

TYL		TEM	
Concentración (µg/mL)	Absorbancia Promedio	Concentración (µg/mL)	Absorbancia Promedio
2.98	0.197	2.98	0.196
4.96	0.325	4.97	0.321
6.94	0.434	6.96	0.448
8.93	0.571	8.95	0.577
10.91	0.679	10.94	0.697
b	0.0178	b	0.0077
m	0.0610	m	0.0632
r	0.9994	r	0.9999
%ERR	1.70	%ERR	0.53

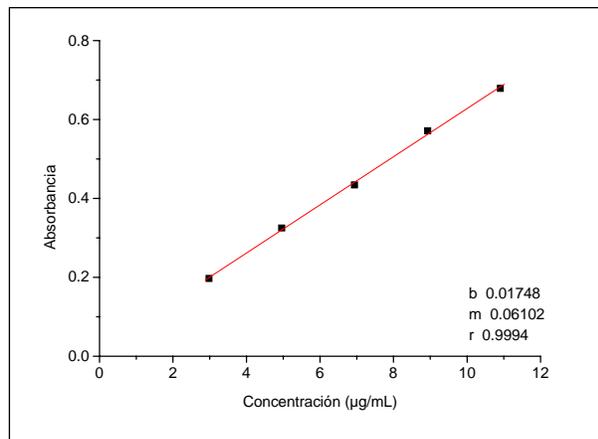


Fig. No. 11. Gráfica de Linealidad del Método Analítico para el medicamento de referencia Tylenol en pH 6.8

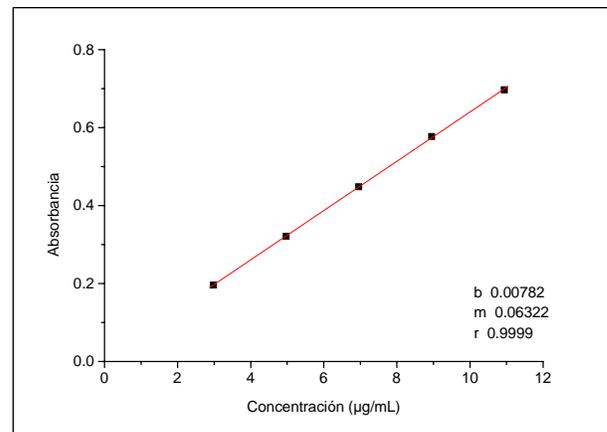


Fig. No. 12. Gráfica de Linealidad del Método Analítico para el medicamento de prueba Temporal en pH 6.8

5.3.2.5 Exactitud

Solución de HCl 0.1 N

Tabla No 22. Porcentaje de Desviación Estándar Absoluta con respecto a la concentración nominal obtenida con el Método Analítico.

TYL				TEM			
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Real Promedio (µg/mL)	% Recobro	%DEA	Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Real Promedio (µg/mL)	% Recobro	%DEA
2.98	3.000	100.8	0.81	2.98	3.016	101.1	1.12
4.96	4.942	99.7	0.35	4.97	4.979	100.2	0.15
6.94	6.958	100.2	0.21	6.96	6.909	99.3	0.73
8.93	8.852	99.2	0.83	8.95	8.894	99.4	0.61
10.91	10.963	100.5	0.48	10.94	11.002	100.6	0.59

Solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado 0.05 M pH 4.5

Tabla No. 23. Porcentaje de Desviación Estándar Absoluta con respecto a la concentración nominal obtenida con el Método Analítico.

TYL				TEM			
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Real Promedio (µg/mL)	% Recobro	%DEA	Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Real Promedio (µg/mL)	% Recobro	%DEA
2.98	2.927	98.4	1.62	2.98	3.020	101.3	1.26
4.96	4.987	100.6	0.57	4.97	4.905	98.7	1.34
6.94	6.997	100.8	0.78	6.96	6.988	100.4	0.40
8.93	8.928	100.0	0.01	8.95	8.942	99.9	0.07
10.91	10.875	99.7	0.32	10.94	10.944	100.1	0.07

Solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0.05 M pH 6.8

Tabla No. 24. Porcentaje de Desviación Estándar Absoluta con respecto a la concentración nominal obtenida con el Método Analítico.

TYL				TEM			
Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Real Promedio (µg/mL)	% Recobro	%DEA	Concentración Nominal (µg/mL)	Concentración Real Promedio (µg/mL)	% Recobro	%DEA
2.98	2.945	99.0	1.03	2.98	2.983	100.0	0.00
4.96	5.034	101.5	1.50	4.97	4.949	99.6	0.45
6.94	6.821	98.3	1.75	6.96	6.968	100.1	0.12
8.93	9.069	101.6	1.59	8.95	8.998	100.6	0.55
10.91	10.846	99.4	0.59	10.94	10.901	99.7	0.33

5.3.2.6 Precisión

5.3.2.6.1 Repetibilidad y Reproducibilidad

Solución de HCl 0.1 N

Tabla No 25. Repetibilidad y reproducibilidad de datos en días diferentes.

TYL				TEM			
Nivel	Concentración Nominal (µg/ml)	Promedio Día 1 y 2	%Recobro Día 1 y 2	Concentración Nominal (µg/ml)	Promedio Día 1 y 2	%Recobro Día 1 y 2	
1	2.98	3.000	100.8	2.98	3.016	101.1	
2	4.96	4.942	99.7	4.97	4.979	100.2	
3	6.94	6.958	100.2	6.96	6.909	99.3	
4	8.93	8.852	99.2	8.95	8.894	99.4	
5	10.91	10.963	100.5	10.94	11.002	100.6	
		Promedio	100.07			Promedio	100.10
		DE	0.6563			D.E.	0.7857
		%CV	0.66			%CV	0.78

Solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado 0.05 M pH 4.5

Tabla No. 26. Repetibilidad y reproducibilidad de datos en días diferentes.

TYL				TEM			
Nivel	Concentración Nominal (µg/ml)	Promedio Día 1 y 2	%Recobro Día 1 y 2	Concentración Nominal (µg/ml)	Promedio Día 1 y 2	%Recobro Día 1 y 2	
1	2.98	2.927	98.4	2.98	3.020	101.3	
2	4.96	4.987	100.6	4.97	4.905	98.7	
3	6.94	6.997	100.8	6.96	6.988	100.4	
4	8.93	8.928	100.0	8.95	8.942	99.9	
5	10.91	10.875	99.7	10.94	10.944	100.1	
		Promedio	99.88			Promedio	100.06
		DE	0.9471			DE	0.9370
		%CV	0.95			%CV	0.94

Solución amortiguadora de fosfato de potasio monobásico 0.05 M pH 6.8

Tabla No. 27. Repetibilidad y reproducibilidad de datos en días diferentes.

TYL				TEM		
Nivel	Concentración Nominal (µg/ml)	Promedio Día 1 y 2	%Recobro Día 1 y 2	Concentración Nominal (µg/ml)	Promedio Día 1 y 2	%Recobro Día 1 y 2
1	2.98	2.945	99.0	2.98	2.983	100.0
2	4.96	5.034	101.5	4.97	4.949	99.6
3	6.94	6.821	98.3	6.96	6.968	100.1
4	8.93	9.069	101.6	8.95	8.998	100.6
5	10.91	10.846	99.4	10.94	10.901	99.7
		Promedio	99.94		Promedio	99.98
		DE	1.5194		DE	0.3954
		%CV	1.52		%CV	0.40

5.4 Resultados de Evaluación de Perfiles de Disolución

4.4.1 Comparación de los perfiles de disolución en HCl 0.1 N

Tabla No 28. Promedio del porcentaje disuelto por cada tiempo de muestreo

Medicamento de Referencia							
Tiempo (min)	3	5	10	15	20	30	45
Valor mín.	75.86	95.19	97.32	97.93	96.46	97.70	101.24
Valor máx.	90.09	101.24	106.35	112.69	106.65	108.43	109.36
Promedio	81.46	98.03	102.82	104.20	103.40	102.93	104.50
DE	4.63	2.34	3.23	4.92	3.09	3.99	2.47
%CV	5.69	2.39	3.14	4.72	2.99	3.88	2.36

Medicamento de Prueba							
Tiempo (min)	3	5	10	15	20	30	45
Valor mín.	50.12	66.44	84.84	89.95	93.24	98.03	98.67
Valor máx.	64.05	78.55	102.64	100.54	107.95	109.82	110.41
Promedio	58.00	73.78	91.06	96.23	101.23	103.82	105.12
DE	4.58	3.76	4.89	3.41	4.08	4.17	3.78
%CV	7.90	5.09	5.37	3.55	4.03	4.02	3.60

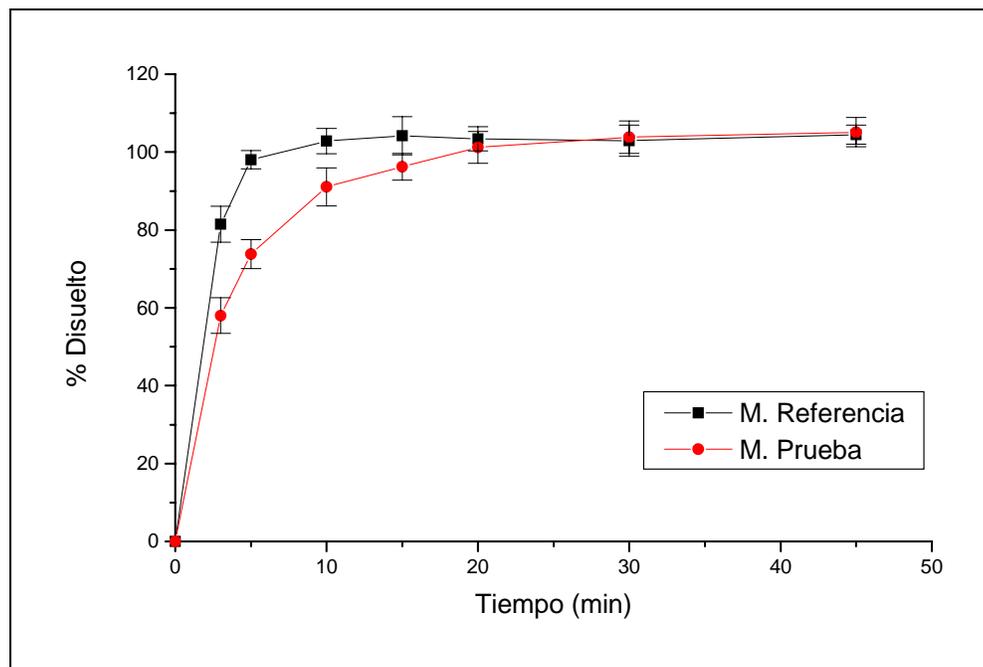


Fig. No. 13. Perfil de disolución en HCl 0.1 N

5.4.2 Comparación de los perfiles de disolución en pH 4.5

Tabla No. 29. Promedio del porcentaje disuelto por cada tiempo de muestreo

Medicamento de Referencia

Tiempo (min)	3	5	10	15	20	30	45
Valor mín.	70.50	76.61	87.63	86.48	88.79	89.65	89.08
Valor máx.	79.83	92.33	99.28	99.87	96.96	97.84	101.01
Promedio	75.82	86.10	93.35	93.33	93.23	94.07	93.62
DE	3.36	4.51	3.98	3.76	2.74	2.50	3.50
%CV	4.43	5.24	4.27	4.03	2.94	2.65	3.74

Medicamento de Prueba

Tiempo (min)	3	5	10	15	20	30	45
Valor mín.	41.06	57.05	70.13	77.08	83.14	81.70	89.18
Valor máx.	56.22	68.12	84.95	93.35	99.13	102.01	103.70
Promedio	48.13	63.76	78.97	86.52	90.38	93.59	97.57
DE	4.11	3.80	4.54	4.69	4.92	5.91	4.48
%CV	8.55	5.96	5.75	5.42	5.44	6.31	4.59

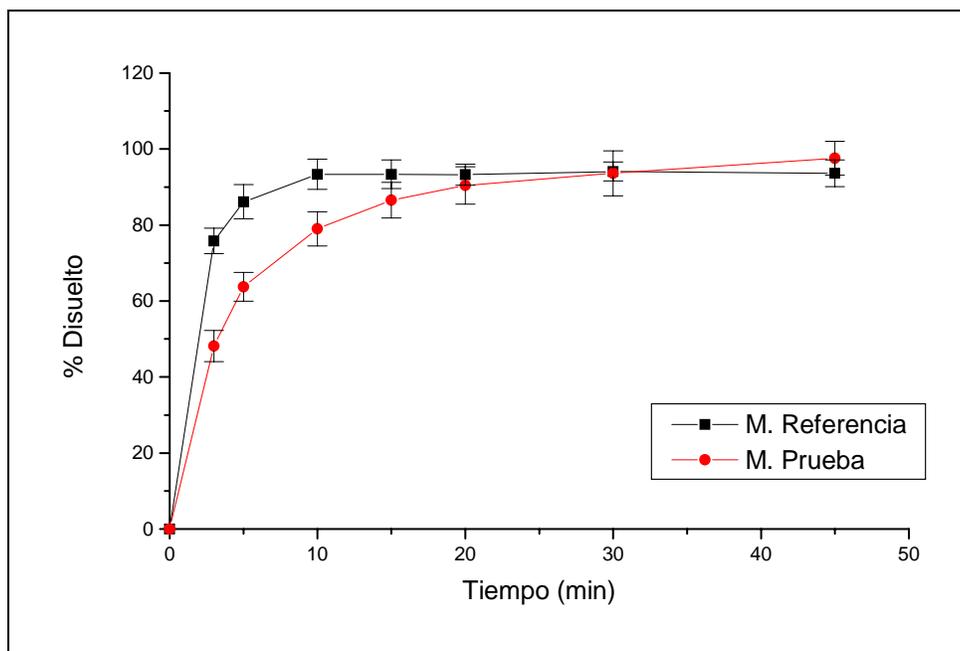


Fig. No. 14. Perfil de disolución en pH 4.5

5.4.3 Comparación de los perfiles de disolución en pH 6.8

Tabla No. 30. Promedio del porcentaje disuelto por cada tiempo de muestreo

Medicamento de Referencia

Tiempo (min)	3	5	10	15	20	30	45
Valor mín.	75.42	84.22	93.57	95.62	94.16	92.48	94.80
Valor máx.	92.14	95.05	101.75	113.39	102.94	102.63	102.31
Promedio	82.14	91.51	98.03	100.41	99.64	99.06	99.01
DE	4.20	3.02	2.55	4.99	2.52	3.05	2.46
%CV	5.11	3.30	2.60	4.97	2.53	3.08	2.49

Medicamento de Prueba

Tiempo (min)	3	5	10	15	20	30	45
Valor mín.	41.38	60.72	70.38	79.70	87.26	90.45	91.90
Valor máx.	57.81	74.50	87.01	94.62	98.38	106.25	105.33
Promedio	50.43	66.63	81.43	89.86	94.02	97.31	98.49
DE	5.21	4.36	5.70	5.19	3.40	4.32	4.09
%CV	10.32	6.55	7.00	5.78	3.62	4.44	4.16

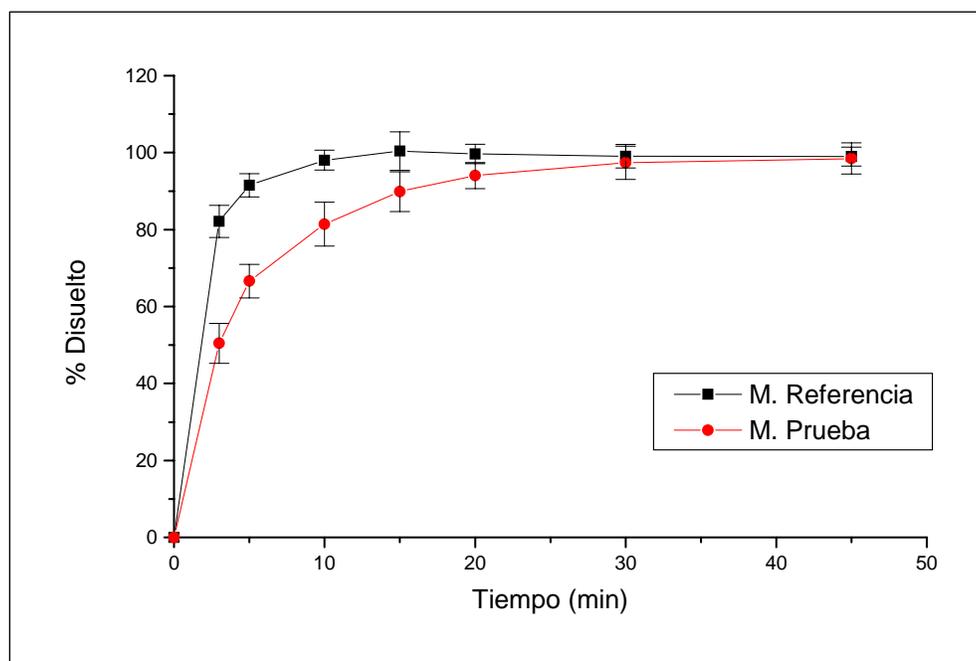


Fig. No. 15. Perfil de disolución en pH 6.8

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

6.1 Valoración y Uniformidad de Dosis.

Tanto el medicamento de referencia como aquél de prueba cumplen con los criterios de aceptación en la valoración y uniformidad de dosis, por lo tanto, ambos medicamentos contienen la cantidad de paracetamol indicado en el marbete y es uniforme en cada una de sus tabletas.

6.2 Validación del Método Analítico para cuantificar paracetamol en tres soluciones con distinto pH.

6.2.1 Parámetros de Validación del Sistema

6.2.1.1 Linealidad del Sistema

El sistema muestra comportamiento lineal en los tres medios de disolución, ya que el rango de concentración 3 a 11 $\mu\text{g/mL}$, el cual, se utilizó como intervalo de trabajo tiene un coeficiente de regresión "r" mayor a 0.99 y error relativo debido a la regresión ERR menor al 2%.

6.2.1.2 Precisión del Sistema

En los cinco niveles de concentración para la curva de calibración, el factor de respuesta tiene un coeficiente de variación CV menor al 2%, entonces el sistema es capaz de obtener valores precisos.

6.2.2 Parámetros de Validación del Método

6.2.2.1 Efecto del filtro

En ninguno de los tres medios de disolución utilizados es mayor al 2% la Desviación Estándar Absoluta DEA de la muestra directa y aquella que es filtrada, por lo tanto, no hay influencia o efecto del filtro.

La utilización de filtro es necesaria en la prueba de perfil de disolución para eliminar la posible interferencia de los excipientes, en éste caso no existe mayor problema al tomar muestra con filtro, puesto que ni el nivel bajo ni el nivel alto (puntos extremos de la curva de calibración) muestran diferencia significativa filtrando o no la muestra.

6.2.2.2 Estabilidad de la muestra

La muestra es estable en refrigeración un periodo de 24 horas, la desviación estándar absoluta no es mayor al 3% en los dos niveles de concentración. Se tiene la certeza de que la lectura de las muestras en cualquiera de los tres medios de disolución no mostrará mayor cambio almacenándolas a 4° C un periodo de tiempo que abarca 24 horas después de haber realizado el perfil de disolución.

6.2.2.3 Selectividad

El Método Analítico es selectivo para la detección de paracetamol a una longitud de onda de 243 nm en los tres medios de disolución, por lo tanto, no existe problema al realizar el análisis en cada una de las pruebas de ésta validación.

6.2.2.4 Linealidad del Método

La linealidad del método se considera aceptable ya que el resultado del coeficiente de regresión "r" es mayor a 0.99 y el error debido a la regresión lineal es menor al 3% en el rango de concentración propuesto.

La linealidad es aceptable tanto para el medicamento de referencia como para el de prueba y en los tres medios de disolución.

6.2.2.5 Exactitud del Método

El método es capaz de dar resultados exactos, en los tres medios de disolución ambos medicamentos arrojan resultados que no varían más del 3% con respecto a la concentración nominal en los cinco niveles de concentración utilizados.

6.2.2.4 Precisión del Método

El resultado de éste parámetro es aceptable y satisfactorio ya que incluye repetibilidad y reproducibilidad entre días, no hay mayor problema con la obtención de resultados precisos, el CV Global es menor al 3% tanto para el medicamento de referencia como para el de prueba y en los medios de disolución utilizados en la validación del método.

6.3 Perfil de Disolución

En los tres medios de disolución, se puede observar que los perfiles de disolución, tanto del medicamento de referencia como del medicamento de prueba son similares, se disuelve más del 85% en menos de 15 minutos, de acuerdo a los requerimientos de la Guía de la FDA no es necesaria la comparación de perfiles de disolución con la prueba f_2 . En menos de 30 minutos se disuelve más del 85% de paracetamol, por lo tanto, se consideran de disolución *in vitro* rápida.

La COFEPRIS recomienda la prueba tipo B para que el medicamento de prueba pueda obtener la etiqueta GI, si bien, no recomienda estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia, con éste trabajo se puede corroborar que el medicamento genérico conteniendo paracetamol es un candidato potencial de la bioexención, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica son candidatos a la bioexención aquellos medicamentos que contengan fármacos clase I, sin embargo, paracetamol perteneciente a la clase III muestra resultados favorables en los tres pH's, que ponen de manifiesto que sus características de alta solubilidad, baja permeabilidad y disolución rápida gobiernan la velocidad y extensión de absorción.

7. CONCLUSIONES.

- ✓ Los medicamentos Tylenol y Temporal contienen la cantidad de paracetamol indicado en el marbete, siendo uniforme en cada unidad.
- ✓ El Método Analítico para cuantificar paracetamol es lineal, preciso y exacto en los tres medios de disolución evaluados.
- ✓ El medicamento de referencia (Tylenol) y el medicamento de prueba (Temporal) poseen un perfil de disolución similar, se disuelve más del 85% de paracetamol en menos de 30 min, por lo tanto, se consideran de disolución rápida. Inclusive, como se disuelven mas del 85% antes de los 15 min no es necesario aplicar el factor de similitud f_2 y se consideran de disolución muy rápida.
- ✓ Con lo anterior se puede concluir que los medicamentos que contienen como único principio activo paracetamol y que muestran disolución *in vitro* rápida en los tres medios de disolución con distinto pH son candidatos potenciales para exentar los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia *in vivo*.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Aïache, J.M., Devissaguet, J. Ph., Guyot-Hermann, A.M. Biofarmacia. Editorial El Manual Moderno. 2a. ed. México. 1983. pp.191-216, 331-332.
2. Carretero Ortega, Jorge. 2003. Disolución de medicamentos genéricos intercambiables: Indometacina y Paracetamol. Tesis Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. pp 92.
3. Clarke's. Isolation and Identification of drugs. Second Edition. The Pharmaceutical Press. London. 1986. pp. 849-850.
4. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM. México. Versión electrónica. 2004
5. Doménech Berrozpe, José. Biofarmacia y Farmacocinética. Editorial Síntesis. Vol. II. Biofarmacia. España. pp. 19-22, 44, 59, 245-248.
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª. Ed. Secretaría de Salud. México. 2000. pp. 1526-1527.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª. Ed. Secretaría de Salud. México. 2004. pp. 396-400.
8. FDA, Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes [Formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata: aumentos en proporción y cambios posteriores a la aprobación]. 1995.
9. FDA, Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms based on a Biopharmaceutics Classification System, 2000.
10. Genéricos y bioequivalencia: balance y perspectiva en América Latina. Acción Internacional para la Salud. Brasil. Nov. 2004. pp. 1-12.

11. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª. Ed. Vol. I. Mc Graw-Hill Interamericana. pp. 677-679.
12. Hanson, William A. Handbook of Dissolution Testing. Pharmaceutical Technology. United States of America. 1982. pp. 2, 76-83
13. Kasim N., Whitehouse M., Ramachandran C., et al. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Molecular Pharmaceutics*. VOL. 1 No. 1 (2004) 85-96.
14. Linderberg M., Koop S., Dressman J B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the Biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58 (2004) 265-278.
15. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Working document QAS/04.093/Rev.4. World Health Organization (2005) 1-39.
16. 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.
17. Página electrónica de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). <http://www.cofepris.gob.mx>. Fecha de consulta: Mayo 2007.
18. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. Working document QAS/04.109/Rev.1. World Health Organization (2005) 1-45.