



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO COMPARATIVO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE
PRODUCTOS QUE CONTIENEN PARACETAMOL COMO ÚNICO
PRINCIPIO ACTIVO DE ACUERDO AL SISTEMA DE
CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO**

T E S I S

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

P R E S E N T A

JOSÉ EUSTACIO OSORIO BAUTISTA



MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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:	Profesor: Alfredo Garzón Serra
VOCAL:	Profesor: Helgi Helen Jung Cook
SECRETARIO:	Profesor: Sofía Margarita Rodríguez Alvarado
1er. SUPLENTE:	Profesor: Lauro Misael del Rivero Ramírez
2do. SUPLENTE:	Profesor: Juan Manuel Rodríguez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorios 112-113, Departamento de Farmacia, Conjunto E, Facultad de
Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

ASESOR DEL TEMA: _____

Dra. Helgi Helen Jung Cook

SUPERVISOR TÉCNICO: _____

M. en C. María de Lourdes Mayet Cruz

SUSTENTANTE: _____

José Eustacio Osorio Bautista

Dedicatorias

Dios

Gracias a Ti por darme la vida, por siempre estar conmigo, gracias por permitirme llegar hasta donde ahora estoy, por darme la oportunidad de enorgullecer a mis padres y hermanos, por haber estado en los momentos más difíciles de mi vida. Gracias a ti por ser el núcleo de mi familia y por ser la fuerza que nos mantiene unidos. Gracias Dios por tu presencia en cada aspecto de mi vida. Esto es por ti y para ti.

Mamá, Papá, este trabajo lo hice como deber y como una forma de agradecer lo mucho que ustedes han hecho por mí y por lo mucho que arriesgaron, ustedes también se han esforzado bastante en darme las herramientas necesarias para hacer de mí un hombre de bien. En el pasado ustedes procuraron darme un futuro, en este presente solo pretendo darles un motivo de alegría y de orgullo. A ustedes les dedico este trabajo, los amo.

A mis hermanos, Abisaí y Jessica los quiero mucho, espero ver que ustedes alcancen sus sueños muy pronto, a pesar de todo lo que tengan enfrente, no dejen de luchar, sigan adelante. Gracias por su compañía a lo largo de toda mi vida.

A mí muy querido Veracruz y sus rancherías Ahuatitla y Ahuimol.

AGRADECIMIENTOS

A la preparatoria No. 5, a la gran Facultad de Química, a la gloriosa Universidad Nacional Autónoma de México. Estaré inmensamente agradecido.

A la Dra. Helgi por su enorme paciencia y por llevar a término este tan importante trabajo, por sus consejos, por su asesoría, por la oportunidad que me dio de presentar una tesis en el área que más me gusta. Ha sido un placer el conocerla y haber sido su alumno.

A la maestra Lourdes Mayet por haber sido mi asesora técnica y mi primera instructora en el equipo de los laboratorios.

A la maestra Margarita Rodríguez por el tiempo que me dedicó para aclarar mis dudas y corregir mis errores experimentales, por haberme ayudado a corregir este trabajo y por haber participado de las locuras de todos los muchachones del laboratorio.

Al profesor Alfredo Garzón por haber invertido tiempo para revisar y corregir este trabajo.

A la Dra. Inés Fuentes y al profesor Roberto Carlos por sus consejos que en algún momento yo les demandé.

A la Dra. Isabel Laurents por el material proporcionado para la realización de unas pruebas y por la paciencia que me tuvo como su alumno, gracias, ha sido un gusto el conocerla.

A mis amigos del primer semestre, aquellos chicos y chicas con los cuales compartí varios de mis semestres en esta Facultad, Gerardo Ríos, Ricardo, al joven IQ, Lamberto, Ania, Zaine, Regina, Mónica, Mariana, Meche, Sarita, Goretti, Oscar,

Rodolfo, Erick, Roberto, David, Rachel, Luz y aquellos que omití también, muchas gracias.

A la familia Vega Ángeles por haberme alojado y aguantado en mi época de estudiante, ustedes también me enseñaron mucho.

A mis tan queridos tíos y primos que siempre tuvieron una palabra de apoyo, por cada momento agradable y por todas las experiencias compartidas, sin ustedes parte de mi esencia no existiría.

A todos aquellos compañeros y amigos que encontré al final de mi carrera, a los de la selección campeona QFB, a la tan entusiasta porra que nos apoyo, al Real Mandril, a los amigos del Miss, al atlético Mezcal, al gran piojo (Luis Bravo), a Carla Yoneli, a Iraís Vázquez. Muchas gracias por su amistad.

A mi poca amiga casi cuata, Gris, gracias por las hamburguesas quemadas y tu grata compañía, no cambies por favor, sino quien me hará reír.

A los chicos 11213, a Erandi por sus sabios consejos en el HPLC, a Sofía por las fotos memorables, Ileana, Hernán, Liliana, José Luis (por haberme enseñado a usar la cuchara), Maggy, Saúl, Joel, Luis, Daniel, Cesar, Norma, Enriqueta, Memo, Paola, Marisol, Jessica, Giselle, en fin, a todos los chicos del 112 – 113 con los cuales creo haber entablado una buena amistad, con quienes se impusieron los viernes culturales, y las comidas que de vez en cuando organizábamos, muchas gracias, sin ustedes el laboratorio no sería igual y este trabajo estaría incompleto, no encontraré chicos como ustedes que me hagan reír tanto.

A ti Gemma por estar presente en esta última etapa de mi carrera, sin tus regaños, consejos y sin tu compañía no habría alcanzado esta tan importante meta, gracias por seguir a mi lado, de verdad que tu sola presencia ha hecho una gran diferencia en mi vida.

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. OBJETIVOS.....	6
4. MARCO TEÓRICO	
4. 1 Disolución.....	8
4. 2 Prueba de disolución.....	8
4. 3 Perfil de disolución.....	9
4. 3. 1 Estudio de perfiles de disolución a través del modelo independiente.....	9
4. 3. 2 Estudio de perfiles de disolución a través del modelo dependiente.....	10
4. 4 Medicamentos Genéricos Intercambiables (GI).....	11
4. 4. 1 Criterio de Intercambiabilidad en México.....	12
4. 5 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS).....	13
4. 6 Biodisponibilidad y bioequivalencia.....	14
4. 6. 1 Correlación <i>in vivo</i> – <i>in vitro</i>	15
4. 7 Bioexención.....	16
4. 7. 1 Regulación internacional.....	17
4. 8 Paracetamol	
4. 8. 1 Aspectos generales.....	18
4. 8. 2 Propiedades químicas.....	19
4. 8. 3 Farmacocinética/farmacodinamia.....	19
4. 8. 4 Efectos adversos.....	20
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL	
5. 1 Productos en estudio.....	22
5. 2 Reactivos, materiales, equipos y soluciones	
5. 2. 1 Reactivos.....	22
5. 2. 2 Materiales.....	23
5. 2. 3 Equipos.....	23
5. 2. 4 Preparación de soluciones.....	24
5. 3 Pruebas de control de calidad	
5. 3. 1 Valoración.....	25
5. 3. 2 Ensayo de identidad.....	26
5. 3. 3 Uniformidad de dosis.....	26
5. 3. 4 Prueba de disolución.....	27
5. 4 Validación del método analítico para la cuantificación de paracetamol a 3 diferentes valores de pH	
5. 4. 1 Validación del sistema	
5. 4. 1. 1 Linealidad.....	28
5. 4. 1. 2 Precisión.....	29
5. 4. 1. 3 Influencia del filtro.....	29
5. 4. 1. 4 Estabilidad.....	30
5. 4. 2 Validación del método	
5. 4. 2. 1 Linealidad.....	30
5. 4. 2. 2 Exactitud.....	31
5. 4. 2. 3 Precisión	
a. Repetibilidad.....	31

b. Reproducibilidad.....	32
5. 4. 2. 4 Selectividad.....	32
5. 5 Evaluación de los perfiles de disolución.....	32
5. 5. 1 Desgasificación del medio de disolución.....	33
5. 5. 2 Curva patrón.....	33
5. 5. 3 Perfil de disolución.....	33
5. 5. 4 Cálculos.....	34
5. 6 Determinación de la cinética de disolución.....	36
5. 6. 1 Criterio de información de Akaike.....	36
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
6. 1 Control de calidad	
6. 1. 1 Valoración.....	38
6. 1. 2 Identidad.....	38
6. 1. 3 Uniformidad de dosis.....	38
6. 1. 4 Prueba de disolución.....	39
6. 2 Validación del método analítico para la cuantificación de paracetamol en condiciones a 3 diferentes valores de pH	
6. 2. 1 Validación del sistema	
6. 2. 1. 1 Linealidad.....	40
6. 2. 1. 2 Precisión.....	41
6. 2. 1. 3 Influencia del filtro.....	42
6. 2. 1. 4 Estabilidad.....	42
6. 2. 2 Validación del método analítico	
6. 2. 2. 1 Linealidad.....	42
6. 2. 2. 2 Exactitud y precisión.....	45
6. 2. 2. 3 Reproducibilidad.....	47
6. 2. 2. 4 Selectividad.....	48
6. 3 Estudio de perfiles de disolución.....	50
6. 3. 1 Factor de similitud.....	56
6. 3. 2 Cinética de disolución.....	56
7. CONCLUSIONES.....	62
8. BIBLIOGRAFÍA.....	64
9. ANEXOS	
Anexo A. Control de calidad.....	69
Anexo B. Validación del método analítico.....	72
Anexo C. Perfiles de disolución.....	87
Anexo D. Factor de similitud.....	93

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Correlación <i>in vivo/in vitro</i> de acuerdo al SCB.....	16
Tabla 2. Elaboración de la curva patrón.....	28
Tabla 3. Elaboración de la curva patrón para la validación del método.....	31
Tabla 4. Condiciones de trabajo para la realización de los perfiles de disolución.....	32
Tabla 5. Porcentaje de paracetamol en cada medicamento.....	38
Tabla 6. Tiempos de retención de los productos bajo estudio y de la solución de referencia.....	38
Tabla 7. Resultados de la prueba de uniformidad de dosis.....	39
Tabla 8. Porcentaje de paracetamol disuelto de los productos bajo estudio, empleando el método farmacopéico.....	39
Tabla 9. Linealidad del sistema para la cuantificación de paracetamol en los 3 medios de disolución.....	40
Tabla 10. Precisión del sistema para la cuantificación de paracetamol en los diferentes medios de disolución.....	41
Tabla 11. Influencia del filtro en cada medio de disolución.....	42
Tabla 12. Estabilidad del paracetamol en los 3 medios de disolución.....	42
Tabla 13. Linealidad del método analítico para cuantificar los productos bajo estudio en los medios de disolución: HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	43
Tabla 14. Parámetros de exactitud y precisión del método para la cuantificación de los productos en los medios de disolución: HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	46
Tabla 15. Reproducibilidad del método para la cuantificación de los productos bajo estudio en los medios de disolución: HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	47
Tabla 16. Comparación estadística de las pendientes de las curvas patrón en solución de HCl 0.1 N.....	50
Tabla 17. Comparación estadística de las pendientes de las curvas patrón en solución amortiguadora de acetatos.....	50
Tabla 18. Comparación estadística de las pendientes de las curvas patrón en solución amortiguadora de fosfatos.....	50
Tabla 19. Porcentaje disuelto promedio de los productos bajo estudio empleando HCl 0.1 N como medio de disolución.....	51
Tabla 20. Porcentaje disuelto promedio de los productos bajo estudio empleando solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 como medio de disolución.....	52
Tabla 21. Porcentaje disuelto promedio de los productos bajo estudio empleando solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 como medios de disolución.....	53
Tabla 22. Factor de similitud entre TYL y los productos de prueba.....	56
Tabla 23. Modelado de la cinética de disolución de acuerdo al criterio de Akaike.....	57
Tabla 24. Criterio de F de Snedecor.....	57
Tabla 25. Resultados de la prueba de identidad.....	69
Tabla 26. Valoración de los productos bajo estudio conteniendo 500 mg de paracetamol.....	69
Tabla 27. Datos de uniformidad de dosis de TYL y M500.....	69

Tabla 28. Datos de uniformidad de dosis de XLD Y BRU.....	70
Tabla 29. Porcentaje disuelto de TYL empleando el método farmacopéico.....	70
Tabla 30. Porcentaje disuelto de M500 empleando el método farmacopéico.....	70
Tabla 31. Porcentaje disuelto de XLD empleando el método farmacopéico.....	71
Tabla 32. Porcentaje disuelto de BRU empleando el método farmacopéico.....	71
Tabla 33. Factor de respuesta del sistema en los 3 medios de disolución.....	72
Tabla 34. Influencia del filtro en el análisis de paracetamol en los 3 medios de disolución.....	72
Tabla 35. Linealidad del método para cuantificar TYL en solución de HCl 0.1 N día 1.....	73
Tabla 36. Linealidad del método para cuantificar TYL en solución de HCl 0.1 N día 2.....	73
Tabla 37. Linealidad del método para cuantificar TYL en SA de acetatos día 1.....	73
Tabla 38. Linealidad del método para cuantificar TYL en SA de acetatos día 2.....	74
Tabla 39. Linealidad del método para cuantificar TYL en SA de fosfatos día 1.....	74
Tabla 40. Linealidad del método para cuantificar TYL en SA de fosfatos día 2.....	74
Tabla 41. Linealidad del método para cuantificar M500 en solución de HCl 0.1 día 1.....	75
Tabla 42. Linealidad del método para cuantificar M500 en solución de HCl 0.1 día 2.....	75
Tabla 43. Linealidad del método para cuantificar M500 en SA de acetatos día 1.....	75
Tabla 44. Linealidad del método para cuantificar M500 en SA de acetatos día 2.....	76
Tabla 45. Linealidad del método para cuantificar M500 en SA de fosfatos día 1.....	76
Tabla 46. Linealidad del método para cuantificar M500 en SA de fosfatos día 2.....	76
Tabla 47. Linealidad del método para cuantificar XLD en solución de HCl 0.1 N día 1.....	77
Tabla 48. Linealidad del método para cuantificar XLD en solución de HCl 0.1 N día 2.....	77
Tabla 49. Linealidad del método para cuantificar XLD en SA de acetatos día 1.....	77
Tabla 50. Linealidad del método para cuantificar XLD en SA de acetatos día 2.....	78
Tabla 51. Linealidad del método para cuantificar XLD en SA de fosfatos día 1.....	78
Tabla 52. Linealidad del método para cuantificar XLD en SA de fosfatos día 2.....	78
Tabla 53. Linealidad del método para cuantificar BRU en solución de HCl 0.1 N día 1.....	79
Tabla 54. Linealidad del método para cuantificar BRU en solución de HCl 0.1 N día 2.....	79
Tabla 55. Linealidad del método para cuantificar BRU en SA de acetatos día 1.....	79
Tabla 56. Linealidad del método para cuantificar BRU en SA de acetatos día 2.....	80
Tabla 57. Linealidad del método para cuantificar BRU en SA de fosfatos día 1.....	80
Tabla 58. Linealidad del método para cuantificar BRU en SA de fosfatos día 2.....	80
Tabla 59. Precisión y exactitud del método para cuantificar TYL en solución de HCl 0.1 N.....	81
Tabla 60. Precisión y exactitud del método para cuantificar TYL en SA de acetatos.....	81
Tabla 61. Precisión y exactitud del método para cuantificar TYL en SA de fosfatos.....	82
Tabla 62. Precisión y exactitud del método para cuantificar M500 en solución de HCl 0.1 N.....	82
Tabla 63. Precisión y exactitud del método para cuantificar M500 en SA de acetatos.....	83

Tabla 64. Precisión y exactitud del método para cuantificar M500 en SA de fosfatos.....	83
Tabla 65. Precisión y exactitud del método para cuantificar XLD en solución de HCl 0.1 N.....	84
Tabla 66. Precisión y exactitud del método para cuantificar XLD en SA de acetatos.....	84
Tabla 67. Precisión y exactitud del método para cuantificar XLD en SA de fosfatos.....	85
Tabla 68. Precisión y exactitud del método para cuantificar BRU en solución de HCl 0.1 N.....	85
Tabla 69. Precisión y exactitud del método para cuantificar BRU en SA de acetatos.....	86
Tabla 70. Precisión y exactitud del método para cuantificar BRU en SA de fosfatos.....	86
Tabla 71. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de TYL en solución de HCl 0.1 N.....	87
Tabla 72. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de TYL en SA de acetatos.....	87
Tabla 73. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis de TYL en SA de fosfatos.....	88
Tabla 74. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis de M500 en solución de HCl 0.1 N.....	88
Tabla 75. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis de M500 en SA de acetatos.....	89
Tabla 76. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis de M500 en SA de fosfatos.....	89
Tabla 77. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de XLD en solución de HCl 0.1 N.....	90
Tabla 78. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de XLD en SA de acetatos.....	90
Tabla 79. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de XLD en SA de fosfatos.....	91
Tabla 80. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de BRU en solución de HCl 0.1 N.....	91
Tabla 81. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de BRU en SA de acetatos.....	92
Tabla 82. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de BRU en SA de fosfatos.....	92
Tabla 83. Cálculo de f_2 entre TYL y XLD a t_{45} en solución de HCl 0.1 N.....	93
Tabla 84. Cálculo de f_2 entre TYL y XLD a t_{30} en SA de acetatos.....	93
Tabla 85. Cálculo de f_2 entre TYL y XLD a t_{60} en SA de fosfatos.....	93
Tabla 86. Cálculo de f_2 entre TYL y BRU a t_{45} en solución de HCl 0.1 N.....	94
Tabla 87. Cálculo de f_2 entre TYL y BRU a t_{20} en SA de acetatos.....	94
Tabla 88. Cálculo de f_2 entre TYL y BRU a t_{30} en SA de fosfatos.....	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Linealidad del sistema. Valores promedio en los 3 medios de disolución.....	41
Figura 2. Linealidad del método en HCl.....	44
Figura 3. Linealidad del método en solución amortiguadora de acetatos.....	44
Figura 4. Linealidad del método en solución amortiguadora de fosfatos.....	45
Figura 5. Barrido espectrofotométrico a pH 1.2.....	48
Figura 6. Barrido espectrofotométrico a pH 4.5.....	49
Figura 7. Barrido espectrofotométrico a pH 6.8.....	49
Figura 8. Perfiles de disolución en HCl 0.1 N.....	51
Figura 9. Perfiles de disolución en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	52
Figura 10. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	53
Figura 11. Perfiles de disolución de TYL en los medios bajo estudio.....	54
Figura 12. Perfiles de disolución de M500 en los medios bajo estudio.....	54
Figura 13. Perfiles de disolución de XLD en los medios bajo estudio.....	55
Figura 14. Perfiles de disolución de BRU en los medios bajo estudio.....	55
Figura 15. Cinética de Weibull para XLD en solución de HCl 0.1 N.....	58
Figura 16. Cinética de Weibull para BRU en solución de HCl 0.1 N.....	58
Figura 17. Cinética de primer orden para XLD en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	58
Figura 18. Cinética de primer orden para BRU en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	59
Figura 19. Cinética de Weibull para XLD en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	59
Figura 20. Cinética de Weibull para BRU en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	59

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
USP	United States Pharmacopeia
FDA	Food and Drug Administration
NOM	Norma Oficial Mexicana
WHO	World Health Organization
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
CIVIV	Correlación <i>In vitro</i> – <i>In vivo</i>
BD	Biodisponibilidad
BE	Bioequivalencia
EMA	European Medicines Agency
L	Litro
mL	Mililitro
μL	Microlitro
g	Gramo
mg	Miligramo
μg	Microgramo
nm	Nanómetros
h	Hora
min	Minutos
rpm	Revoluciones por minuto

1.

RESUMEN

Se realizaron los perfiles de disolución de 4 productos comerciales conteniendo Paracetamol como único principio activo. Para el estudio se utilizaron los 3 medios de disolución, establecidos en el catálogo de medicamentos genéricos: HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8. Se empleó el aparato 2 (paletas) a 50 rpm y con un volumen de medio de 900 mL. Se encontró que el medicamento de referencia presenta una muy rápida disolución en los 3 medios, disolviéndose más del 85 % en los primeros 15 minutos, 2 de los productos no cumplieron con el criterio del factor de similitud (f_2), lo que indica que la intercambiabilidad debe establecerse a través de estudios de biodisponibilidad *in vivo*. El producto M500 cumplió con la prueba de intercambiabilidad B (2), estipulada por la COFEPRIS, por lo que éste producto puede ser incorporado al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

2.

INTRODUCCIÓN

Existe un extenso debate para la aprobación de la sustitución de los medicamentos originales (patente) por productos más económicos pero que sean capaces de garantizar su confiabilidad. Para ello se requiere que, además de llevar a cabo las pruebas de control de calidad, se efectúe también la prueba de intercambiabilidad.

En el año de 1998, se desarrolló el Programa Nacional de Medicamentos Genéricos Intercambiables por parte de la Secretaría de Salud, que permitiera la intercambiabilidad de los productos genéricos y el innovador. Una ventaja de esta disposición es proveer a las instituciones de una amplia cobertura de medicamentos genéricos intercambiables a un precio accesible. ^[14] Una de las expectativas de este programa fue el poder eliminar del mercado todos aquellos medicamentos no bioequivalentes en el año 2010. ^[1]

Cada año, la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS publica el listado de especialidades farmacéuticas susceptibles de ser incorporadas al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables. En ese documento se señalan las pruebas que deben llevarse a cabo para demostrar la intercambiabilidad, además, se indica el producto de referencia designado. ^[2]

Para el presente trabajo se seleccionó el Paracetamol, el cual es un fármaco ampliamente utilizado en el país, que se encuentra en el catálogo de genéricos intercambiables y la prueba requerida para determinar su intercambiabilidad es la prueba B (2): Perfil de disolución a tres valores de pH.

3.

OBJETIVOS

3. 1 Objetivo general

- Evaluar los perfiles de disolución de 3 productos que contienen Paracetamol como único principio activo así como del producto innovador (Tylenol).

3. 2 Objetivos particulares

- a) Desarrollar y validar el método analítico para la cuantificación de Paracetamol en cada uno de los medios de disolución.
- b) Evaluar la calidad de cada producto en estudio de acuerdo a la FEUM 9ª Edición.
- c) Evaluar la cinética de disolución de los medicamentos.
- d) Establecer el cumplimiento de las pruebas de intercambiabilidad de cada producto.

4.

MARCO TEÓRICO

4. 1 Disolución

La disolución es un proceso fisicoquímico el cual está constituido por dos fases, un soluto y un disolvente, en donde el soluto se distribuye homogéneamente en un disolvente para originar una solución. ^{[3] [4]}

En el periodo comprendido entre 1897 – 1960, se sentaron las bases de la disolución, y fue en 1904 cuando la disolución se describe como un modelo de difusión controlada, en donde, el primer paso es el desprendimiento de la molécula de la superficie del sólido para posteriormente difundir a través de la capa de difusión adyacente a la superficie del sólido, lo que deriva a la ecuación de Nernst-Brunner, la cual establece que la velocidad de disolución está relacionada con el área superficial total del sólido (A), el coeficiente de difusión (D), el grosor de la capa de difusión (h), el volumen del medio de disolución (V), la solubilidad del compuesto (C_s) y la concentración al tiempo t (C): ^{[5] [6]}

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{Vh} (C_s - C)$$

A pesar de los avances hasta entonces mostrados, en el área farmacéutica, el concepto de disolución no fue utilizado hasta el año 1950, donde se reconoció que la disponibilidad *in vivo* de una molécula dependía no sólo de la desintegración de la tableta, sino también del proceso de disolución.

En los años siguientes, se determinó la importancia de la disolución sobre la biodisponibilidad del fármaco y con ello en el año de 1971 la USP y la FDA enfatizan la necesidad de incluir en las farmacopeas la prueba de disolución para tabletas y cápsulas, como parámetro de control de calidad. ^[6]

4. 2 Prueba de disolución

La prueba de disolución, se refiere a la prueba puntual farmacopéica diseñada para el control de calidad de un producto, en donde la toma de muestra se hace a un solo tiempo. ^[7]

4. 3 Perfil de disolución

El perfil de disolución es una prueba que permite cuantificar la cantidad disuelta de un fármaco a diferentes tiempos utilizando una metodología validada y bajo condiciones controladas. Esta prueba sirve como base para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos y similares, siempre que exista una correlación *in vitro-in vivo*.^[7]

Los perfiles de disolución se consideran similares en virtud de la similitud global del perfil de disolución y, también, en la similitud existente en cada punto de muestreo. La comparación puede realizarse utilizando el método de modelo independiente o el modelo dependiente.^[8]

4. 3. 1 Estudio de perfiles de disolución a través del modelo independiente^[8]

El enfoque del modelo independiente utiliza el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual entre dos curvas a cada tiempo de muestreo y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \times 100$$

Donde n es el número de puntos de muestreo, R_t es el valor de disolución del lote de referencia al tiempo t , y T_t es el valor de disolución del lote de prueba al tiempo t .

El factor de similitud (f_2) es el recíproco logarítmico de la raíz cuadrada de la suma del error cuadrado y es una medida de la similitud del porcentaje disuelto entre dos curvas:

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

Para realizar la comparación, se requiere:

- 1) Determinar el perfil de disolución de los dos productos, el de referencia y el de prueba, 12 unidades de cada uno.

- 2) Utilizar los valores promedio de ambas curvas a cada intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) utilizando las ecuaciones anteriores.
- 3) Para que las curvas se consideren similares, los valores para f_1 deben estar cercanos a 0 (0 – 15), mientras que para f_2 , los valores deben estar cercanos a 100 (50 – 100).

4. 3. 2 Estudio de perfiles de disolución a través del modelo dependiente^[8]

Se han descrito diferentes modelos matemáticos para ajustar los perfiles de disolución. La aplicación de estos modelos permite comparar los perfiles de disolución siguiendo los procedimientos sugeridos:

- 1) Seleccionar el modelo apropiado de acuerdo al estándar y lotes aprobados. Se recomienda utilizar un modelo que no posea más de dos parámetros (por ejemplo, lineal, cuadrático, logístico, Probit o Weibull)
- 2) Usar los datos generados por cada unidad y ajustarlos al modelo conveniente.
- 3) Fijar la región de similitud con base en la variación de los parámetros del modelo ajustado para las unidades de prueba de los lotes aprobados (por ejemplo, capsulas o comprimidos).
- 4) Determinar la distancia estadística multivariada en los parámetros del modelo entre el lote de prueba y el de referencia.
- 5) Estimar el intervalo de confianza al 90 % de la diferencia real entre los dos lotes.
- 6) Comparar los límites de la región de confianza con la región de similitud. Si la región de confianza se halla dentro de los límites de la región de similitud, se considera que el perfil de disolución del lote de prueba es similar al lote de referencia.

4. 4 Medicamentos innovadores y genéricos

Un medicamento innovador se define como un producto farmacéutico que contiene una nueva molécula, que ha pasado por todas las fases del desarrollo, entre las que se incluye síntesis química, desarrollo preclínico, farmacéutico y clínico.

Con el objeto de proteger la invención, la patente se solicita tempranamente durante su desarrollo. Ésta facilita la exclusividad de comercialización de la sustancia durante al menos 20 años desde su descubrimiento. Dentro de la etapa de desarrollo clínico, se procede al estudio de sus características farmacocinéticas, su biodisponibilidad y la bioequivalencia entre distintas formulaciones, sus propiedades farmacodinámicas y se documenta su eficacia terapéutica y su seguridad. Tras su comercialización, se sumarán nuevos datos sobre su efectividad y efectos indeseables.

Durante el tiempo de vigencia de la patente, solamente el laboratorio que llevó a cabo la investigación de la nueva molécula, puede comercializar el producto. Al vencer la patente se abre la posibilidad de que otros laboratorios la produzcan. Dado que estos últimos no invirtieron en la investigación y desarrollo, el costo puede ser menor.

La OMS define al medicamento genérico como el medicamento que es registrado una vez vencida la patente del innovador y que demostró ser bioequivalente con aquel, es decir, que demostró tener los mismos efectos terapéuticos que el medicamento original que le sirve de referencia. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia que incluyen los específicos de biodisponibilidad. En otras palabras es exactamente igual al original. Nombre Genérico: La OMS define al nombre genérico de un medicamento o Denominación Común Internacional (DCI), como el verdadero nombre del fármaco haciendo referencia al nombre científico del principio activo con el que se lo reconoce internacionalmente.^{[9] [10]}

Antes de 1984, en los Estados Unidos de Norteamérica, los fabricantes de medicamentos genéricos eran obligados a cumplir con las mismas normas de seguridad y eficacia que sus contrapartes de patente con el propósito de obtener por parte de la FDA la aprobación de

venta en el mercado. Lo cual llevó a establecer una normatividad que permitiera la competencia de precios en el mercado de prescripción al mismo tiempo que respetara los derechos de propiedad intelectual perteneciente a los fabricantes de medicamentos de marca, quienes han invertido grandes sumas en investigación y desarrollo. La normatividad emitida en 1984, denominada the Drug Price Competition and Patent Restoration Act, o también conocida como la ley de Hatch–Waxman, abrevia el proceso de aprobación por parte de la FDA para los medicamentos genéricos.^[11]

4. 4. 1 Criterio de Intercambiabilidad en México

A la fecha, en México, se define al medicamento genérico intercambiable como aquel equivalente farmacéutico (misma molécula, misma forma farmacéutica, misma dosis) que cumple con las especificaciones farmacopéicas y además ha comprobado que los estudios de biodisponibilidad, perfiles de disolución u otros parámetros establecidos, son equivalentes al medicamento de referencia o producto innovador.^{[12] [13]}

Cada año, la Secretaria de Salud a través de la COFEPRIS publica el listado de especialidades farmacéuticas susceptibles de ser incorporadas al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.^[2] En ese documento se señalan las pruebas que deben llevarse a cabo para demostrar la intercambiabilidad, además, se indica el producto de referencia designado. De acuerdo con lo establecido por el Consejo de Salubridad General, los medicamentos deben cumplir con las pruebas estipuladas en el Programa de medicamentos genéricos y se deben llevar a cabo según lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998. Dichas pruebas son:^{[14] [15]}

Prueba A. En esta prueba los medicamentos no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, pero es necesario que cumplan con las pruebas de control de calidad y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Aplicable para soluciones orales, soluciones inyectables, tópicos no sistémicos, medicamentos para inhalación en solución acuosa, etc.

Prueba B. Se requiere cumplimiento de las BPM y pruebas de perfil de disolución. Aplicable para sólidos orales de liberación inmediata no incluidos en prueba C.

Prueba C. Además de cumplir con las BPM, es necesario realizar las pruebas de bioequivalencia. Medicamentos con margen terapéutico estrecho, con baja solubilidad, inestables, formas farmacéuticas de liberación modificada, tópicos para efecto sistémico, etc.

Incluyendo también las siguientes pruebas que son complementarias de acuerdo al Programa de Medicamentos Genéricos y que pueden establecerse en combinación con las anteriores:

- (1) Prueba especial. Ver “Acuerdos del Grupo de Expertos en Pruebas de Intercambiabilidad”
- (2) Prueba de perfiles de disolución a 3 valores de pH. Cumplimiento del criterio de f_2 independientemente de la cantidad disuelta.
- (3) Prueba de medición de tamaño de partícula.

4. 5 Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) ^{[16] [17] [18] [19]}

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, introducido por Amidon *et al* en el año de 1995, permite clasificar a una sustancia con base en su solubilidad acuosa y a su permeabilidad intestinal. Cada sustancia es clasificada en una de las 4 siguientes clases definidas: alta solubilidad / alta permeabilidad (Clase I), baja solubilidad / alta permeabilidad (Clase II), alta solubilidad / baja permeabilidad (Clase III) y baja solubilidad / baja permeabilidad (Clase IV).

El SCB toma en cuenta tres factores importantes que influyen la velocidad y el grado de absorción del fármaco de las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, las cuales son: solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución.

Una sustancia es considerada como de alta solubilidad cuando la dosis más alta del fármaco se disuelve en 250 mL de agua, volumen estimado a partir de los protocolos de

estudios de bioequivalencia que prescriben la administración del medicamento con dicho volumen de agua.

Por otro lado, la permeabilidad está directamente relacionada con el grado de absorción intestinal, al correlacionar la velocidad de transferencia de masa a través de la pared intestinal, por lo que una sustancia es considerada altamente permeable cuando el grado de absorción intestinal determinada es del 90% o más, de lo contrario se considera como de baja permeabilidad.

Por último, un medicamento de liberación inmediata es considerado como de rápida disolución cuando se ha disuelto el 85 % del medicamento en 30 minutos utilizando el aparato I a 100 rpm o el aparato II a 50 rpm en 900 mL o menos de cada medio de disolución estipulado por las normas internacionales. Si no se alcanza el 85 % disuelto, el medicamento es de baja disolución

El SCB, no sólo ha permitido establecer las bases para la exención de estudios de BE *in vivo* sino también en el descubrimiento y temprano desarrollo de nuevos fármacos. [20]

Actualmente, se establecen 4 pasos importantes en la absorción del fármaco: [18]

- 1) Liberación del fármaco de su forma farmacéutica.
- 2) Mantener el estado “disuelto” a través del TGI.
- 3) Permeabilidad de las moléculas del fármaco a través de la membrana GI hacia la circulación hepática.
- 4) Efecto de primer paso.

4. 6 Biodisponibilidad y Bioequivalencia [8] [18] [21]

La absorción desde la forma farmacéutica después de la administración oral, depende en gran manera de la liberación del principio activo desde el producto farmacéutico, la disolución del fármaco en condiciones fisiológicas y de la permeabilidad del tracto gastrointestinal. Estas condiciones son de gran importancia para establecer biodisponibilidad y bioequivalencia.

La biodisponibilidad se refiere a la velocidad y cantidad en la que el ingrediente activo o molécula terapéutica se absorbe desde la forma farmacéutica y está disponible en el sitio de acción. De acuerdo con lo anterior, debe hablarse de disponibilidad sistémica cuando la cantidad de fármaco administrada llega a la circulación general, para posteriormente ejercer su efecto terapéutico.

La bioequivalencia se refiere a la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y cantidad en el que un ingrediente activo perteneciente a un producto de prueba (equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica) tiene con respecto al medicamento de referencia. Se habla de productos bioequivalentes, cuando ambos productos, el de prueba y el de referencia, muestran la misma biodisponibilidad del principio activo tanto en cantidad como en velocidad después de la administración oral cuando son administrados en la misma dosis molar y bajo un estudio apropiado. Lo que implica que el producto de prueba tendrá la misma eficacia y seguridad que el medicamento de patente.

4. 6. 1 Correlación *in vitro/in vivo* (CIVIV) ^{[18] [21] [23]}

CIVIV es un modelo matemático que describe la relación existente entre una propiedad *in vitro* de la forma farmacéutica y su respuesta *in vivo*. Generalmente, la propiedad *in vitro* corresponde al grado o la velocidad de disolución del fármaco o su liberación, mientras que la respuesta *in vivo* corresponde a la concentración en plasma del activo o la cantidad de fármaco absorbido. Esta correlación puede ser utilizada para el desarrollo de nuevos medicamentos, sirviendo como sustituto para evaluar la biodisponibilidad *in vivo*, ya que permite reducir el número de estudios en humanos que se requiere para su elaboración, lo cual implica una reducción en costos de desarrollo.

Para poder establecer una correlación entre las pruebas *in vitro* con lo que puede esperarse en el organismo (*in vivo*), es necesario tomar en cuenta una serie de factores que permitan obtener resultados confiables, para ello, se requiere considerar las características del fármaco que se estudia de acuerdo con la clasificación a la cual

pertenezca, según el SCB. Sin embargo, para realizar los estudios pertinentes, debe tenerse mucho cuidado de elegir el medio de disolución más adecuado.

De acuerdo con el SCB, existen ciertas condiciones que deben cumplirse para que exista una CIVIV según sea la clasificación del medicamento de interés.

Tabla 1.ⁱ Correlación *in vivo/in vitro* de acuerdo al SCB

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Predicción
I	Alta	Alta	Si la velocidad de disolución es más lenta que la velocidad de vaciamiento gástrico, entonces habrá CIVIV, de otra forma no existirá correlación o estará limitada*
II	Baja	Alta	Si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i> , entonces existe CIVIV, a menos que la dosis sea muy alta
III	Alta	Baja	La CIVIV podrá estar o no limitada* por la velocidad de disolución debido a que la absorción (permeabilidad) es el paso limitante
IV	Baja	Baja	La CIVIV es nula o limitada*

*Una correlación limitada, significa que la velocidad de disolución, mientras no sea controlada, puede ser similar a la velocidad de absorción y la correlación dependerá de las velocidades relativas.

4. 7 Bioexención^{[18] [19] [23] [24]}

Los fundamentos del SCB, provienen del entendimiento de que la disolución del activo desde la forma farmacéutica depende considerablemente de su solubilidad y, por otro lado, la absorción desde el tracto gastrointestinal depende de las propiedades de permeabilidad del fármaco.

Tanto los fármacos de Clase I como los de Clase III se caracterizan por su alta solubilidad, para el primer caso, puede asegurarse que si su disolución es rápida bajo las condiciones de pH fisiológico, entonces es de esperarse que su comportamiento *in vivo* sea semejante al de una solución, en la cual, el principio activo ya está disponible para su transporte y su posterior absorción. Para los compuestos de Clase I, la permeabilidad a través de la membrana intestinal será el paso limitante en la absorción del fármaco. En tales circunstancias, la biodisponibilidad no será dependiente de las propiedades de liberación desde la formulación, sino de la permeabilidad *in vivo*.

Debido a que los fármacos de Clase III tienen una alta solubilidad y baja permeabilidad, es de esperarse que la permeabilidad sea el paso limitante en la absorción del fármaco. Esto

ⁱ Modificado de [22]

implica que la cinética de absorción desde el tracto gastrointestinal puede controlarse por las propiedades biofarmacéuticas y fisiológicas del activo, más aun que de la formulación, siempre y cuando los excipientes no afecten la permeabilidad del fármaco o el tiempo que éste permanece en el intestino.

La exención de estudios de BD/BE *in vivo* para los fármacos de clase III ha sido de gran controversia, ya que existen una serie de problemas relacionados con el tema, y una de las principales consideraciones que deben hacerse al respecto, es el efecto potencial de los excipientes de la formulación sobre la permeabilidad intestinal. Por ello es de suma importancia contar con evidencia documentada que avale la exención de estudios de BD/BE *in vivo*.

4. 7. 1 Regulación internacional

El enfoque esencial de otorgar la exención de estudios de BD/BE utilizando datos de disolución *in vitro* permite minimizar la cantidad de estudios *in vivo* a realizar, por lo que se han elaborado guías que indican qué tipo de medicamentos de liberación inmediata son aptos para ello. ^[25]

De acuerdo con la EMA y the Guideline on the Investigation of Bioequivalence, la bioexención es aplicable para aquellos medicamentos en los que: ^[26]

- La sustancia activa demuestra una alta solubilidad y un alto grado de absorción.
- Tienen muy rápida disolución *in vitro* (más del 85 % dentro de 15 minutos) tanto del producto de prueba como del de referencia.
- Poseen cualitativa y cuantitativamente los mismos excipientes que puedan afectar la biodisponibilidad; y otros componentes son cualitativamente iguales y cuantitativamente similares.

Si todos los requisitos se cumplen, los datos de disolución *in vitro* se consideran suficientes para asegurar la bioequivalencia, para ello, es necesario que el producto de prueba tenga perfiles de disolución “similares” que el medicamento de referencia.

De igual manera, la FDA a través de la Guía para la Industria emite requisitos más específicos, en los cuales la exención de estudios *in vivo* aplica si: ^[27]

- El principio activo es altamente soluble y altamente permeable.
- El producto farmacéutico se disuelve rápidamente, más del 85 % en 15 minutos, en los 3 medios de disolución recomendados.
- El fármaco no tiene un estrecho margen terapéutico.
- Se asegura la estabilidad de la molécula en el medio del tracto gastrointestinal (más del 95 % en 3 horas).
- Los excipientes deben estar “bien establecidos” y deben ser “no problemáticos”.

De acuerdo a lo anterior, los excipientes son considerados críticos cuando afectan significativamente:

- La disolución del activo de la forma farmacéutica, por ejemplo, tensoactivos.
- Permeabilidad a través de la membrana intestinal.
- Tiempo de tránsito gastrointestinal.
- Metabolismo del fármaco en la mucosa.

4. 8 Paracetamol

4. 8. 1 Aspectos generales.

También conocido como acetaminofén, N-acetil-p-aminofenol o N-(4-hidroxifenil) acetamida, es un fármaco con propiedades analgésicas y antipiréticas, con ligera actividad antiinflamatoria. Está indicado en el alivio de trastornos dolorosos como cefaleas, mialgias, neuralgias, en condiciones que se acompañan del malestar y fiebre como el resfriado común y las infecciones virales, dolores moderados postoperatorios y dentición, dolores articulares menores, otalgias y algunos otros procesos invasivos del área estomatológica que cursen con dolor y fiebre. El efecto analgésico del paracetamol se debe a la elevación del umbral del dolor en las neuronas periféricas del organismo, por

otro lado, su efecto antipirético se debe a su acción sobre el hipotálamo en el centro termorregulador. ^[28] ^[29]

4. 8. 2 Propiedades químicas

En la figura 2 se presenta la estructura química del paracetamol o acetaminofén.

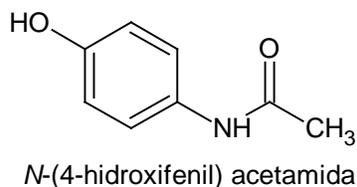


Figura 2. Estructura química.

Solubilidad en agua de 14.7 mg/mL a 20 °C y 23.7 mg/mL a 37 °C.

Tiene un pKa de 9.5 ^[28] a 25 °C; también se reporta un pKa 9.38. ^[30] El paracetamol no se ioniza a valores de pH inferiores a 9, por lo que su solubilidad no varía con el pH.

Polimorfos. Se conocen 2 formas meta-estables. La forma ortorrómbica es la más adecuada para compresión directa y puede ser ligeramente más soluble, sin embargo sólo se ha cristalizado en pequeñas cantidades, en cambio la forma monocíclica es la más comercial y la que termodinámicamente es más estable. ^[28]

4. 8. 3 Farmacocinética/Farmacodinamia

El paracetamol tiene una biodisponibilidad absoluta en ayuno del 62 % - 89 %. Una vez administrado, se alcanza una concentración máxima en 0.17 – 1.2 h después de la dosis. Tiene un volumen de distribución aparente de 0.69 – 1.36 L/kg.

Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de paracetamol aunque reduce la velocidad de absorción del fármaco retarda el vaciado gástrico incrementando la $t_{máx}$ y disminuyendo la $C_{máx}$. El porcentaje de unión a proteínas es del 20 % - 25 % a dosis terapéuticas usuales, cuando se presenta una sobredosis, la una unión a proteínas llega a ser del 20 % - 50 %.

El metabolismo se lleva a cabo por las enzimas microsomales hepáticas, del cual un 85 % – 95 % del fármaco se metaboliza vía glucoronidación y sulfatación, Por otra parte, una pequeña cantidad se conjuga con cisteína y ácido mercaptúrico y sólo el 5 % se excreta de forma inalterada. Posee un tiempo de vida media de eliminación en el rango de 1.9 y 4.3 h tiene una depuración corporal de 4.5 a 5.5 mL/kg/min.^[31]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda utilizar dosis de 100 – 500 mg en tabletas, 100 mg para supositorios y 125 mg/5 mL en soluciones orales.^[32] En un estudio realizado por Bannwarth B, Pehourcq F. en el año 2003,^[33] reportan que la dosis óptima en adultos es de 1 g sin exceder la dosis máxima por día de 4 g, esto debido a la disminución de la actividad analgésica que resulta ser de 6 horas.

4. 8. 4 Efectos adversos^[29]

A las dosis recomendadas el paracetamol es bien tolerado, las reacciones adversas son raras y habitualmente leves. En pacientes especialmente sensibles pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, ligera somnolencia, urticaria, náusea, vómito, dolor epigástrico, ictericia, daño hepático, renal y metahemoglobinemia.

A dosis elevadas, paracetamol puede potenciar el efecto de los anticoagulantes orales y puede aumentar la toxicidad del cloranfenicol. Se debe tener especial cuidado en pacientes que ingieren medicamentos hepatotóxicos, particularmente con fármacos antiinflamatorios, antiepilépticos y el probenecid. La administración concomitante de barbitúricos y antidepresivos tricíclicos pueden disminuir el metabolismo de dosis altas de paracetamol, con prolongación de la vida media plasmática.

La reacción más severa por sobredosificación puede ser necrosis hepática después de ingerir dosis únicas de 10 a 15 g. Las dosis de 25 g o más, son potencialmente mortales.

5.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1 PRODUCTOS EN ESTUDIO

Producto de referencia

TYLENOL, Caplets 500 mg

Lote: LFE016

Fabricante: Janssen-Cilag S. A. de C. V.

Caducidad: MAR 2011

Clave: TYL

Productos de prueba

- Mejoral 500, tabletas 500 mg

Lote: BC38308011

Fabricante: GlaxoSmithKline México, S. A. de C. V.

Caducidad: SEP 2010

Clave: M500

- XL-DOL, tabletas 500 mg

Lote: E199, E203

Fabricante: Selder S. A. de C. V.

Caducidad: ENE 2014

Clave: XLD

- PARACETAMOL, tabletas 500 mg

Lote: 903755

Fabricante: Importadora y Manufacturera Bruluart S. A.

Caducidad: MARZO 2011

Clave: BRU

5. 2 REACTIVOS, MATERIALES, EQUIPOS Y SOLUCIONES

5. 2. 1 Reactivos

- Acetato de sodio trihidratado, cristal, J. T. Baker.
- Fosfato de potasio monobásico, cristal, J. T. Baker.

- Acido clorhídrico, J. T. Baker.
- Hidróxido de sodio, perlas, J. T. Baker.
- Ácido acético glacial, J. T. Baker.

5. 2. 2 Materiales

- Matraces volumétricos de 10, 25, 50, 100, 200, 1000, 2000 y 5000 mL.
- Vasos de precipitados de 50, 100, 250, 500 y 1000 mL.
- Probeta de vidrio de 100 mL.
- Tubos de ensaye de 13 x 100 mm
- Espátula
- Nave de pesado
- Jeringas de plástico de 10 mL con muestreadores de plástico.
- Filtros de teflón de 10 μm .
- Puntas para micropipeta de 0 – 100 μL , 100 – 1000 μL y 500 – 5000 μL .
- Micropipeta de 0 – 100 μL , 100 – 1000 μL y 500 – 5000 μL .

5. 2. 3 Equipos.

- Balanza analítica Sartorius A210P
- Potenciómetro Thermo Orion 410
- Agitador Vórtex L-VM2000
- Baño de ultrasonido Fisher Scientific F560
- Termómetro de 50 ° C \pm 0.1 ° C
- Espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution 60
- Parrilla de agitación/calentamiento Barnstead Thermolyne SP18425
- Disolutor Vankel VK 7000
- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Shimadzu. Detector de luz UV a una longitud de onda de 243 nm; columna de 30 x 3.9 mm, empacada con L1; flujo de 1.5 mL/min.

5. 2. 4 Preparación de soluciones

- **Solución de ácido clorhídrico 0.1 N**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, depositar 200 mL de agua destilada, agregar lentamente 8.5 mL de ácido clorhídrico. Enfriar a temperatura ambiente y llevar a volumen con agua destilada.

- **Solución amortiguadora de acetatos (0.05 M) pH 4.5 ± 0.5**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver 2.99 g de acetato de sodio trihidratado en 300 mL de agua. Añadir poco a poco 1.66 mL de ácido acético glacial y agregar 500 mL de agua, ajustar el pH de la solución con ácido acético glacial o con solución de NaOH de concentración conocida. Llevar a volumen con agua.

- **Solución amortiguadora de fosfatos (0.05 M) pH 5.8 ± 0.5 (prueba de disolución)**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, mezclar 250 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M con 18.6 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 M. Llevar a volumen con agua.

- **Solución amortiguadora de fosfatos (0.05 M) pH 6.8 ± 0.5**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, mezclar 250 mL de solución de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) 0.2 M, con 118.25 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 N. Llevar a volumen con agua.

5. 3 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

De acuerdo con lo establecido en la FEUM ^[34], se realizaron las siguientes pruebas de control para los cuatro medicamentos: Valoración, identidad, uniformidad de dosis por variación de contenido y prueba de disolución.

5. 3. 1 Valoración *MGA 0241, CLAR.*

Fase móvil. Agua: Metanol (3:1), filtrar y desgasificar.

- 1) Pesar 10 mg del estándar de paracetamol y colocar en un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con fase móvil.
- 2) Tomar una alícuota de 1.0 mL y verter en un matraz volumétrico de 10 mL y llevar a volumen con fase móvil. Esta solución tiene una concentración de 10 µg/mL.
- 3) Pesar no menos de 20 tabletas, calcular el peso promedio, triturar hasta polvo fino y pesar el equivalente a 100 mg de paracetamol, colocarlo en un matraz volumétrico de 200 mL y agregar 100 mL de fase móvil, agitar mecánicamente por 10 minutos, someter a la acción de ultrasonido por 5 minutos y llevar a la marca con la fase móvil.
- 4) Tomar una alícuota de 5 mL y pasarlo a un matraz volumétrico de 250 mL y llevar a la marca con fase móvil. Utilizando un filtro de 0.5 µm de diámetro de poro. Filtrar 10 mL de la solución anterior descartando los primeros 5 mL del filtrado. Utilizar el filtrado claro para la prueba. Realizar el mismo procedimiento para cada producto en estudio.
- 5) Inyectar en el cromatógrafo 50 µL de la solución de referencia y de los 4 medicamentos en estudio, realizando la operación por duplicado. Obtener los correspondientes cromatogramas y sus áreas. Calcular la cantidad de C₈H₉NO₂ en la porción de muestra tomada, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\%Paracetamol = CD \times \frac{A_m}{A_{Ref}} \times \frac{100\%}{100mg_{polvo}}$$

Donde:

C : Miligramos por mililitro de paracetamol en la preparación de la referencia.

D : Factor de dilución de la muestra.

A_m : Área obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra.

A_{Ref} : Área obtenida en el cromatograma de la preparación de la referencia.

Criterio de aceptación: El producto cumple con la prueba si contiene no menos del 90.0 por ciento y no más del 110,0 por ciento de la cantidad de $C_8H_9NO_2$ indicada en el marbete.

5. 3. 2 Ensayo de Identidad MGA 0241, CLAR.

Una vez obtenidos los cromatogramas de la prueba de *Valoración*, tabular los datos obtenidos y calcular la desviación estándar absoluta (% DEA) de los tiempos de retención de los cromatogramas de los productos de prueba con respecto al tiempo de retención de la sustancia de referencia.

Criterio de aceptación: El tiempo de retención obtenido en los cromatogramas de los productos de prueba corresponde al obtenido en el cromatograma con la sustancia de referencia, si la DEA es menor al 3 %.

5. 3. 3 Uniformidad de dosis. MGA 0299, variación de masa.

Para realizar la prueba es necesario pesar 10 tabletas de forma individual, calcular el peso promedio y después se lleva a cabo la prueba de *Valoración*, determinar la cantidad de principio activo en cada una de las 10 tabletas.

$$\% \text{ Paracetamol} = \left(\frac{\% \text{ Paracetamol}_{\text{valoración}}}{\text{Peso promedio}} \right) \times \text{Peso}_{\text{tableta}}$$

Criterio de aceptación: La cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis, se encuentran dentro del intervalo de 85.0 % a 115.0 % de la cantidad declarada en el marbete y el coeficiente de variación (% CV) no es mayor a 6.0 %.

5. 3. 4 Prueba de Disolución, MGA 0291, Aparato 2. Q = 80 %

- 1) Preparar y desgasificar 6.0 L de solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8.
- 2) Preparar una curva patrón de la sustancia de referencia de paracetamol en el medio de disolución de fosfatos pH 5.8 a concentraciones de 1, 3, 5, 7, 9, 11 µg/mL, de acuerdo con lo indicado en la **sección 5.4.1.1.**
- 3) Colocar 900 mL del medio de disolución en cada uno de los vasos, llevar a una temperatura de 37 ° C ± 0.5 ° C.
- 4) Ajustar los vástagos de cada vaso a una altura de 2.1 cm y accionar el equipo a 50 rpm.
- 5) Colocar una tableta en cada uno de los vasos y transcurridos 30 minutos, filtrar una porción de esta solución (3 mL), purgando primeramente el sistema.
- 6) De la muestra anterior, tomar una alícuota de 250 µL y pasar a un matraz de 25.0 mL, posteriormente llevar a volumen con el medio de disolución.
- 7) Determinar la absorbancia de las muestras de cada vaso y de la curva patrón a una longitud de onda de 243 nm, empleando como blanco de ajuste el medio de disolución.
- 8) Calcular el % disuelto de C₈H₉NO₂, extrapolando los datos de absorbancia de las muestras en la ecuación de la recta de la curva patrón y utilizando el siguiente algoritmo:

$$\% \text{ Disuelto} = CD \times V \times \left(\frac{100}{\text{Dosis}} \right)$$

Donde:

C: Miligramos de principio activo de paracetamol contenido en el volumen de muestra.

D: Factor de dilución de la muestra.

V: Volumen del medio de disolución.

Dosis: Cantidad de principio activo indicado en el marbete de cada producto.

Criterio de aceptación: El producto cumple con la prueba si cada unidad de dosis es no menor a Q + 5 %.

5. 4 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PARACETAMOL A 3 DIFERENTES VALORES DE pH

De acuerdo con lo estipulado en la NOM-177-SSA1-1998, el método analítico diseñado para realizar los estudios de perfil de disolución debe encontrarse validado. En el presente trabajo, la validación se llevó a cabo evaluando los parámetros que se indican a continuación.

5. 4. 1 Parámetros de validación del sistema

5. 4. 1. 1 Linealidad

Preparar una solución stock de 100 µg/mL, pesando 10 mg de estándar de Paracetamol y colocarlo en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar a volumen con el medio de disolución. Preparar por duplicado 2 curvas patrón de acuerdo a lo especificado en la tabla 2.

Tabla 2. Elaboración de la curva patrón

Stock 100 µg/mL (mL)	Volumen (mL)	Concentración (µg/mL)
0.100	10	1
0.300	10	3
0.500	10	5
0.700	10	7
0.900	10	9
1.100	10	11
1.300	10	13

Leer las absorbancias de las curvas patrón a 243 nm: Para cada curva calcular la pendiente (m), ordenada al origen (b), coeficiente de determinación (r^2) y el error relativo debido a la regresión (% ERR).

$$ERR\% = \left(\frac{S_{y/x}}{\bar{y}} \right) \times 100$$

En donde:

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - (\text{pendiente} * \sum xy) - (\text{ordenada} * \sum y)}{n - 2}}$$

$S_{y/x}$: Desviación estándar de la regresión.

\bar{y} : Valor promedio de la respuesta.

x : Concentración.

y : Respuesta.

$n - 2$: Grados de libertad.

Criterio de aceptación: El sistema es lineal si el coeficiente de determinación es mayor o igual a 0.99 y se tiene un error relativo debido a la regresión no mayor al 2 %.

5. 4. 1. 2 Precisión

Con los datos obtenidos de la linealidad del sistema, calcular el factor de respuesta dividiendo la respuesta entre la concentración correspondiente, obtener la media y la desviación estándar. Calcular el coeficiente de variación (% CV).

Criterio de aceptación: El sistema es preciso si el coeficiente de variación es menor al 2.0 %.

5. 4. 1. 3 Influencia del filtro

Preparar 25 mL de una solución de 3 µg/mL y 11 µg/mL, para ello, tomar de la solución stock de 100 µg/mL una alícuota de 750 µL y 2750 µL, respectivamente y llevar a un matraz volumétrico de 25 mL llevando a volumen con el medio de disolución. Estas soluciones corresponden tanto al punto bajo y un punto alto de la curva patrón. Posteriormente, separar 3 mL de la solución anterior, ésta se considera como una alícuota sin filtrar, y mediante un muestreador con un filtro de teflón de 10 µm, filtrar la solución 6 veces en porciones de 3 mL cada una y leer la absorbancia de dichos filtrados a 243 nm, comparar las lecturas con la de la solución sin filtrar y determinar el porcentaje retenido en ambas concentraciones. Calcular el promedio y el porcentaje retenido según la siguiente ecuación:

$$\%Retenido = 100 - \left(\frac{100 \times Abs_{promedio}}{Abs_{s/f}} \right)$$

Donde:

Abs_{prom} es la absorbancia promedio de las muestras

$Abs_{s/f}$ es la absorbancia de la solución sin filtrar

Criterio de aceptación: El filtro no ejerce influencia si el porcentaje retenido no es mayor al 2.0 %.

5. 4. 1. 4 Estabilidad

Para demostrar que la muestra permanece estable a las condiciones de trabajo, preparar 50 mL de una solución de 10 µg/mL de estándar de paracetamol, en cada una de las soluciones a las cuales se someterá el estudio, y separar en 3 tubos de ensayo 10 mL de las muestras preparadas. Determinar la absorbancia a 243 nm a las 0, 1, 3 y 6 hrs.

Criterio de aceptación: La muestra es estable si el coeficiente de variación no es mayor al 2 %.

5. 4. 2 Parámetros de validación del método

5. 4. 2. 1 Linealidad

Pesar 10 tabletas del producto en estudio, pulverizar en un mortero hasta obtener un polvo fino homogéneo. Con el peso promedio obtenido, pesar el equivalente a 50 mg de paracetamol, colocarlo en un matraz volumétrico de 200 mL, añadir 100 mL del medio de disolución correspondiente, agitar vigorosamente por 10 minutos y llevar a la marca. Con ayuda de una jeringa de 10 mL y un muestreador con filtro de teflón de 10 µm, tomar 10 mL de la solución antes preparada y colocarla en un tubo de ensayo de 13 x 100 mm.

De acuerdo con lo indicado en la tabla 3, verter la cantidad necesaria para obtener los 7 puntos de la curva patrón. Realizar por triplicado.

Tabla 3. Elaboración de la curva patrón para la validación del método.

Stock 200 µg/mL (mL)	Volumen (mL)	Concentración (µg/mL)
0.050	10	1
0.150	10	3
0.250	10	5
0.350	10	7
0.450	10	9
0.550	10	11
0.650	10	13

Leer las absorbancias de las curvas patrón, calcular para cada curva la ordenada al origen (b), la pendiente (m), el coeficiente de determinación (r^2) y el error relativo debido a la regresión (% ERR).

Criterio de aceptación. El método analítico es lineal si el coeficiente de determinación (r^2) es igual o mayor a 0.99, un error relativo debido a la regresión no mayor al 3 % y un coeficiente de variación menor al 3 %.

5. 4. 2. 2 Exactitud

A partir de los datos de la linealidad, interpolar los valores de absorbancia en la curva patrón promedio y calcular la concentración experimental.

Con el dato proporcionado en la prueba de *Valoración*, determinar la concentración nominal para cada producto en cada punto de la curva.

Mediante la siguiente ecuación determinar la desviación estándar absoluta (% DEA).

$$\%DEA = \left| \frac{\text{Concentración}_{\text{nominal}} - \text{Concentración}_{\text{experimental}}}{\text{Concentración}_{\text{nominal}}} \right| \times 100$$

Criterio de aceptación: La exactitud del método se demuestra si la desviación estándar absoluta es menor al 3 %.

5. 4. 2. 3 Precisión

a) Repetibilidad

Calcular el coeficiente de variación (% CV) obteniendo la media y la desviación estándar, con los datos de linealidad del método.

Criterio de aceptación: El método es repetible si el coeficiente de variación es menor al 3.0 %

b) Reproducibilidad

Determinar la variación de las respuestas obtenidas en dos días diferentes, para ello, preparar 3 curvas más según la tabla de linealidad del método y calcular la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación de los datos de las 6 curvas.

Criterio de aceptación: El método es reproducible si el coeficiente de variación es menor al 3 %.

5. 4. 2. 4 Selectividad

Preparar 10 mL de una solución de 7 µg/mL, tanto de la solución estándar como de los productos bajo estudio, en cada uno de los medios de disolución, tomando las alícuotas correspondientes para cada caso de acuerdo a las tablas 2 y 3. Realizar un barrido espectrofotométrico de las soluciones a 243 nm y comparar los espectros obtenidos.

5. 5 EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

Realizar el estudio de perfiles de disolución a 12 unidades, tanto del medicamento de referencia como de los medicamentos de prueba, en los siguientes medios de disolución: HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, empleando las condiciones descritas en la tabla 4.

Tabla 4. Condiciones de trabajo para la realización de los perfiles de disolución

Disolutor	Aparato 2 (paletas), disolutor Vankel VK 7000
Volumen de medio	900 mL
Temperatura	37 ° C ± 0.5 ° C
Velocidad de agitación	50 rpm
Tiempos de muestreo	10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos
Volumen de muestra	3 mL
Sin reposición del medio	

5. 5. 1 Desgasificación del medio de disolución

Una vez preparada la cantidad de medio requerida para la prueba (6.0 L), colocar la solución en un matraz Erlenmeyer de 6 L con agitador magnético, colocarlo en una parrilla de calentamiento y calentar hasta 45 ° C, posteriormente, utilizando un equipo de filtración, filtrar la solución caliente a través de una membrana de poro de 0.45 µm utilizando un matraz Kitasato de 4 L, conectado al vacío y con agitación vigorosa. Determinar la densidad de la solución a 20 ° C.

5. 5. 2 Curva patrón

Preparar una curva patrón de paracetamol conteniendo las siguientes concentraciones: 1, 3, 5, 7, 9, 11 y 13 µg/mL, de acuerdo con lo especificado en la tabla 2. Determinar las absorbancias a una longitud de onda de 243 nm, calcular el coeficiente de correlación, la ordenada al origen y la pendiente de la curva. Estos datos servirán para realizar la interpolación de los datos obtenidos en el perfil de disolución.

5. 5. 3 Perfil de disolución

Procedimiento.

- 1) Preparar y desgasificar el medio de disolución correspondiente.
- 2) Encender el equipo y el baño del disolutor dejando que se alcance la temperatura de 37 ° C ± 0.5 ° C.
- 3) Ajustar la velocidad de agitación y la altura de las paletas.
- 4) Calentar el medio de disolución a 39 ° C.
- 5) Pesar el equivalente a 900 mL del medio de disolución, utilizando la densidad que le corresponde y colocarlo en cada uno de los 6 vasos del disolutor.
- 6) Dejar que el medio de disolución y el baño alcancen la misma temperatura, posteriormente bajar los vástagos de cada vaso y taparlos.
- 7) Colocar una tableta en el vaso 1, accionar el equipo y, al mismo tiempo, comenzar con el conteo del tiempo, dejar pasar 30 segundos antes de colocar la segunda tableta. Continuar así hasta completar los 6 vasos.

- 8) Una vez transcurrido el tiempo, purgar con la jeringa A una muestra de 5 mL del vaso y, a continuación, tomar con la jeringa B una muestra de 3 mL y vaciarla en los tubos de ensayo previamente etiquetados. Para incorporar nuevamente la jeringa de purga al medio, vaciar su contenido por las paredes del vaso, de modo que no se generen burbujas.
- 9) De cada una de las muestras tomar 100 μL y colocarlo en un nuevo tubo, y adicionar 4.9 mL del medio de disolución.
- 10) Determinar la absorbancia de las muestras a una longitud de onda de 243 nm, utilizando como blanco el medio de disolución con el que se encuentre trabajando.
- 11) Efectuar el perfil de disolución para 12 unidades de cada producto en estudio en cada una de las soluciones a utilizar.

5. 5. 4 Cálculos

- a) Calcular los miligramos de principio activo disuelto en el volumen de muestra tomada al i -ésimo tiempo de muestro (Ei):

$$Ei = (Xi)(Fd)(v)$$

Donde

$$Xi = \frac{Yi - a}{b}$$

Ei : Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i -ésimo tiempo de muestreo.

Xi : Concentración del principio activo en mg/mL al i -ésimo tiempo de muestreo.

Fd : Factor de dilución de la muestra.

v : Volumen de muestra tomada.

Yi : Absorbancia de la disolución del principio activo en la preparación de la muestra al i -ésimo tiempo de muestreo.

a : Ordenada al origen del grafico de calibración.

b : Pendiente de la curva de calibración.

- b) Calcular los miligramos del principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo (Di):

$$D_i = (X_i)(F_d)(V_i) + \sum_{i=0}^{N-1} E_i$$

Donde:

$$V_i = V_o - [(n - 1)v]$$

D_i : Miligramos del principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo.

X_i : Concentración del principio activo en mg/mL al i -ésimo tiempo de muestreo.

F_d : Factor de dilución de la muestra.

V_i : Volumen del medio de disolución al i -ésimo tiempo de muestreo.

E_i : Miligramos del principio activo disueltos en el volumen de muestra tomada al i -ésimo tiempo de muestreo.

V_o : Volumen inicial del medio de disolución.

n : Número de extracciones.

v : Volumen de muestra tomada.

- c) Calcular el porcentaje disuelto con respecto a la cantidad indicada en el marbete, de acuerdo al siguiente algoritmo:

$$\%Disuelto = \left(\frac{D_i}{Dosis} \right) \times 100$$

Donde:

D_i : Miligramos del principio activo disueltos al i -ésimo tiempo de muestreo.

$Dosis$: Cantidad de principio activo indicado en el marbete de cada producto.

Si el coeficiente de variación obtenido es menor al 20.0 % para el primer tiempo de muestreo y es menor a 10.0 % en los tiempos de muestreo subsecuentes, comparar los perfiles de disolución utilizando el factor de similitud de acuerdo a la siguiente ecuación:

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

Donde:

n : Número de tiempos de muestreo.

R_t : Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

P_t : Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

- d) Calcular el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución. Si el valor de f_2 es mayor o igual a 50, en los 3 medios, los perfiles de disolución son similares.

5. 6 DETERMINACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN

Para establecer el modelo matemático al cual se ajustan los datos de disolución, se procedió de la siguiente manera:

1. Ajustar los datos de porcentaje disuelto (%) a los modelos de primer orden y Weibull, utilizando el programa estadístico Statgraphics. Las ecuaciones que detallan ambos modelos son:

Ecuación de primer grado: $A_{\infty}(1 - \exp(-k * tiempo))$

Modelo de Weibull: $A_{\infty}(1 - \exp(-\alpha * tiempo^{\beta}))$

Donde A es el porcentaje de fármaco liberado en función del tiempo, A_{∞} es el porcentaje liberado a tiempo infinito, α es el factor de escala del proceso y β caracteriza la forma de la curva como exponencial ($\beta = 1$), sigmoidea o en forma de S con curvatura superior ($\beta > 1$), o parabólica con una pendiente exponencial mayor y posteriormente consistente con la exponencial, k es la constante de velocidad.

2. Al realizar la regresión, se obtiene el valor al cuadrado de los valores residuales.
3. Utilizar el criterio de información de Akaike para elegir el modelo al que mejor se ajustan los valores.

5. 6. 1 Criterio de información de Akaike (AIC)

Se calcula a partir de la suma de cuadrados utilizando el siguiente algoritmo:

$$AIC = n * LnSSR + 2 * p$$

Donde:

SSR es la suma de cuadrados residual

n es el número de puntos experimentales

p es el número de parámetros del modelo

6.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6. 1 CONTROL DE CALIDAD

6. 1. 1 Valoración

Los datos correspondientes a la prueba de valoración se presentan en la tabla 5. Como se puede observar los productos cumplen con la especificación que marca la FEUM 9ª edición, que indica que el contenido de principio activo no debe ser menor del 90% ni mayor al 110% de lo especificado en el marbete.

Tabla 5. Porcentaje de Paracetamol en cada medicamento.

Medicamento (Clave)	Valoración (% Paracetamol)
TYL	96.3
M500	91.3
XLD	97.4
BRU	98.0

6. 1. 2 Identidad

Para establecer la identidad de los productos, se siguieron los lineamientos indicados en la sección 5. 3. 2. Los resultados se presentan en la tabla 6, en ella se puede observar que en todos los casos el tiempo de retención es similar al obtenido con la sustancia de referencia.

Tabla 6. Tiempos de retención de los productos bajo estudio y de la solución de referencia

Medicamento (Clave)	Tiempo retención (minutos)	DEA (%)
SRef	3.525	----
TYL	3.529	0.0011
M500	3.538	0.0035
XLD	3.567	0.0118
BRU	3.559	0.0095

6. 1. 3 Uniformidad de Dosis

Utilizando el resultado de la *Valoración*, se calculó el porcentaje contenido para cada uno de los 4 productos en estudio, cuyos resultados se presentan en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados en porcentaje de la prueba de uniformidad de dosis.

Unidad	Medicamento (clave)			
	TYL	M500	XLD	BRU
1	97.4	91.2	97.8	97.2
2	94.7	91.5	99.1	97.9
3	96.3	89.8	97.9	97.8
4	96.3	91.1	97.6	97.6
5	96.3	91.5	96.2	98.0
6	97.2	92.3	98.5	97.1
7	96.4	90.2	97.6	98.2
8	95.7	92.2	99.1	97.4
9	96.1	91.1	97.6	96.8
10	96.5	92.2	98.6	96.1
Promedio	96.3	91.3	98.0	97.4
DE	0.7406	0.8409	0.8663	0.6225
CV (%)	0.77	0.92	0.88	0.64

Dado que ninguna unidad posee un porcentaje menor al 85 % ni mayor al 115 %, y que el coeficiente de variación no es mayor al 6 %, todos los productos bajo estudio cumplen con la prueba.

6. 1. 4 Prueba de disolución

En la tabla 8 se presentan los resultados promedio del porcentaje disuelto de paracetamol a los 30 minutos para cada uno de los productos. Se puede observar que los medicamentos cumplen con la prueba, ya que el valor en porcentaje de paracetamol es mayor a Q + 5 (85 %).

Tabla 8. Porcentaje de paracetamol disuelto de los productos bajo estudio, empleando el método farmacopéico

Vaso	Medicamento (clave)			
	TYL	M500	XLD	BRU
1	100.1	96.8	93.4	95.6
2	98.3	95.1	92.6	100.4
3	101.3	97.9	95.1	98.5
4	99.8	96.5	97.7	100.2
5	100.7	97.3	93.7	101.0
6	102.2	98.7	98.0	96.5

6. 2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PARACETAMOL A 3 DIFERENTES VALORES DE pH

6. 2. 1 Validación del sistema

6. 2. 1. 1 Linealidad

En la tabla 9 se presentan los resultados obtenidos al preparar curvas patrón de paracetamol en los diferentes medios de disolución. De acuerdo a los resultados obtenidos, se encontró que el método es lineal en los diferentes medios ya que en todos los casos el coeficiente de determinación fue mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión no fue mayor al 2.0 %.

Tabla 9. Linealidad de sistema para la cuantificación de paracetamol en los 3 medios de disolución

Concentración [µg/mL]	Absorbancia a 243 nm					
	Sol HCl 0.1 N		Sol Acetatos pH 4.5		Sol Fosfatos pH 6.8	
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2
1	0.067	0.068	0.063	0.064	0.063	0.064
3	0.197	0.196	0.193	0.194	0.192	0.193
5	0.326	0.322	0.319	0.320	0.321	0.322
7	0.450	0.451	0.449	0.446	0.450	0.454
9	0.581	0.580	0.572	0.568	0.583	0.582
11	0.705	0.706	0.701	0.700	0.705	0.706
13	0.833	0.828	0.829	0.828	0.834	0.835
m	0.06373	0.06354	0.06370	0.06343	0.06430	0.06427
b	0.00516	0.00539	0.00070	0.00171	-0.00041	0.00098
r²	0.99996	0.99995	0.99997	0.99993	0.99994	0.99995
% ERR	0.40		0.42		0.45	

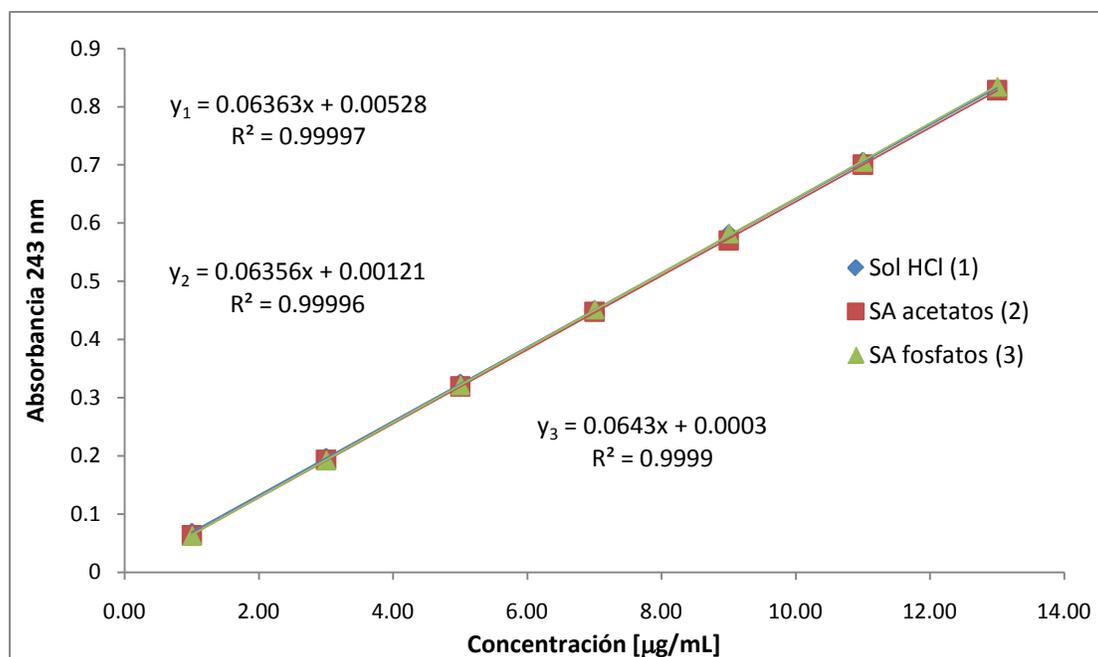


Figura 1. Linealidad del sistema. Valores promedio en los 3 medios de disolución.

6. 2. 1. 2 Precisión

Para establecer el grado de concordancia entre los datos obtenidos, se calculó, para cada curva, el factor de respuesta, la media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (% CV). Los resultados que se presentan en la tabla 10 demuestran que el sistema es preciso, ya que en ningún caso, el coeficiente de variación fue mayor al 2.0 %.

Tabla 10. Precisión del sistema para la cuantificación de paracetamol en los diferentes medios de disolución

Concentración [µg/mL]	Sol HCl 0.1 N		Factor de respuesta SA Acetatos pH 4.5		SA Fosfatos pH 6.8	
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2
1	0.0670	0.0680	0.0630	0.0640	0.0630	0.0640
3	0.0657	0.0653	0.0643	0.0647	0.0640	0.0643
5	0.0652	0.0644	0.0638	0.0640	0.0642	0.0644
7	0.0643	0.0644	0.0641	0.0637	0.0643	0.0649
9	0.0646	0.0644	0.0636	0.0631	0.0648	0.0647
11	0.0641	0.0642	0.0637	0.0636	0.0641	0.0642
13	0.0641	0.0637	0.0638	0.0637	0.0642	0.0642
Media	0.0650		0.0638		0.0642	
DE	0.001219		0.000435		0.000445	
% CV	1.88		0.68		0.69	

6. 2. 1. 3 Influencia del filtro

De acuerdo con lo especificado en la farmacopea, el filtro no debe retener al analito en estudio. Los resultados promedio de influencia del filtro se presentan en la tabla 11. Dado que el porcentaje retenido, fue menor al 2.0 % en todos los casos, se establece que el filtro de teflón de 10 μm no interfiere en la cuantificación del paracetamol. Los datos completos se encuentran en el **Anexo B 1. 1**.

Tabla 11. Influencia del filtro en cada medio de disolución

Muestra	Absorbancia a 243 nm					
	Sol HCl 0.1 N		Sol Acetatos pH 4.5		Sol Fosfatos pH 6.8	
	3 $\mu\text{g/mL}$	11 $\mu\text{g/mL}$	3 $\mu\text{g/mL}$	11 $\mu\text{g/mL}$	3 $\mu\text{g/mL}$	11 $\mu\text{g/mL}$
Sin filtrar	0.207	0.699	0.205	0.706	0.200	0.699
Promedio filtrado	0.204	0.687	0.202	0.701	0.198	0.697
DE	0.00223	0.00471	0.00137	0.00176	0.00117	0.00190
% Retenido	1.45	1.72	1.46	0.71	1.00	0.29

6. 2. 1. 4 Estabilidad

Los resultados de la evaluación de la estabilidad del analito se muestran en la tabla 12. En ella se puede observar que la variación presentada es baja, lo cual indica que el analito permanece estable durante 6 horas a las condiciones de trabajo.

Tabla 12. Estabilidad del paracetamol en los 3 medios de disolución

t (h)	Absorbancia a 243 nm		
	Sol HCl 0.1 N	Sol Acetatos pH 4.5	Sol Fosfatos pH 6.8
	T ambiente	T ambiente	T ambiente
0	0.640	0.644	0.639
1	0.642	0.645	0.639
3	0.638	0.644	0.642
6	0.643	0.644	0.640
Media	0.641	0.644	0.640
DE	0.00222	0.00050	0.00141
% CV	0.35	0.08	0.22

6. 2. 2 Validación del método analítico

6. 2. 2. 1 Linealidad

En la tabla 13 se muestran los parámetros obtenidos al evaluar la linealidad y las figuras 2, 3 y 4 muestran la relación entre la absorbancia y la concentración de los 4 productos en los 3 medios de disolución. Los datos completos se presentan en el **Anexo B. 2**.

Tabla 13. Linealidad del método analítico para cuantificar los productos bajo estudio en los medios de disolución: HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH

6.8

Linealidad del método para cuantificar TYL									
Sol. HCl 0.1 N			SA de Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
m	0.06408	0.06397	0.06412	0.06480	0.06456	0.06480	0.06495	0.06451	0.06428
b	0.01132	0.01321	0.01250	0.00945	0.01050	0.01059	0.01216	0.01287	0.01595
r	0.99996	0.99994	0.99997	0.99993	0.99993	0.99997	0.99996	0.99996	0.99994
r²	0.99992	0.99988	0.99993	0.99986	0.99986	0.99994	0.99992	0.99993	0.99988
% ERR	0.57			0.64			0.57		

Linealidad del método para cuantificar M500									
Sol. HCl 0.1 N			SA de Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
m	0.06786	0.06786	0.06753	0.06708	0.06733	0.06735	0.06749	0.06786	0.06725
b	0.01154	0.01125	0.01423	0.00882	0.00877	0.00850	0.00905	0.00725	0.01013
r	0.99990	0.99990	0.99990	0.99988	0.99984	0.99996	0.99999	0.99996	0.99995
r²	0.99979	0.99981	0.99980	0.99976	0.99968	0.99992	0.99998	0.99991	0.99990
% ERR	0.83			0.87			0.54		

Linealidad del método para cuantificar XLD									
Sol. HCl 0.1 N			SA de Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
m	0.06296	0.06289	0.06314	0.06296	0.06334	0.06287	0.06313	0.06265	0.06247
b	0.00905	0.01184	0.01152	0.00520	0.00143	0.00454	0.00736	0.00746	0.00829
r	0.99997	0.99998	0.99996	0.99982	0.99995	0.99983	0.99994	1.00000	0.99996
r²	0.99994	0.99995	0.99993	0.99963	0.99990	0.99965	0.99987	0.99999	0.99992
% ERR	0.55			0.96			0.58		

Linealidad del método para cuantificar BRU									
Sol. HCl 0.1 N			SA de Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
m	0.06471	0.06392	0.06398	0.06220	0.06257	0.06229	0.06387	0.06378	0.06389
b	0.01007	0.01459	0.01579	0.01305	0.01184	0.01314	0.00711	0.00659	0.00684
r	0.99991	0.99996	0.99998	0.99984	0.99993	0.99990	0.99996	0.99990	0.99995
r²	0.99982	0.99993	0.99993	0.99967	0.99985	0.99981	0.99993	0.99980	0.99990
% ERR	0.67			0.88			0.68		

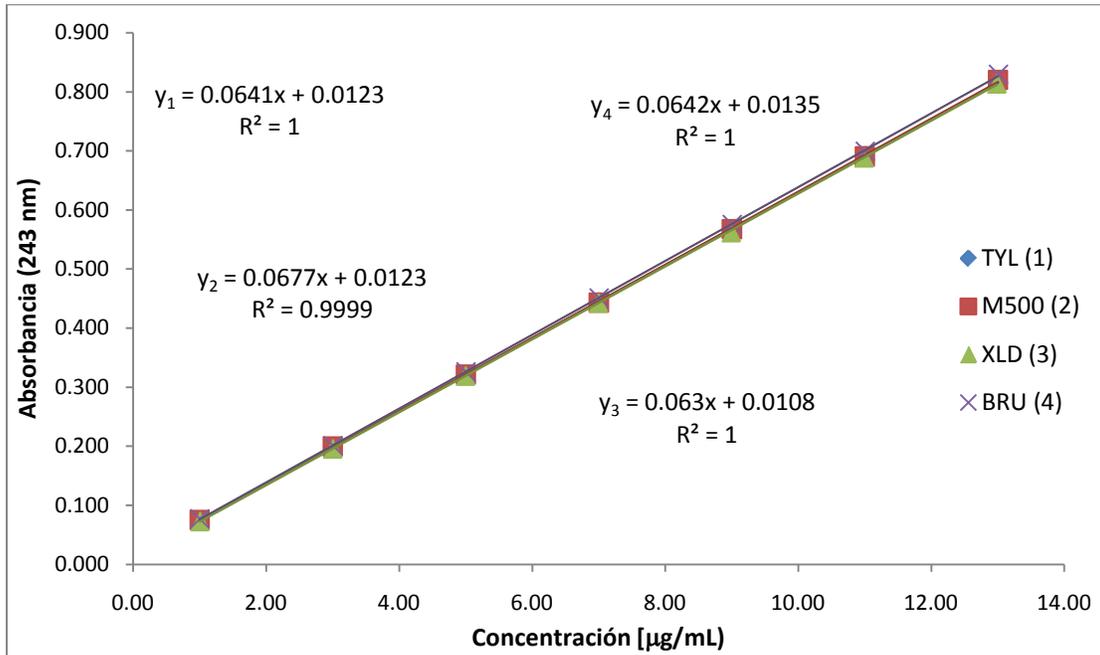


Figura 2. Linealidad del método en solución de HCl 0.1 N

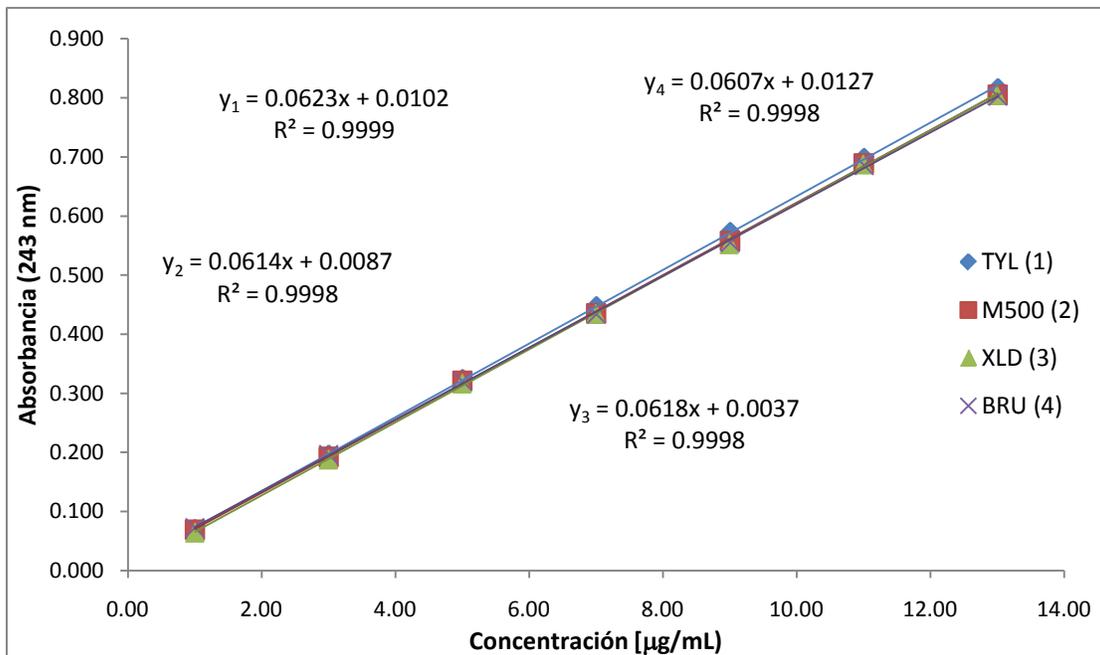


Figura 3. Linealidad del método en solución amortiguadora de acetatos

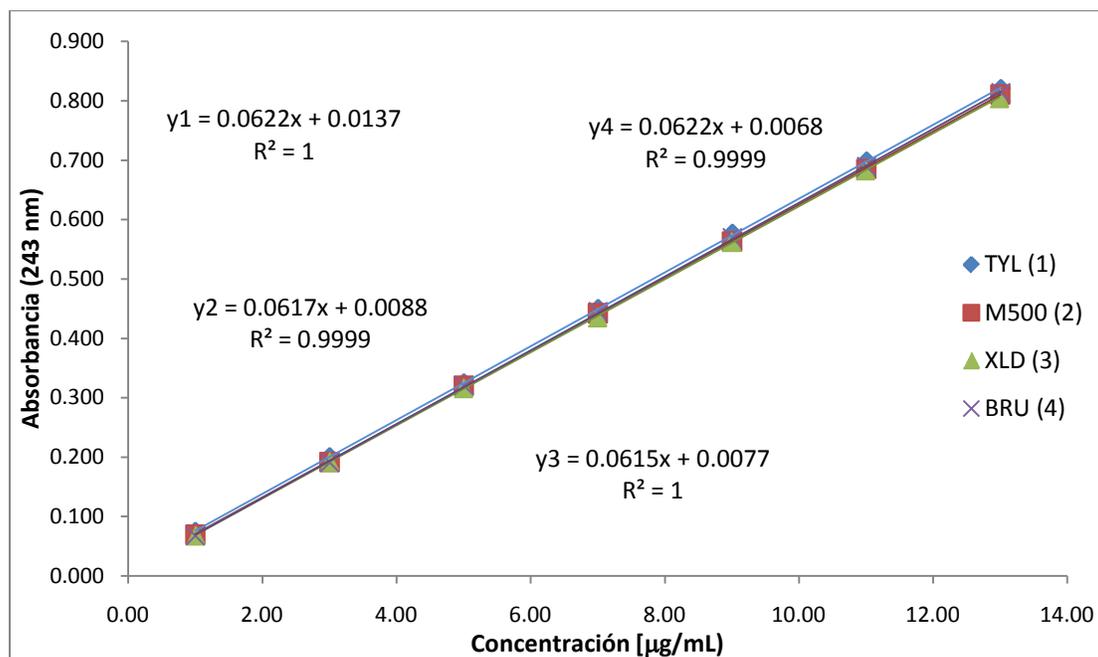


Figura 4. Linealidad del método en solución amortiguadora de fosfatos.

Como se puede observar, en todos los casos, los valores en la pendiente fueron similares, a los obtenidos en la *Linealidad del Sistema* (tabla 9). En ninguno de los casos el coeficiente de determinación fue menor a 0.99 y el error relativo a la regresión no fue mayor al 3 %, lo que demuestra que el método es lineal para los 4 productos en los 3 medios de disolución.

6. 2. 2. 2 Exactitud y precisión

Para establecer la exactitud del método, es necesario demostrar que la desviación estándar absoluta no es mayor a 3 %. Como puede observarse en la tabla 14, en todos los casos se cumple con la especificación. De igual forma, el coeficiente de variación es menor al 3%. Con base en estos resultados, se demuestra que el método es preciso y exacto lo que asegura la confiabilidad de los resultados en los 3 medios de disolución.

Tabla 14. Parámetros de exactitud y precisión del método para la cuantificación de los productos en los medios de disolución: HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Conc. Nominal [µg/mL]	Exactitud y precisión (repetibilidad) para la cuantificación de TYL								
	Sol HCl 0.1 N			SA Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8		
	Media	% DEA	% CV	Media	% DEA	% CV	Media	% DEA	% CV
0.96	0.96	0.11	0.78	0.94	2.61	0.82	0.95	1.50	2.05
2.89	2.90	0.36	1.05	2.88	0.53	0.78	2.89	0.04	0.76
4.82	4.81	0.19	0.48	4.84	0.52	0.47	4.81	0.17	0.47
6.75	6.75	0.03	0.69	6.74	0.09	0.47	6.75	0.00	0.89
8.67	8.65	0.20	0.57	8.67	0.02	0.20	8.70	0.33	0.53
10.60	10.61	0.14	0.71	10.60	0.02	0.22	10.58	0.18	0.08
12.53	12.55	0.21	0.26	12.41	0.92	0.37	12.46	0.50	0.60

Conc. Nominal [µg/mL]	Exactitud y precisión (repetibilidad) del método para la cuantificación de M500								
	Sol HCl 0.1 N			SA Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8		
	Media	% DEA	% CV	Media	% DEA	% CV	Media	% DEA	% CV
0.91	0.90	1.57	2.67	0.90	1.84	1.45	0.89	2.98	0.83
2.74	2.75	0.47	1.26	2.73	0.43	0.60	2.70	1.55	0.80
4.57	4.56	0.10	0.48	4.64	1.58	0.62	4.61	0.90	0.48
6.39	6.37	0.34	1.37	6.34	0.81	0.35	6.42	0.40	0.57
8.22	8.22	0.07	0.87	8.15	0.81	0.27	8.21	0.05	0.27
10.04	10.05	0.08	0.44	10.10	0.57	0.38	10.02	0.20	0.30
11.87	11.98	0.92	0.25	11.83	0.35	0.40	11.89	0.12	0.26

Conc. Nominal [µg/mL]	Exactitud y precisión (repetibilidad) del método para la cuantificación de XLD								
	Sol HCl 0.1 N			SA Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8		
	Media	% DEA	% CV	Media	% DEA	% CV	Media	% DEA	% CV
0.98	0.98	0.38	1.37	0.96	1.78	1.79	0.95	2.55	1.47
2.94	2.93	0.07	0.51	2.92	0.47	1.34	2.94	0.04	0.79
4.89	4.90	0.10	0.65	4.96	1.42	1.14	4.91	0.36	1.02
6.85	6.87	0.25	1.13	6.83	0.32	0.27	6.81	0.56	0.13
8.81	8.77	0.45	0.27	8.70	1.23	0.28	8.84	0.32	0.62
10.77	10.79	0.19	0.29	10.84	0.70	0.30	10.76	0.06	0.59
12.72	12.78	0.46	0.19	12.71	0.13	0.50	12.70	0.20	0.57

Conc. Nominal [µg/mL]	Exactitud y precisión (repetibilidad) del método para la cuantificación de BRU								
	Sol HCl 0.1 N			SA Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8		
	Media	% DEA	% CV	Media	% DEA	% CV	Media	% DEA	% CV
0.97	0.98	0.16	1.30	0.95	2.64	0.79	0.95	2.73	1.71
2.92	2.92	0.11	0.76	2.94	0.40	0.29	2.88	1.57	0.52
4.87	4.87	0.05	0.31	4.93	1.12	0.95	4.90	0.59	0.65
6.82	6.83	0.12	1.02	6.75	1.00	0.23	6.86	0.52	0.26
8.77	8.78	0.04	0.27	8.70	0.84	0.62	8.80	0.30	0.27
10.72	10.72	0.06	0.58	10.80	0.71	0.37	10.68	0.42	0.22
12.67	12.75	0.61	0.57	12.68	0.05	0.19	12.63	0.34	0.54

6. 2. 2. 3 Reproducibilidad

Para evaluar la reproducibilidad del método se compararon los resultados de 6 curvas patrón, con el fin de observar si existen variaciones importantes en la determinación de la respuesta en dos días diferentes. Los resultados se muestran en la tabla 15. Dado que el coeficiente de variación no fue mayor al 3 %, se comprueba que el método es reproducible. Los resultados completos se presentan en el **Anexo B (Precisión y exactitud)**.

Tabla 15. Reproducibilidad del método para la cuantificación de los productos bajo estudio en los medios de disolución: HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Conc. Nominal [µg/mL]	Reproducibilidad del método para la cuantificación de TYL								
	Sol HCl 0.1 N			SA Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8		
	Media	DE	% CV	Media	DE	% CV	Media	DE	% CV
0.96	0.95	0.01416	1.49	0.92	0.02505	2.73	0.94	0.02297	2.44
2.89	2.91	0.03377	1.16	2.87	0.01925	0.67	2.88	0.02540	0.88
4.82	4.80	0.01937	0.40	4.87	0.03346	0.69	4.82	0.03130	0.65
6.75	6.75	0.04269	0.63	6.73	0.03344	0.50	6.75	0.04625	0.69
8.67	8.65	0.04733	0.55	8.65	0.02759	0.32	8.69	0.05284	0.61
10.60	10.62	0.05513	0.52	10.61	0.05100	0.48	10.58	0.01174	0.11
12.53	12.64	0.10723	0.85	12.44	0.04001	0.32	12.50	0.07897	0.63

Conc. Nominal [µg/mL]	Reproducibilidad del método para la cuantificación de M500								
	Sol HCl 0.1 N			SA Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8		
	Media	DE	% CV	Media	DE	% CV	Media	DE	% CV
0.91	0.89	0.02594	2.93	0.91	0.01568	1.73	0.87	0.02069	2.38
2.74	2.72	0.04736	1.74	2.73	0.01880	0.69	2.71	0.02045	0.76
4.57	4.60	0.04504	0.98	4.65	0.04059	0.87	4.59	0.03249	0.71
6.39	6.41	0.07909	1.23	6.32	0.03586	0.57	6.42	0.03908	0.61
8.22	8.18	0.06852	0.84	8.15	0.05111	0.63	8.21	0.01822	0.22
10.04	10.06	0.04168	0.41	10.11	0.03057	0.30	10.03	0.03173	0.32
11.87	11.86	0.13674	1.15	11.80	0.04931	0.42	11.85	0.05621	0.47

Conc. Nominal [µg/mL]	Reproducibilidad del método para la cuantificación de XLD								
	Sol HCl 0.1 N			SA Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8		
	Media	DE	% CV	Media	DE	% CV	Media	DE	% CV
0.98	1.00	0.02896	2.90	0.95	0.01849	1.95	0.94	0.01956	2.08
2.94	2.91	0.04544	1.56	2.93	0.02854	0.97	2.93	0.02563	0.87
4.89	4.93	0.04340	0.88	4.93	0.05593	1.13	4.92	0.04288	0.87
6.85	6.86	0.05198	0.76	6.83	0.02117	0.31	6.82	0.03910	0.57
8.81	8.78	0.02744	0.31	8.75	0.06559	0.75	8.82	0.05170	0.59
10.77	10.77	0.04388	0.41	10.81	0.05294	0.49	10.77	0.05889	0.55
12.72	12.71	0.08607	0.68	12.67	0.06520	0.51	12.71	0.05455	0.43

Conc. Nominal [µg/mL]	Reproducibilidad del método para la cuantificación de BRU								
	Sol HCl 0.1 N			SA Acetatos pH 4.5			SA de Fosfatos pH 6.8		
	Media	DE	% CV	Media	DE	% CV	Media	DE	% CV
0.97	0.96	0.02481	2.60	0.94	0.01146	1.22	0.93	0.02327	2.50
2.92	2.90	0.02620	0.90	2.93	0.01201	0.41	2.90	0.02608	0.90
4.87	4.90	0.03893	0.79	4.89	0.05809	1.19	4.89	0.03251	0.67
6.82	6.82	0.05120	0.75	6.80	0.05095	0.75	6.85	0.02560	0.37
8.77	8.77	0.02753	0.31	8.74	0.06066	0.69	8.79	0.03400	0.39
10.72	10.72	0.04298	0.40	10.75	0.07299	0.68	10.69	0.02601	0.24
12.67	12.66	0.13846	1.09	12.67	0.04867	0.38	12.60	0.08852	0.70

6. 2. 2. 4 Selectividad

Los resultados de absorbancia a las diferentes longitudes de onda tanto de la solución estándar como de los 4 productos bajo estudio, se presentan en las figuras 5, 6 y 7. En ellas se puede observar que los máximos encontrados para los 4 productos farmacéuticos y la sustancia de referencia son similares, lo cual hace pensar que los componentes de la formulación de los 4 productos no interfieren en la absorción del principio activo.

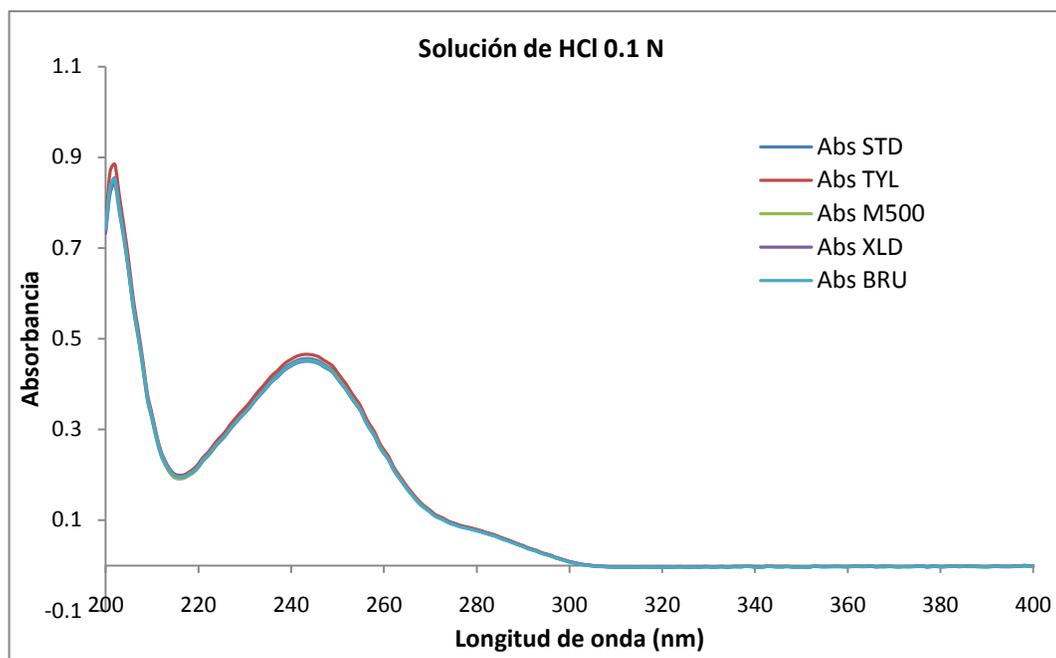


Figura 5. Barrido espectrofotométrico a pH 1.2

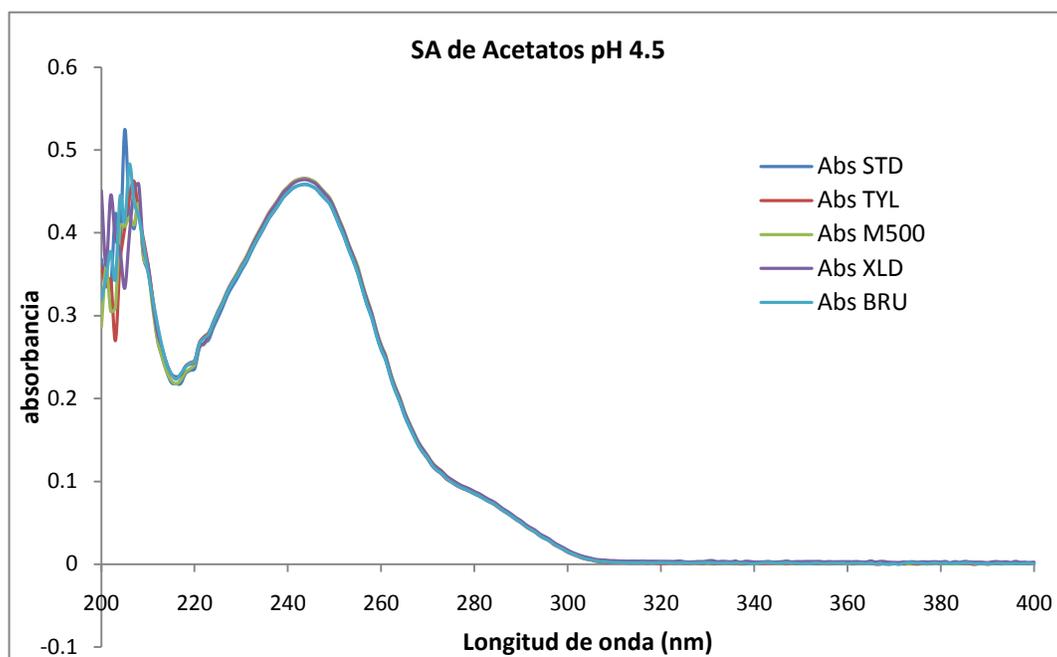


Figura 6. Barrido espectrofotométrico a pH 4.5

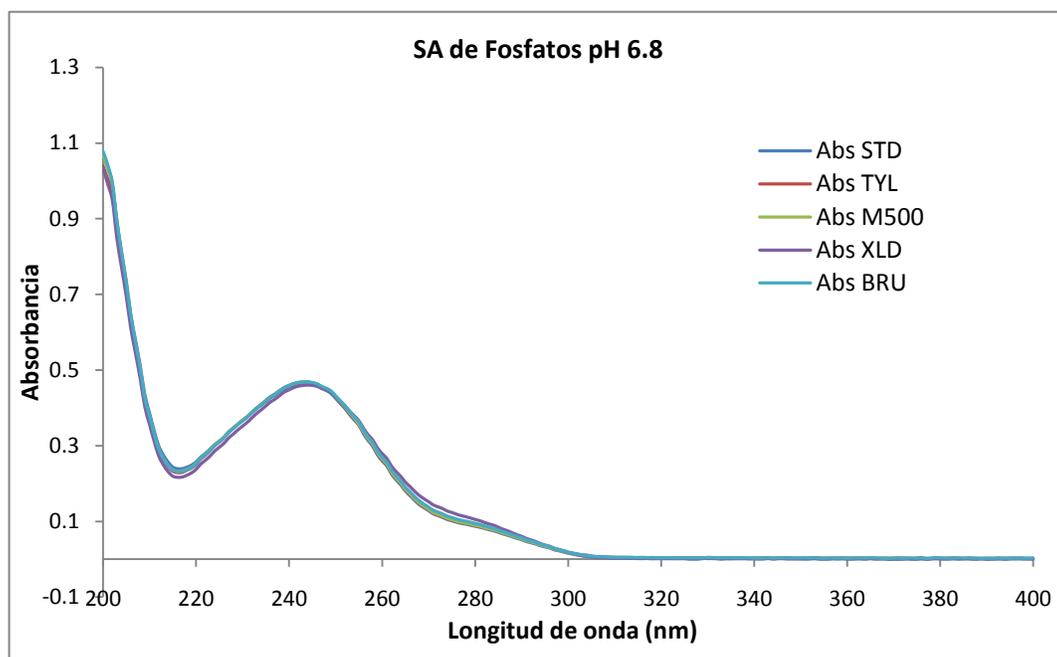


Figura 7. Barrido espectrofotométrico a pH 6.8

Otra prueba para documentar la selectividad del método, fue la comparación de las pendientes de la curva patrón en solución y las curvas preparadas con los productos bajo

estudio, mediante una prueba de t de Student. Los resultados se presentan en las tablas 16, 17 y 18. Dado que la t calculada fue menor que la t de tablas, si no existen diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta en solución y la respuesta de los productos.

Tabla 16. Comparación estadística de las pendientes de las curvas patrón en solución de HCl 0.1 N

Pendiente		t calculada	t tablas
Sistema			
TYL	0.06406	0.966	2.179
M500	0.06775	0.971	
XLD	0.06300	0.955	
BRU	0.06420	0.996	

Tabla 17. Comparación estadística de las pendientes de las curvas patrón en solución amortiguadora de acetatos

Pendiente		t calculada	t tablas
Sistema			
TYL	0.06406	0.997	2.179
M500	0.06775	0.959	
XLD	0.06300	0.944	
BRU	0.06420	0.956	

Tabla 18. Comparación estadística de las pendientes de las curvas patrón en solución amortiguadora de fosfatos

Pendiente		t calculada	t tablas
Sistema			
TYL	0.06406	0.995	2.179
M500	0.06775	0.947	
XLD	0.06300	0.932	
BRU	0.06420	0.958	

6. 3 ESTUDIO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

En las tablas 16, 17 y 18 se presentan los resultados promedio de los perfiles de disolución obtenidos, así como la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (% CV). Como se puede observar, los productos TYL y M500 presentan una muy rápida disolución en los

3 medios, ya que el porcentaje fue mayor del 85 % a los 15 minutos. Para el caso de XLD el patrón de disolución genera una alta variabilidad en el primer punto de muestreo solo para el caso de HCl 0.1 N, ya que en los otros medios de disolución esta variabilidad no se repite. Para el caso de BRU, la alta variabilidad persiste en las 3 soluciones.

La expresión gráfica del porcentaje disuelto de cada producto en los 3 medios se muestran en las figuras 8, 9 y 10.

Tabla 19. Porcentaje disuelto promedio de los productos bajo estudio empleando HCl 0.1 N como medio de disolución

tiempo (min)	Producto en estudio (Clave)							
	TYL		M500		XLD		BRU	
	% disuelto promedio ± DE	% CV	% disuelto promedio ± DE	% CV	% disuelto promedio ± DE	% CV	% disuelto promedio ± DE	% CV
10	98.6 ± 1.30	1.3	93.0 ± 2.33	2.5	41.7 ± 15.79	37.9	28.8 ± 17.25	59.9
15	102.0 ± 1.34	1.3	98.5 ± 1.32	1.3	70.5 ± 9.18	13.0	57.5 ± 12.40	21.6
20	103.8 ± 1.19	1.1	100.5 ± 1.52	1.5	84.6 ± 5.64	6.7	73.5 ± 13.26	18.0
30	104.7 ± 1.44	1.4	101.9 ± 1.06	1.0	96.9 ± 3.33	3.4	88.1 ± 10.94	12.4
45	105.3 ± 1.82	1.7	103.1 ± 1.09	1.1	101.8 ± 2.68	2.6	96.9 ± 7.79	8.0
60	106.3 ± 2.15	2.0	103.9 ± 1.51	1.5	104.6 ± 2.73	2.6	102.7 ± 5.05	4.9

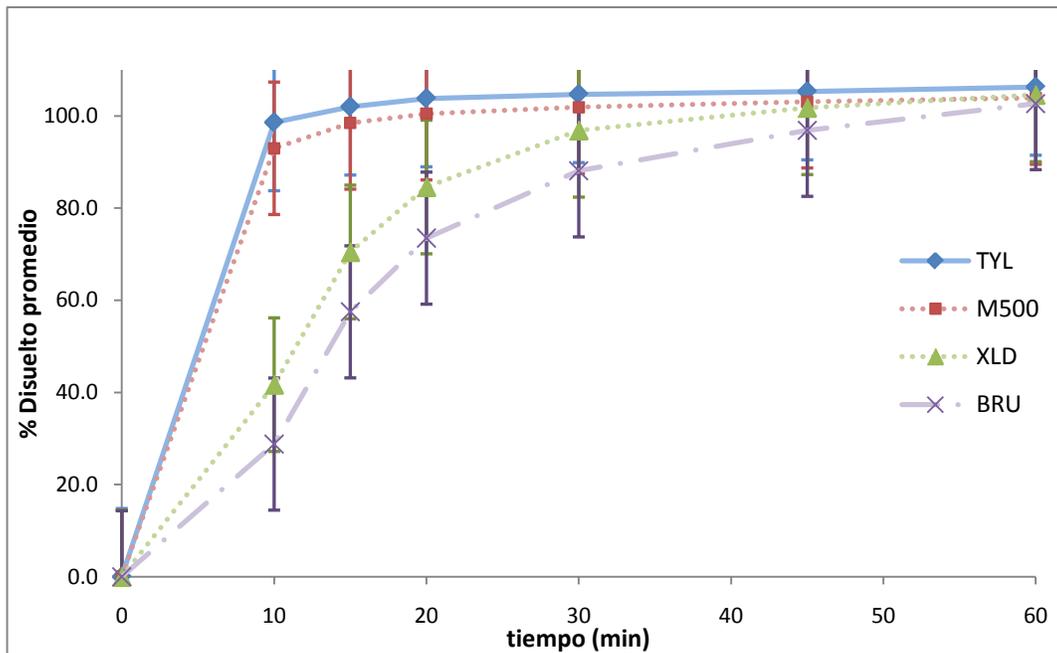


Figura 8. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en HCl 0.1 N

Tabla 20. Porcentaje disuelto promedio de los productos bajo estudio empleando solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, como medio de disolución

tiempo (min)	Producto en estudio (Clave)							
	TYL		M500		XLD		BRU	
	% disuelto promedio \pm DE	% CV	% disuelto promedio \pm DE	% CV	% disuelto promedio \pm DE	% CV	% disuelto promedio \pm DE	% CV
10	98.2 \pm 1.35	1.4	89.3 \pm 2.84	3.2	58.7 \pm 4.01	6.8	53.9 \pm 14.51	26.9
15	101.8 \pm 1.38	1.4	98.0 \pm 1.54	1.6	76.7 \pm 3.63	4.7	86.5 \pm 8.62	10.0
20	102.7 \pm 1.10	1.1	100.4 \pm 1.05	1.1	86.9 \pm 3.60	4.1	96.6 \pm 3.84	4.0
30	103.3 \pm 1.44	1.4	101.8 \pm 1.03	1.0	95.6 \pm 3.10	3.2	100.4 \pm 2.17	2.2
45	104.1 \pm 1.36	1.3	102.6 \pm 1.40	1.4	101.3 \pm 2.43	2.4	102.0 \pm 1.24	1.2
60	104.7 \pm 1.55	1.5	103.1 \pm 1.07	1.0	102.9 \pm 1.92	1.9	103.0 \pm 0.98	1.0

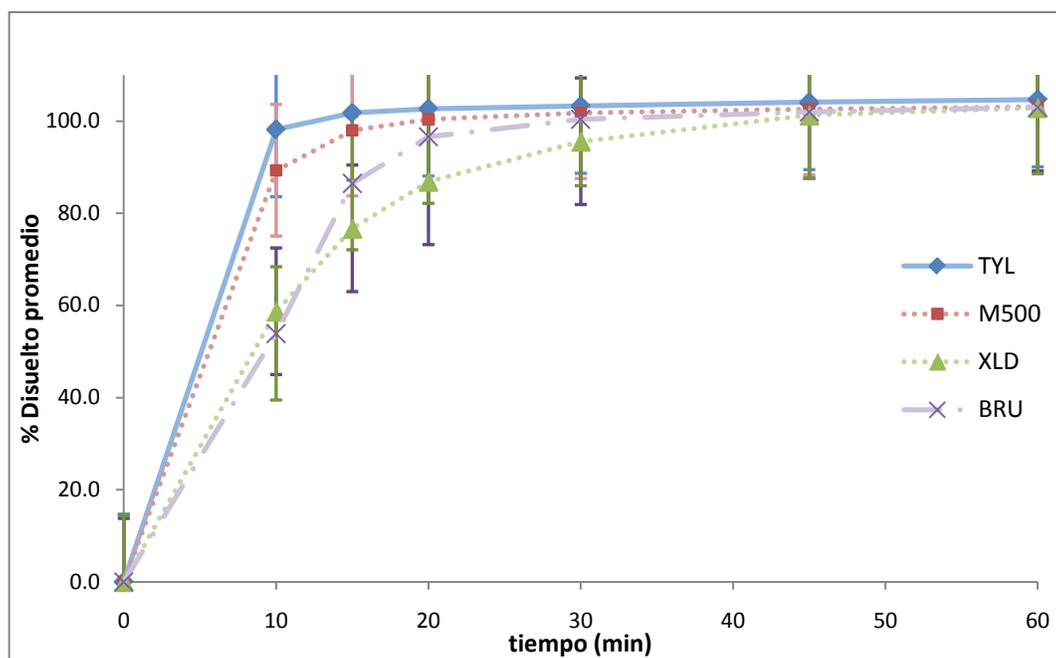


Figura 9. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5

Tabla 21. Porcentaje disuelto promedio de los productos bajo estudio empleando solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 como medio de disolución

tiempo (min)	Producto en estudio (Clave)							
	TYL		M500		XLD		BRU	
	% disuelto promedio \pm DE	% CV	% disuelto promedio \pm DE	% CV	% disuelto promedio \pm DE	% CV	% disuelto promedio \pm DE	% CV
10	96.6 \pm 1.90	2.0	87.3 \pm 3.37	3.9	49.8 \pm 4.69	9.4	56.0 \pm 17.14	30.6
15	99.5 \pm 1.49	1.5	95.2 \pm 2.02	2.1	64.2 \pm 4.17	6.5	80.5 \pm 12.95	16.1
20	100.2 \pm 1.63	1.6	97.2 \pm 1.60	1.6	71.4 \pm 2.88	4.0	90.5 \pm 7.88	8.7
30	100.7 \pm 1.61	1.6	98.7 \pm 1.23	1.2	80.3 \pm 2.27	2.8	97.1 \pm 4.81	5.0
45	101.2 \pm 1.45	1.4	99.8 \pm 1.31	1.3	87.9 \pm 2.70	3.1	100.1 \pm 1.35	1.3
60	101.7 \pm 1.34	1.3	100.3 \pm 1.47	1.5	92.6 \pm 2.08	2.2	101.5 \pm 0.80	0.8

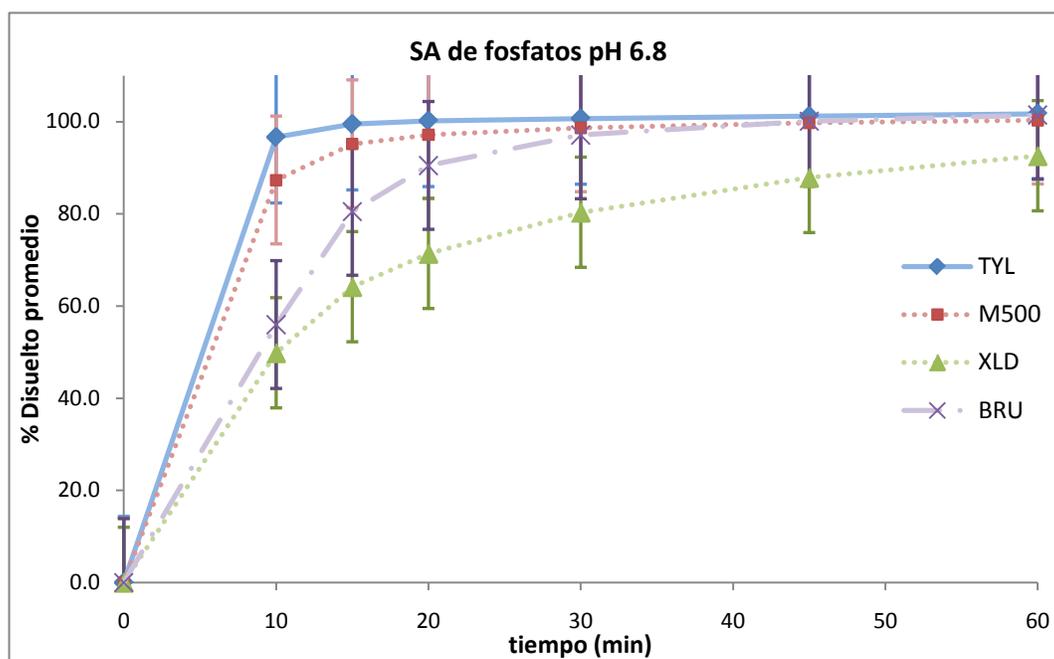


Figura 10. Perfiles de disolución de los productos bajo estudio en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Al comparar los perfiles de disolución de cada uno de los productos en los 3 medios de disolución se encontró que el comportamiento de TYL y M500 fue similar, (Figuras 11 y 12). En el caso del producto BRU, las curvas de disolución en SA de acetatos y fosfatos presentan un comportamiento similar (figura 14), en comparación con lo obtenido en la solución de HCl, donde la curva se muestra disminuida. Los datos de la tabla 76 del **Anexo**

C, muestran la disparidad entre las 12 unidades muestreadas, obteniéndose coeficientes de variación por arriba de las especificaciones. Este mismo comportamiento se reproduce en la SA de acetatos y fosfatos (tablas 77 y 78).

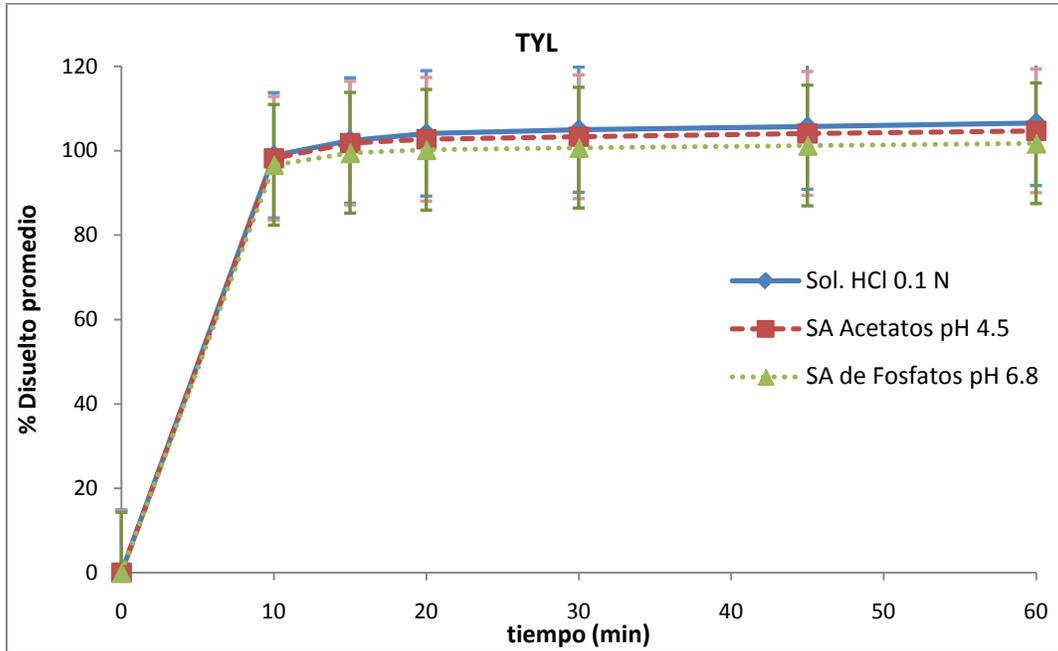


Figura 11. Perfiles de disolución de TYL en los medios bajo estudio

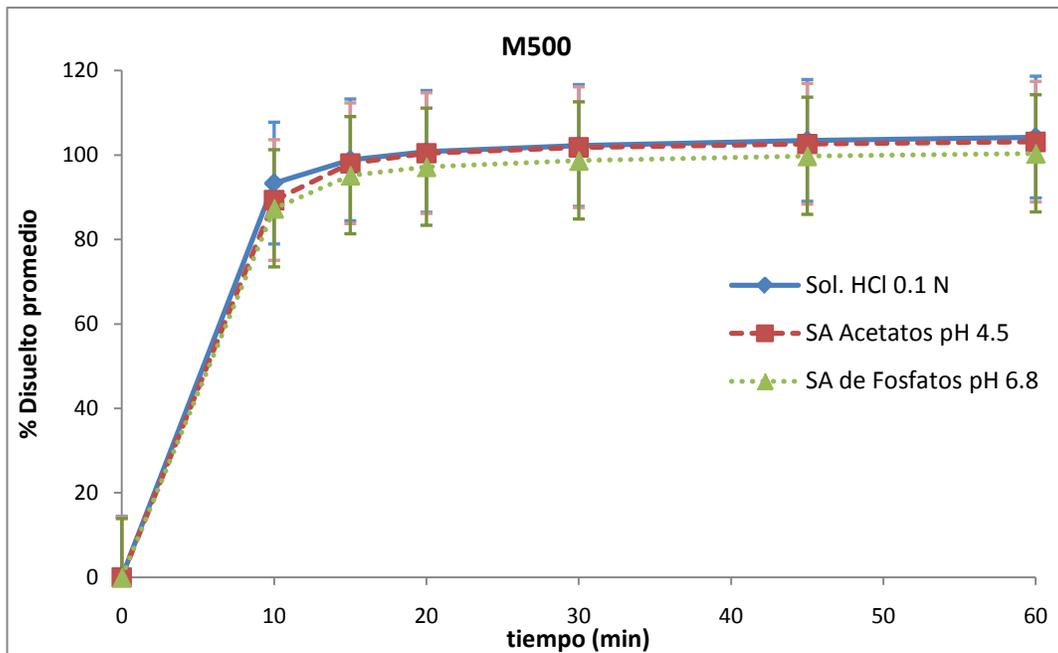


Figura 12. Perfiles de disolución de M500 en los medios bajo estudio

En el caso del producto XLD (figura 13) el patrón de disolución fue casi el mismo en HCl y en la SA de acetatos, en cambio, en la SA de fosfatos tanto la velocidad de disolución como la cantidad disuelta fue menor alcanzándose el 90 % disuelto.

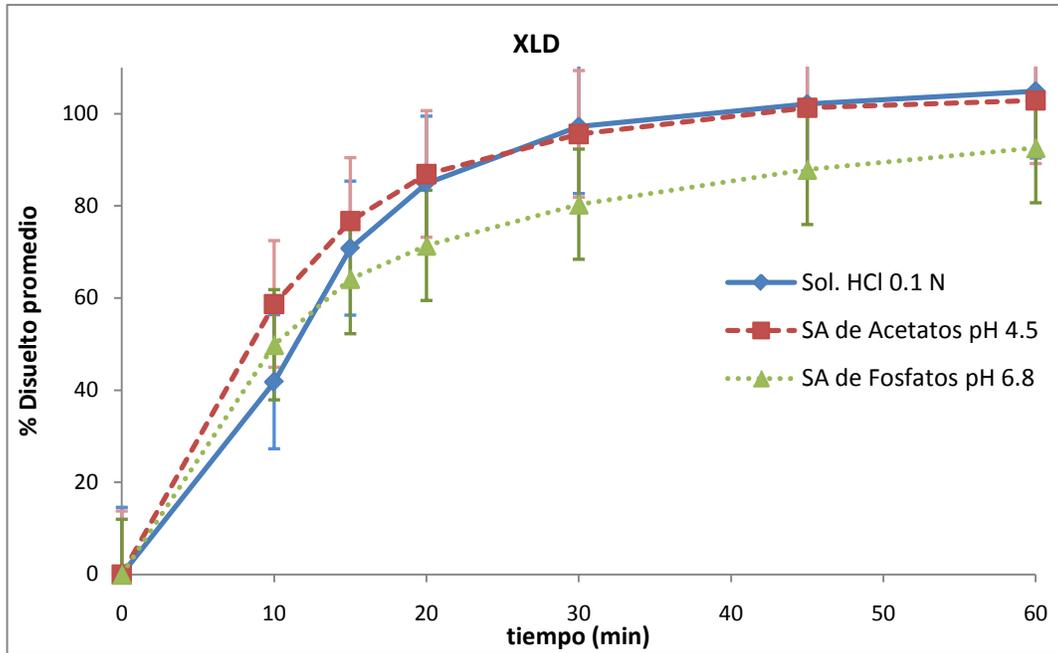


Figura 13. Perfiles de disolución de XLD en los medios bajo estudio

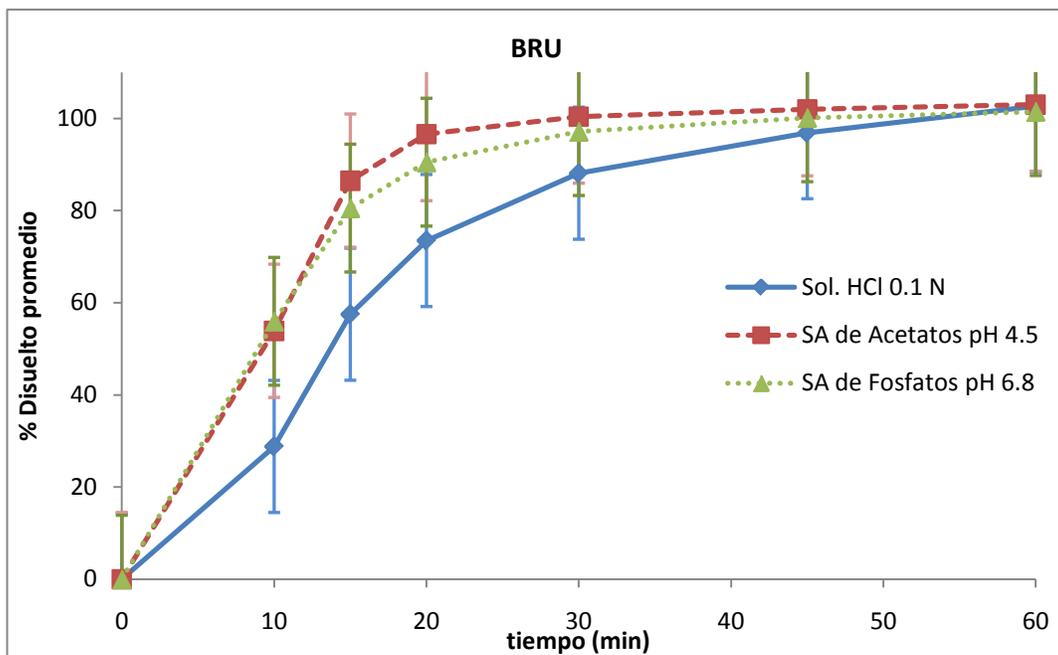


Figura 14. Perfiles de disolución de BRU en los medios bajo estudio

6. 3. 1 Factor de similitud

Para verificar la similitud en la disolución los medicamentos, es necesario aplicar la prueba de f_2 . En este caso, cabe mencionar que por la rápida disolución que tuvo M500 no fue necesario realizar el cálculo. Los resultados de XLD y BRU con respecto al medicamento de referencia (TYL), se presentan en la tabla 19. Los detalles individuales se encuentran en el **Anexo D**.

Tabla 22. Factor de similitud entre TYL y los productos de prueba

Relación	Factor de similitud f_2
TYL _{HCl} /XLD _{HCl}	25.7
TYL _{Acet} /XLD _{Acet}	30.1
TYL _{Fosf} /XLD _{Fosf}	27.1
TYL _{HCl} /BRU _{HCl}	19.6
TYL _{Acet} /BRU _{Acet}	28.2
TYL _{Fosf} /BRU _{Fosf}	31.9

A partir de los resultados obtenidos se documenta que no existe similitud entre los perfiles de disolución obtenidos con el producto de referencia y los productos de prueba (XLD y BRU), por lo que ambos productos no podrían considerarse genéricos intercambiables, de acuerdo con lo que estipula la COFEPRIS sobre el cumplimiento del criterio de f_2 independientemente de la cantidad disuelta. ^[4]

6. 3. 2 Cinética de disolución

Para determinar el modelo bajo el cual se rigen los perfiles de disolución de XLD y BRU, se utilizaron los datos de porcentaje promedio en los 3 medios de disolución, los cuales se ajustaron a los modelos de primer orden y de Weibull. Los resultados se presentan en la tabla 20. (**SRR**: suma de cuadrados de los residuales)

Tabla 23. Modelado de la cinética de disolución de acuerdo al criterio de Akaike

Medio Disolución	Producto	Cinética de primer orden		Weibull		Cinética
		SRR	AIC	SRR	AIC	
HCl	XLD	161.240	35.667	20.249	22.319	Weibull
	BRU	220.698	37.841	54.830	28.523	Weibull
Acetatos	XLD	5.944	14.507	3.071	13.692	Weibull
	BRU	214.143	37.632	141.414	34.857	Weibull
Fosfatos	XLD	11.989	18.468	5.492	15.753	Weibull
	BRU	65.063	29.439	8.778	17.834	Weibull

De acuerdo con el criterio de Akaike, puede establecerse que la disolución de ambos productos se rige bajo la cinética de Weibull, ya que la suma de cuadrados residual (SRR) del modelo complejo (Weibull) es menor que el obtenido en el modelo de primer orden. Para establecer si el modelo complejo proporciona una suma de cuadrados residual (SRR) estadísticamente significativa, se utiliza el criterio de F de Snedecor comparando la F calculada con la F de tablas con una confianza del 95 %, los resultados son:

Tabla 24. Criterio de F de Snedecor

Medio Disolución	Producto	gl _s	gl _c	F _{tab}	F _{cal}	Cinética
HCl	XLD	6	5	4.95	34.81	Weibull
	BRU	6	5	4.95	15.13	Weibull
Acetatos	XLD	6	5	4.95	4.68	1er Orden
	BRU	6	5	4.95	2.57	1er Orden
Fosfatos	XLD	6	5	4.95	5.91	Weibull
	BRU	6	5	4.95	32.06	Weibull

De acuerdo al criterio de F de Snedecor, la cinética que se sigue en la solución de HCL 0.1 N y SA de fosfatos está descrita por el modelado de Weibull, en cambio, para el caso de la SA de acetatos los datos se rigen bajo una cinética de primer orden, ya que la F calculada es menor que la F de tablas, lo cual indica que el modelo complejo no muestra una mejora estadísticamente significativa.

Por lo anterior, las ecuaciones y gráficos que describen las cinéticas de ambos productos bajo el criterio de F de Snedecor se muestran en las figuras 15, 16, 17, 18, 19 y 20.

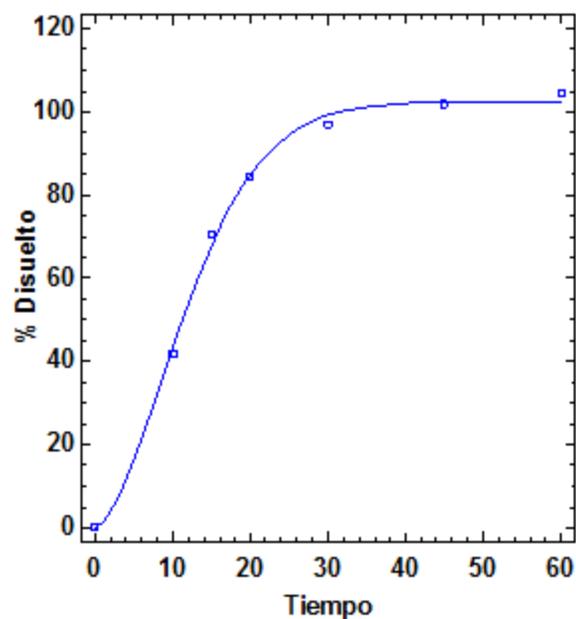


Figura 15. Cinética de Weibull para XLD en solución de HCl 0.1 N

Ecuación:

$$\%Dis = 102.43(1 - \exp(-0.01177 * t^{1.672}))$$

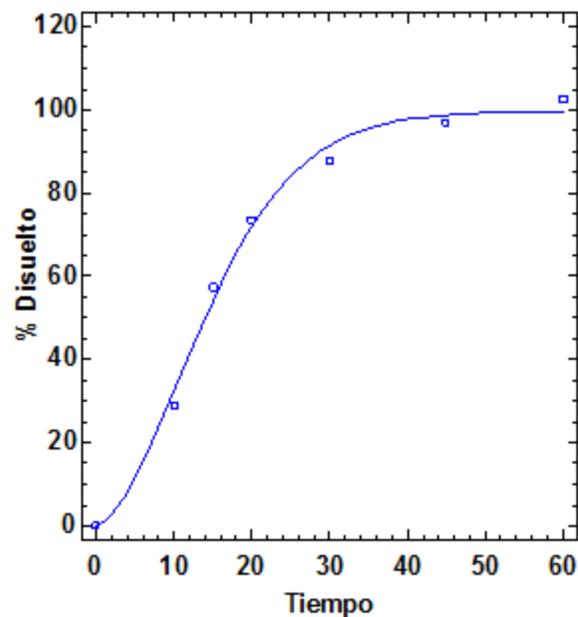


Figura 16. Cinética de Weibull para BRU en solución de HCl 0.1 N

Ecuación:

$$\%Dis = 99.44(1 - \exp(-0.00835 * t^{1.6797}))$$

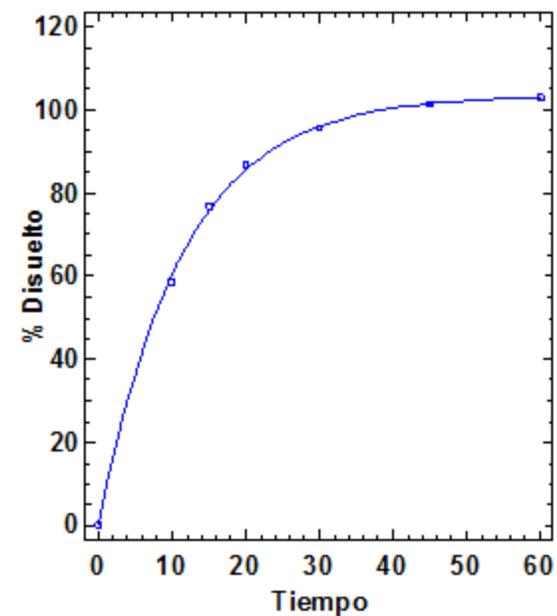


Figura 17. Cinética de Primer Orden para XLD en solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5

Ecuación:

$$\%Dis = 103.559(1 - \exp(-0.087572 * t))$$

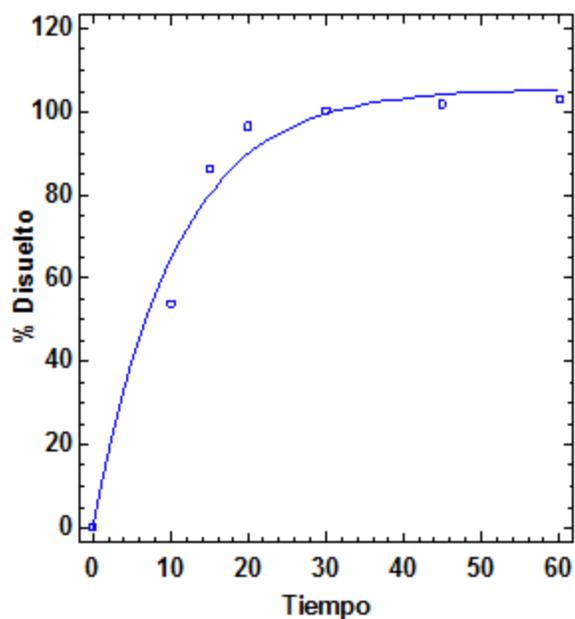


Figura 18. Cinética de Primer Orden para BRU en solución amortiguadora de Acetatos pH 4.5

Ecuación:

$$\%Dis = 105.694(1 - \exp(-0.09497 * t))$$

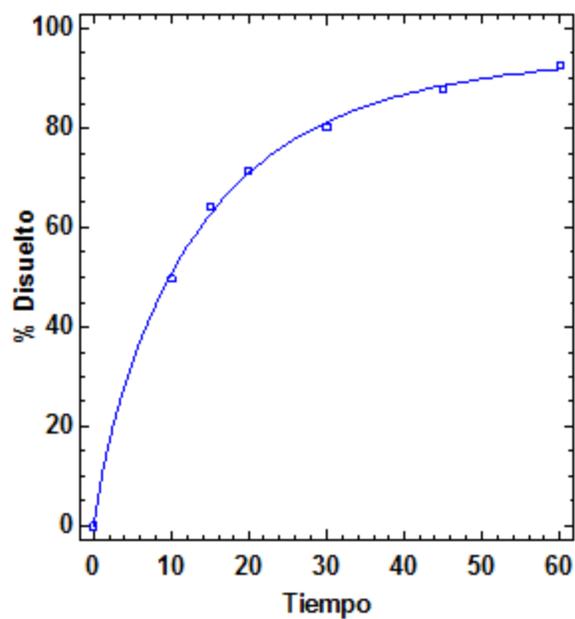


Figura 19. Cinética de Weibull para XLD en solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

Ecuación:

$$\%Dis = 94.68(1 - \exp(-0.11027 * t^{1.8446}))$$

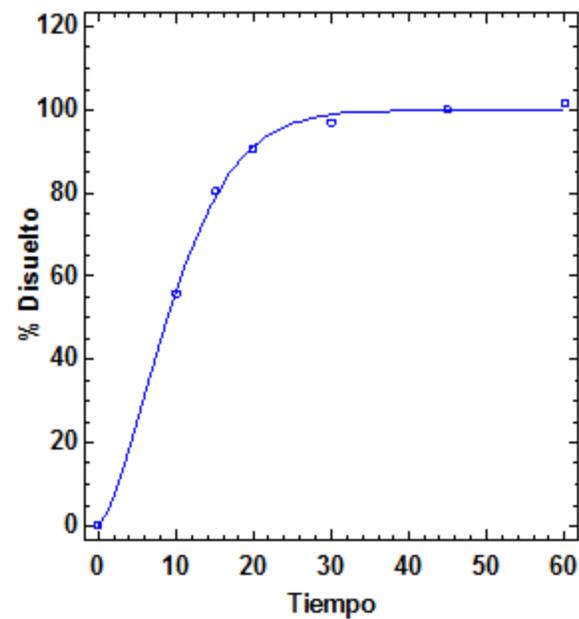


Figura 20. Cinética de Weibull para BRU en solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8

Ecuación:

$$\%Dis = 99.99(1 - \exp(-0.02443 * t^{1.5351}))$$

De acuerdo con los datos mostrados en el estudio de perfiles de disolución, se observa que M500 podría contar con la distinción de Genérico Intercambiable debido a que los perfiles de disolución obtenidos en los 3 medios son similares al del producto innovador. Para el caso de XLD y BRU, sería conveniente realizar un estudio de bioequivalencia, con el fin de establecer si las diferencias en disolución reflejan lo que sucede *in vivo*.

7.

CONCLUSIONES

El método analítico utilizado para la cuantificación de paracetamol en los 3 medios de disolución fue lineal, preciso y exacto en el rango de concentración de 1 – 13 µg/mL.

Las pruebas de control de calidad muestran que los 4 productos en estudio cumplen con las especificaciones farmacopéicas.

El perfil de disolución del producto M500 fue semejante al producto de referencia en los 3 pH's, por lo que de acuerdo al Catálogo de Medicamento Genéricos, puede considerarse intercambiable.

Los perfiles de disolución de los productos XLD y BRU no fueron similares al producto innovador en ninguno de los medios de disolución utilizados, por lo que no podrían considerarse medicamentos intercambiables y requerirán de estudios de biodisponibilidad para demostrar su intercambiabilidad, de acuerdo con lo establecido en la NOM 177 en conformidad con el Consejo de Salubridad General y la COFEPRIS.

8.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moïse P, Docteur E. 2008. Las políticas de precios y reembolsos farmacéuticos en México, OCDE, 2007. *Salud Pública de México*, 50 (4): S504 – S510.
2. COFEPRIS. Comisión de Autorización Sanitaria. 2009. Programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Marzo 2009. *Relación de Especialidades Farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos*.
3. Beyssac E, Lavigne J. 2005. Dissolution study of active pharmaceutical ingredients using the flow through apparatus USP 4. *Dissolution Technology*. 23 – 25.
4. Cherng-ju K. *Advanced pharmaceuticals: physicochemical principles*. Edit. CRC Press LLC, 2004, chapter 3. 1. 2. pp. 132 – 133.
5. Dokoumetzidis A, Macheras P. 2006. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. *International Journal of Pharmaceutics*. 321: 1 – 11.
6. Sugano K, *et al.* 2007. Solubility and dissolution profile assessment in drug discovery. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 22 (4): 225 – 254.
7. Dumont ML, Berry MR, Nickerson B. 2007. Probability of passing dissolution acceptance criteria for an immediate release tablet. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 44: 79 – 84.
8. FDA. 1997. Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid dosage forms. 1 – 11.
9. WHO. 2004. The World Medicines Situation. WHO/EDM/PAR/2004.5 Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6160e/s6160e.pdf> [Fecha de consulta 5 de octubre 2010]
10. Homedes N, López LR, Ugalde A. 2005. Multisource drug policies in Latin America: survey in 10 countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 83 (1): 64 – 70.
11. Richard G, Frank PD. 2007. The ongoing regulation of generic drugs. *The New England Journal of Medicine*. 357 (20): 1993 – 1996.
12. Secretaria de Salud. 1999. 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. DOF, 7 de Mayo de 1999.
13. Secretaría de Salud. 2008. Decreto que reforma, adiciona y deroga diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud. DOF 02-01-2008.
 14. Palma JA. 2005. Medicamentos genéricos y originales. ¿Es lo mismo un original que una copia? Revista Médica del IMSS. 43 (4): 277 – 279.
 15. Consejo de Salubridad General. 2008. Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catalogo de medicamentos genéricos y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles. DOF 21 Febrero de 2008.
 16. Charkoftaki G, Dokoumetzidis A, Valsami G, Macheras P. 2009. Biopharmaceutical classification based on solubility and dissolution: a reappraisal of criteria for hypothesis models in the light on the experimental observations. Journal compilation Nordic Pharmacological Society. Basic and clinical pharmacology and toxicology. 106: 168 – 172.
 17. Victoria E, Humphreys JE, *et al.* 2008. Biopharmaceutics Classification System: Validation and learnings of an *in vitro* permeability assay. Molecular Pharmaceutics. 6 (1): 11 – 18.
 18. Yu LX, Amidon GL, *et al.* 2002. Biopharmaceutics Classification System: The scientific basis for biowaiver extensions. Pharmaceutical Research. 19 (7): 921 – 925.
 19. WHO. 2005. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Working document QAS/04.093/Rev.4
 20. Ku MS. 2008. Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development. The AAPS Journal. 10 (1): 208 – 212.
 21. Löbenberg R, Amidon GL. 2000. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutical classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 50: 3 – 12.

22. Emami J. 2006. *In vitro* – *In vivo* correlation: from the theory to applications. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 9 (2): 31 – 51.
23. Polli JE, Abrahamsson BSI, Yu LX, Amidon GL, Baldoni JM, *et al.* 2008. Summary workshop report: Bioequivalence, biopharmaceutics classification system, and beyond. The AAPS Journal. 10 (2): 373 – 379.
24. Stavchansky S. 2008. Scientific perspectives on extending the provision for waivers of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for drug products containing high solubility – low permeability drugs (BCS – Class 3). The AAPS Journal. 10 (2): 300 – 305.
25. Blume HH, Schug BS. 1999. The Biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs – better candidates for BA/BE waiver? European Journal of Pharmaceutical Sciences. 9: 117 – 121.
26. EMA. January 2010. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr
27. FDA. 1999. Guidance for the industry: Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid dosage forms containing certain active moieties/active ingredients based on a biopharmaceutics classification system.
28. Kalantzi L, Reppas C, Dressman JB, Amidon GL, *et al.* 2006. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Acetaminophen (paracetamol). Journal of Pharmaceutical Sciences. 95 (1): 4 – 14.
29. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Biblioteca Médica Digital: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=6 [Consulta: 11 Junio 2010]
30. Therapeutic Systems Research Laboratories: [Fecha de consulta: 29 de Mayo de 2009] <http://www.tsrlinc.com/resources/services/>
<http://69.20.123.154/services/bcs/results.cfm>
31. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. 1982. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Abstract. 7 (2): 93 – 107.

- 32.** WHO. March 2010. Model list of essentials medicines. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>
- 33.** Bannwarth B, Péhourcg F. 2003. Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetics and pharmacodynamic issues. Abstract. 63: 5 – 13.
- 34.** Secretaría de Salud. 2008. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 9ª Edición.

9. ANEXO

ANEXO A. Control de Calidad

A. 1 Identidad

Tabla 25. Resultados de la prueba de identidad.

Medicamento	Tiempo retención (nm)	Media (nm)	DEA (%)
Sref	3.525		
TYL1	3.525	3.529	0.0011
TYL2	3.533		
M500a	3.533		
M500b	3.542	3.538	0.0035
XLD1	3.558	3.567	0.0118
XLD2	3.575		
BRU1	3.550	3.559	0.0095
BRU2	3.567		

A. 2 Valoración

Tabla 26. Valoración de los productos bajo estudio conteniendo 500 mg de paracetamol

Medicamento	Área	Valoración (%)	Media (%)	DE	% CV
TYL1	897885	95.2	96.3	1.6444	1.71
TYL2	919830	97.5			
M500a	867621	91.9	91.3	0.9256	1.01
M500b	855269	90.6			
BRU1	935070	99.1	97.4	2.3239	2.38
BRU2	904057	95.8			
XLD1	885279	93.8	98.0	5.8956	6.02
XLD2	963957	102.2			

A. 3 Uniformidad de dosis

Tabla 27. Datos de uniformidad de dosis de TYL y M500

TYL			M500		
Unidad	Peso (mg)	Cantidad (%)	Unidad	Peso (mg)	Cantidad (%)
1	620.5	97.4	1	589.2	91.2
2	603.6	94.7	2	591.0	91.5
3	613.5	96.3	3	580.1	89.8
4	613.7	96.3	4	588.3	91.1
5	613.8	96.3	5	591.0	91.5
6	619.4	97.2	6	596.2	92.3
7	614.4	96.4	7	582.9	90.2
8	609.6	95.7	8	596.0	92.2
9	612.4	96.1	9	588.4	91.1
10	614.6	96.5	10	595.9	92.2
Promedio	613.6	96.3	Promedio	589.9	91.3
DE	4.718	0.741	DE	5.4330	0.8409
% CV	0.77	0.77	% CV	0.92	0.92

Tabla 28. Datos de uniformidad de dosis de XLD Y BRU

XLD			BRU		
Unidad	Peso (mg)	Cantidad (%)	Unidad	Peso (mg)	Cantidad (%)
1	548.5	97.8	1	559.6	97.2
2	555.9	99.1	2	563.3	97.9
3	549.3	97.9	3	562.9	97.8
4	547.4	97.6	4	561.5	97.6
5	539.5	96.2	5	564.3	98.0
6	552.6	98.5	6	558.8	97.1
7	547.5	97.6	7	565	98.2
8	555.6	99.1	8	560.4	97.4
9	547.5	97.6	9	557.2	96.8
10	552.9	98.6	10	553.3	96.1
Promedio	549.7	98.0	Promedio	560.6	97.4
DE	4.8591	0.8663	DE	3.5833	0.6225
% CV	0.88	0.88	% CV	0.64	0.64

A. 4 Prueba de disolución

Tabla 29. Porcentaje disuelto de TYL empleando el método farmacopéico

Vaso	Absorbancia	TYL		Curva patrón TYL	
		Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	% disuelto	m	b
1	0.346	5.56	100.1	0.06080	0.00787
2	0.340	5.46	98.3	r ²	0.99842
3	0.350	5.63	101.3		
4	0.345	5.54	99.8		
5	0.348	5.59	100.7		
6	0.353	5.68	102.2		

Tabla 30. Porcentaje disuelto de M500 empleando el método farmacopéico

Vaso	Absorbancia	M500		Curva patrón M500	
		Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	% disuelto	m	b
1	0.346	5.38	96.8	0.06536	-0.00531
2	0.340	5.28	95.1	r ²	0.99806
3	0.350	5.44	97.9		
4	0.345	5.36	96.5		
5	0.348	5.41	97.3		
6	0.353	5.48	98.7		

Tabla 31. Porcentaje disuelto de XLD empleando el método farmacopéico

Vaso	Absorbancia	XLD		Curva patrón XLD	
		Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	% disuelto	m	b
1	0.344	5.19	93.4	0.06346	0.01459
2	0.341	5.14	92.6	0.99842	
3	0.350	5.29	95.1		
4	0.359	5.43	97.7		
5	0.345	5.21	93.7		
6	0.360	5.44	98.0		

Tabla 32. Porcentaje disuelto de BRU empleando el método farmacopéico

Vaso	Absorbancia	BRU		Curva patrón BRU	
		Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	% disuelto	m	b
1	0.290	5.31	95.5	0.06049	-0.03091
2	0.307	5.59	100.6	0.99639	
3	0.300	5.47	98.5		
4	0.306	5.57	100.3		
5	0.309	5.62	101.2		
6	0.293	5.36	96.4		

ANEXO B. Validación del método analítico

B. 1 Validación del Sistema

Tabla 33. Factor de respuesta del sistema en los 3 medios de disolución

Concentración [µg/mL]	Sol HCl 0.1 N		SA Acetatos pH 4.5		SA Fosfatos pH 6.8	
	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2	Curva 1	Curva 2
1	0.0670	0.0680	0.0630	0.0640	0.0630	0.0640
3	0.0657	0.0653	0.0643	0.0647	0.0640	0.0643
5	0.0652	0.0644	0.0638	0.0640	0.0642	0.0644
7	0.0643	0.0644	0.0641	0.0637	0.0643	0.0649
9	0.0646	0.0644	0.0636	0.0631	0.0648	0.0647
11	0.0641	0.0642	0.0637	0.0636	0.0641	0.0642
13	0.0641	0.0637	0.0638	0.0637	0.0642	0.0642
Media	0.0650		0.0638		0.0642	
DE	0.001219		0.000435		0.000445	
% CV	1.88		0.68		0.69	

B. 1. 1 Influencia del Filtro

Tabla 34. Influencia del filtro en el análisis de paracetamol en los 3 medios de disolución

Muestra	Absorbancia a 243 nm					
	Sol HCl 0.1 N		Sol Acetatos pH 4.5		Sol Fosfatos pH 6.8	
	3 µg/mL	11 µg/mL	3 µg/mL	11 µg/mL	3 µg/mL	11 µg/mL
Sin filtrar	0.207	0.699	0.205	0.706	0.200	0.699
Filtrado 1	0.206	0.686	0.204	0.699	0.199	0.694
Filtrado 2	0.204	0.683	0.202	0.701	0.199	0.697
Filtrado 3	0.200	0.685	0.201	0.701	0.196	0.699
Filtrado 4	0.206	0.683	0.200	0.701	0.198	0.697
Filtrado 5	0.203	0.692	0.202	0.698	0.199	0.696
Filtrado 6	0.204	0.694	0.201	0.703	0.198	0.699
Promedio	0.204	0.687	0.202	0.701	0.198	0.697
DE	0.00223	0.00471	0.00137	0.00176	0.00117	0.00190
% Retenido	1.45	1.72	1.46	0.71	1.00	0.29

B. 2 Validación del Método

Linealidad

Tabla 35. Linealidad del método para cuantificar TYL en solución de HCl 0.1 N día 1

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.96	0.072	0.073	0.072	0.072	0.0006	0.80
2.89	0.200	0.201	0.196	0.199	0.0026	1.33
4.82	0.321	0.320	0.319	0.320	0.0010	0.31
6.75	0.443	0.449	0.445	0.446	0.0031	0.69
8.67	0.569	0.563	0.569	0.567	0.0035	0.61
10.60	0.695	0.692	0.697	0.695	0.0025	0.36
12.53	0.834	0.830	0.824	0.829	0.0050	0.61
Pendiente	0.0653	0.0648	0.0650			
Ordenada	0.0072	0.0099	0.0075			
r^2	0.9996	0.9996	1.0000			

Tabla 36. Linealidad del método para cuantificar TYL en solución de HCl 0.1 N día 2

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.96	0.074	0.075	0.074	0.074	0.0006	0.78
2.89	0.196	0.200	0.199	0.198	0.0021	1.05
4.82	0.322	0.319	0.320	0.320	0.0015	0.48
6.75	0.441	0.445	0.447	0.444	0.0031	0.69
8.67	0.564	0.570	0.565	0.566	0.0032	0.57
10.60	0.694	0.686	0.695	0.692	0.0049	0.71
12.53	0.814	0.818	0.815	0.816	0.0021	0.26
Pendiente	0.0641	0.0640	0.0641			
Ordenada	0.0113	0.0132	0.0125			
r^2	0.9999	0.9999	0.9999			

Tabla 37. Linealidad del método para cuantificar TYL en SA de acetatos día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.96	0.070	0.070	0.071	0.070	0.0006	0.82
2.89	0.195	0.196	0.198	0.196	0.0015	0.78
4.82	0.323	0.324	0.326	0.324	0.0015	0.47
6.75	0.450	0.447	0.446	0.448	0.0021	0.47
8.67	0.572	0.574	0.574	0.573	0.0012	0.20
10.60	0.700	0.697	0.699	0.699	0.0015	0.22
12.53	0.816	0.814	0.820	0.817	0.0031	0.37
Pendiente	0.0648	0.0646	0.0648			
Ordenada	0.0094	0.0105	0.0106			
r^2	0.9999	0.9999	0.9999			

Tabla 38. Linealidad del método para cuantificar TYL en SA de acetatos día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.96	0.064	0.063	0.064	0.064	0.0006	0.91
2.89	0.190	0.192	0.191	0.191	0.0010	0.52
4.82	0.321	0.324	0.322	0.322	0.0015	0.47
6.75	0.443	0.439	0.439	0.440	0.0023	0.52
8.67	0.563	0.566	0.565	0.565	0.0015	0.27
10.60	0.692	0.699	0.690	0.694	0.0047	0.68
12.53	0.812	0.813	0.812	0.812	0.0006	0.07
Pendiente	0.0647	0.0650	0.0646			
Ordenada	0.0045	0.0040	0.0048			
r^2	0.9999	0.9997	0.9999			

Tabla 39. Linealidad del método para cuantificar TYL en SA de fosfatos día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.96	0.076	0.073	0.075	0.075	0.0015	2.05
2.89	0.199	0.200	0.202	0.200	0.0015	0.76
4.82	0.323	0.326	0.325	0.325	0.0015	0.47
6.75	0.450	0.446	0.454	0.450	0.0040	0.89
8.67	0.580	0.574	0.576	0.577	0.0031	0.53
10.60	0.698	0.699	0.698	0.698	0.0006	0.08
12.53	0.826	0.818	0.817	0.820	0.0049	0.60
Pendiente	0.0650	0.0645	0.0643			
Ordenada	0.0122	0.0129	0.0159			
r^2	0.9999	0.9999	0.9999			

Tabla 40. Linealidad del método para cuantificar TYL en SA de fosfatos día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.96	0.067	0.068	0.070	0.068	0.0015	2.24
2.89	0.193	0.197	0.195	0.195	0.0020	1.03
4.82	0.321	0.320	0.325	0.322	0.0026	0.82
6.75	0.445	0.450	0.447	0.447	0.0025	0.56
8.67	0.570	0.571	0.578	0.573	0.0044	0.76
10.60	0.698	0.696	0.697	0.697	0.0010	0.14
12.53	0.828	0.826	0.819	0.824	0.0047	0.57
Pendiente	0.0656	0.0653	0.0649			
Ordenada	0.0032	0.0065	0.0093			
r^2	1.0000	0.9999	0.9999			

Tabla 41. Linealidad del método para cuantificar M500 en solución de HCl 0.1 día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.91	0.067	0.067	0.069	0.068	0.0012	1.71
2.74	0.190	0.191	0.189	0.190	0.0010	0.53
4.57	0.323	0.322	0.323	0.323	0.0006	0.18
6.39	0.440	0.448	0.446	0.445	0.0042	0.94
8.22	0.558	0.563	0.559	0.560	0.0026	0.47
10.04	0.691	0.686	0.692	0.690	0.0032	0.47
11.87	0.808	0.801	0.802	0.804	0.0038	0.47
Pendiente	0.0677	0.0671	0.0673			
Ordenada	0.0071	0.0106	0.0099			
r^2	0.9997	0.9996	0.9995			

Tabla 42. Linealidad del método para cuantificar M500 en solución de HCl 0.1 día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.91	0.073	0.075	0.077	0.075	0.0020	2.67
2.74	0.202	0.197	0.200	0.200	0.0025	1.26
4.57	0.321	0.323	0.320	0.321	0.0015	0.48
6.39	0.439	0.440	0.450	0.443	0.0061	1.37
8.22	0.571	0.570	0.562	0.568	0.0049	0.87
10.04	0.690	0.688	0.694	0.691	0.0031	0.44
11.87	0.821	0.822	0.818	0.820	0.0021	0.25
Pendiente	0.0679	0.0679	0.0675			
Ordenada	0.0115	0.0113	0.0142			
r^2	0.9998	0.9998	0.9998			

Tabla 43. Linealidad del método para cuantificar M500 en SA de acetatos día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.91	0.066	0.067	0.066	0.066	0.0006	0.87
2.74	0.189	0.191	0.192	0.191	0.0015	0.80
4.57	0.324	0.317	0.323	0.321	0.0038	1.18
6.39	0.434	0.431	0.436	0.434	0.0025	0.58
8.22	0.554	0.564	0.562	0.560	0.0053	0.94
10.04	0.693	0.696	0.695	0.695	0.0015	0.22
11.87	0.810	0.807	0.805	0.807	0.0025	0.31
Pendiente	0.0679	0.0680	0.0677			
Ordenada	0.0048	0.0044	0.0071			
r^2	0.9995	0.9996	0.9996			

Tabla 44. Linealidad del método para cuantificar M500 en SA de acetatos día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.91	0.068	0.069	0.070	0.069	0.0010	1.45
2.74	0.193	0.191	0.193	0.192	0.0012	0.60
4.57	0.321	0.323	0.319	0.321	0.0020	0.62
6.39	0.434	0.436	0.437	0.436	0.0015	0.35
8.22	0.556	0.559	0.558	0.558	0.0015	0.27
10.04	0.688	0.692	0.687	0.689	0.0026	0.38
11.87	0.803	0.804	0.809	0.805	0.0032	0.40
Pendiente	0.0671	0.0673	0.0674			
Ordenada	0.0088	0.0088	0.0085			
r^2	0.9998	0.9997	0.9999			

Tabla 45. Linealidad del método para cuantificar M500 en SA de fosfatos día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.91	0.071	0.073	0.072	0.072	0.0010	1.39
2.74	0.196	0.198	0.198	0.197	0.0012	0.59
4.57	0.325	0.320	0.323	0.323	0.0025	0.78
6.39	0.450	0.449	0.444	0.448	0.0032	0.72
8.22	0.568	0.566	0.568	0.567	0.0012	0.20
10.04	0.687	0.692	0.691	0.690	0.0026	0.38
11.87	0.811	0.813	0.806	0.810	0.0036	0.45
Pendiente	0.0674	0.0675	0.0671			
Ordenada	0.0134	0.0127	0.0140			
r^2	0.9998	0.9999	0.9999			

Tabla 46. Linealidad del método para cuantificar M500 en SA de fosfatos día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.91	0.070	0.069	0.070	0.070	0.0006	0.83
2.74	0.193	0.190	0.192	0.192	0.0015	0.80
4.57	0.320	0.319	0.322	0.320	0.0015	0.48
6.39	0.440	0.445	0.442	0.442	0.0025	0.57
8.22	0.563	0.565	0.562	0.563	0.0015	0.27
10.04	0.687	0.686	0.683	0.685	0.0021	0.30
11.87	0.810	0.813	0.809	0.811	0.0021	0.26
Pendiente	0.0675	0.0679	0.0673			
Ordenada	0.0091	0.0073	0.0101			
r^2	1.0000	0.9999	0.9999			

Tabla 47. Linealidad del método para cuantificar XLD en solución de HCl 0.1 N día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.98	0.069	0.071	0.069	0.070	0.0012	1.66
2.94	0.192	0.185	0.189	0.189	0.0035	1.86
4.89	0.323	0.321	0.320	0.321	0.0015	0.48
6.85	0.443	0.441	0.443	0.442	0.0012	0.26
8.81	0.568	0.565	0.566	0.566	0.0015	0.27
10.77	0.695	0.689	0.689	0.691	0.0035	0.50
12.72	0.813	0.809	0.811	0.811	0.0020	0.25
Pendiente	0.0635	0.0632	0.0633			
Ordenada	0.0079	0.0069	0.0070			
r^2	0.9999	0.9998	0.9999			

Tabla 48. Linealidad del método para cuantificar XLD en solución de HCl 0.1 N día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.98	0.072	0.074	0.073	0.073	0.0010	1.37
2.94	0.195	0.196	0.197	0.196	0.0010	0.51
4.89	0.317	0.321	0.320	0.319	0.0021	0.65
6.85	0.438	0.443	0.448	0.443	0.0050	1.13
8.81	0.561	0.562	0.564	0.562	0.0015	0.27
10.77	0.687	0.689	0.691	0.689	0.0020	0.29
12.72	0.813	0.814	0.816	0.814	0.0015	0.19
Pendiente	0.0630	0.0629	0.0631			
Ordenada	0.0091	0.0118	0.0115			
r^2	0.9999	1.0000	0.9999			

Tabla 49. Linealidad del método para cuantificar XLD en SA de acetatos día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.98	0.072	0.072	0.071	0.072	0.0006	0.81
2.94	0.198	0.196	0.197	0.197	0.0010	0.51
4.89	0.323	0.318	0.319	0.320	0.0026	0.83
6.85	0.440	0.443	0.440	0.441	0.0017	0.39
8.81	0.562	0.566	0.566	0.565	0.0023	0.41
10.77	0.685	0.691	0.687	0.688	0.0031	0.44
12.72	0.803	0.808	0.802	0.804	0.0032	0.40
Pendiente	0.0621	0.0629	0.0624			
Ordenada	0.0147	0.0113	0.0128			
r^2	0.9999	0.9999	0.9999			

Tabla 50. Linealidad del método para cuantificar XLD en SA de acetatos día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.98	0.066	0.064	0.064	0.065	0.0012	1.79
2.94	0.191	0.188	0.186	0.188	0.0025	1.34
4.89	0.318	0.313	0.320	0.317	0.0036	1.14
6.85	0.434	0.434	0.436	0.435	0.0012	0.27
8.81	0.551	0.554	0.553	0.553	0.0015	0.28
10.77	0.690	0.686	0.687	0.688	0.0021	0.30
12.72	0.806	0.809	0.801	0.805	0.0040	0.50
Pendiente	0.0630	0.0633	0.0629			
Ordenada	0.0052	0.0014	0.0045			
r^2	0.9996	0.9999	0.9997			

Tabla 51. Linealidad del método para cuantificar XLD en SA de fosfatos día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.98	0.074	0.073	0.073	0.073	0.0006	0.79
2.94	0.200	0.196	0.198	0.198	0.0020	1.01
4.89	0.319	0.323	0.324	0.322	0.0026	0.82
6.85	0.444	0.438	0.437	0.440	0.0038	0.86
8.81	0.566	0.562	0.560	0.563	0.0031	0.54
10.77	0.686	0.690	0.682	0.686	0.0040	0.58
12.72	0.807	0.809	0.804	0.807	0.0025	0.31
Pendiente	0.0624	0.0627	0.0620			
Ordenada	0.0150	0.0122	0.0151			
r^2	1.0000	0.9999	0.9999			

Tabla 52. Linealidad del método para cuantificar XLD en SA de fosfatos día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.98	0.067	0.069	0.068	0.068	0.0010	1.47
2.94	0.194	0.192	0.191	0.192	0.0015	0.79
4.89	0.320	0.314	0.315	0.316	0.0032	1.02
6.85	0.435	0.436	0.436	0.436	0.0006	0.13
8.81	0.566	0.559	0.563	0.563	0.0035	0.62
10.77	0.688	0.681	0.681	0.683	0.0040	0.59
12.72	0.809	0.806	0.800	0.805	0.0046	0.57
Pendiente	0.0631	0.0627	0.0625			
Ordenada	0.0074	0.0075	0.0083			
r^2	0.9999	1.0000	0.9999			

Tabla 53. Linealidad del método para cuantificar BRU en solución de HCl 0.1 N día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.97	0.076	0.077	0.078	0.077	0.0010	1.30
2.92	0.201	0.200	0.203	0.201	0.0015	0.76
4.87	0.325	0.326	0.327	0.326	0.0010	0.31
6.82	0.446	0.454	0.454	0.451	0.0046	1.02
8.77	0.574	0.576	0.577	0.576	0.0015	0.27
10.72	0.704	0.696	0.699	0.700	0.0040	0.58
12.67	0.835	0.826	0.828	0.830	0.0047	0.57
Pendiente	0.0647	0.0639	0.0640			
Ordenada	0.0101	0.0146	0.0158			
r^2	0.9998	0.9999	1.0000			

Tabla 54. Linealidad del método para cuantificar BRU en solución de HCl 0.1 N día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.97	0.075	0.074	0.075	0.075	0.0006	0.77
2.92	0.197	0.196	0.195	0.196	0.0010	0.51
4.87	0.325	0.322	0.323	0.323	0.0015	0.47
6.82	0.438	0.441	0.442	0.440	0.0021	0.47
8.77	0.559	0.563	0.562	0.561	0.0021	0.37
10.72	0.685	0.683	0.682	0.683	0.0015	0.22
12.67	0.801	0.789	0.806	0.799	0.0087	1.09
Pendiente	0.0621	0.0616	0.0624			
Ordenada	0.0165	0.0183	0.0150			
r^2	0.9998	0.9996	0.9999			

Tabla 55. Linealidad del método para cuantificar BRU en SA de acetatos día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.97	0.072	0.072	0.073	0.072	0.0006	0.80
2.92	0.198	0.199	0.197	0.198	0.0010	0.51
4.87	0.317	0.321	0.318	0.319	0.0021	0.65
6.82	0.445	0.445	0.443	0.444	0.0012	0.26
8.77	0.566	0.566	0.568	0.567	0.0012	0.20
10.72	0.693	0.686	0.684	0.688	0.0047	0.69
12.67	0.806	0.815	0.811	0.811	0.0045	0.56
Pendiente	0.0630	0.0632	0.0630			
Ordenada	0.0123	0.0124	0.0123			
r^2	0.9998	0.9999	0.9999			

Tabla 56. Linealidad del método para cuantificar BRU en SA de acetatos día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.97	0.072	0.073	0.073	0.073	0.0006	0.79
2.92	0.196	0.197	0.196	0.196	0.0006	0.29
4.87	0.323	0.317	0.321	0.320	0.0031	0.95
6.82	0.434	0.435	0.433	0.434	0.0010	0.23
8.77	0.551	0.557	0.557	0.555	0.0035	0.62
10.72	0.683	0.688	0.686	0.686	0.0025	0.37
12.67	0.803	0.804	0.801	0.803	0.0015	0.19
Pendiente	0.0622	0.0626	0.0623			
Ordenada	0.0131	0.0118	0.0131			
r^2	0.9997	0.9999	0.9998			

Tabla 57. Linealidad del método para cuantificar BRU en SA de fosfatos día 1.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.97	0.069	0.067	0.067	0.068	0.0012	1.71
2.92	0.191	0.190	0.192	0.191	0.0010	0.52
4.87	0.322	0.318	0.321	0.320	0.0021	0.65
6.82	0.444	0.446	0.446	0.445	0.0012	0.26
8.77	0.568	0.571	0.569	0.569	0.0015	0.27
10.72	0.689	0.691	0.688	0.689	0.0015	0.22
12.67	0.817	0.809	0.816	0.814	0.0044	0.54
Pendiente	0.0639	0.0638	0.0639			
Ordenada	0.0071	0.0066	0.0068			
r^2	0.9999	0.9998	0.9999			

Tabla 58. Linealidad del método para cuantificar BRU en SA de fosfatos día 2.

Conc. [$\mu\text{g/mL}$]	Curva/Abs			Media	DE	% CV
	1	2	3			
0.97	0.067	0.069	0.068	0.068	0.0010	1.47
2.92	0.195	0.198	0.197	0.197	0.0015	0.78
4.87	0.321	0.323	0.325	0.323	0.0020	0.62
6.82	0.449	0.448	0.452	0.450	0.0021	0.46
8.77	0.575	0.572	0.578	0.575	0.0030	0.52
10.72	0.699	0.700	0.697	0.699	0.0015	0.22
12.67	0.825	0.820	0.811	0.819	0.0071	0.87
Pendiente	0.0648	0.0642	0.0638			
Ordenada	0.0053	0.0089	0.0116			
r^2	1.0000	0.9999	0.9995			

Precisión y exactitud

Tabla 59. Precisión y exactitud del método para cuantificar TYL en solución de HCl 0.1 N

Con. Nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.96	0.94	0.95	0.94	0.96	0.97	0.96	0.95	0.01416	1.49	0.96	0.11
2.89	2.93	2.94	2.87	2.86	2.93	2.91	2.91	0.03377	1.16	2.90	0.36
4.82	4.81	4.80	4.78	4.83	4.79	4.80	4.80	0.01937	0.40	4.81	0.19
6.75	6.71	6.80	6.74	6.70	6.76	6.79	6.75	0.04269	0.63	6.75	0.03
8.67	8.67	8.58	8.67	8.62	8.71	8.63	8.65	0.04733	0.55	8.65	0.20
10.60	10.63	10.59	10.66	10.65	10.53	10.67	10.62	0.05513	0.52	10.61	0.14
12.53	12.80	12.73	12.64	12.53	12.59	12.54	12.64	0.10723	0.85	12.55	0.21

Tabla 60. Precisión y exactitud del método para cuantificar TYL en SA de acetatos

(Conc.) ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.96	0.93	0.93	0.95	0.90	0.88	0.90	0.92	0.02505	2.73	0.94	2.61
2.89	2.86	2.87	2.90	2.85	2.88	2.86	2.87	0.01925	0.67	2.88	0.53
4.82	4.82	4.84	4.87	4.87	4.92	4.89	4.87	0.03346	0.69	4.84	0.52
6.75	6.78	6.73	6.71	6.75	6.69	6.69	6.73	0.03344	0.50	6.74	0.09
8.67	8.65	8.68	8.68	8.61	8.65	8.64	8.65	0.02759	0.32	8.67	0.02
10.60	10.62	10.57	10.60	10.60	10.71	10.57	10.61	0.05100	0.48	10.60	0.02
12.53	12.40	12.37	12.46	12.45	12.47	12.45	12.44	0.04001	0.32	12.41	0.92

Tabla 61. Precisión y exactitud del método para cuantificar TYL en SA de fosatos

(µg/mL)	Concentración experimental (µg/mL)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.96	0.97	0.92	0.95	0.91	0.93	0.96	0.94	0.02297	2.44	0.95	1.50
2.89	2.87	2.88	2.92	2.85	2.91	2.88	2.88	0.02540	0.88	2.89	0.04
4.82	4.78	4.83	4.82	4.81	4.80	4.87	4.82	0.03130	0.65	4.81	0.17
6.75	6.75	6.68	6.81	6.72	6.79	6.75	6.75	0.04625	0.69	6.75	0.00
8.67	8.75	8.66	8.69	8.64	8.65	8.76	8.69	0.05284	0.61	8.70	0.33
10.60	10.58	10.59	10.58	10.60	10.57	10.59	10.58	0.01174	0.11	10.58	0.18
12.53	12.55	12.43	12.41	12.60	12.57	12.46	12.50	0.07897	0.63	12.46	0.50

Tabla 62. Precisión y exactitud del método para cuantificar M500 en solución de HCl 0.1 N

C nom (µg/mL)	Concentración experimental (µg/mL)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.91	0.86	0.86	0.89	0.87	0.90	0.93	0.89	0.02594	2.93	0.90	1.57
2.74	2.68	2.69	2.66	2.79	2.71	2.76	2.72	0.04736	1.74	2.75	0.47
4.57	4.64	4.63	4.64	4.56	4.59	4.54	4.60	0.04504	0.98	4.56	0.10
6.39	6.37	6.49	6.46	6.31	6.33	6.47	6.41	0.07909	1.23	6.37	0.34
8.22	8.11	8.19	8.13	8.27	8.26	8.14	8.18	0.06852	0.84	8.22	0.07
10.04	10.08	10.00	10.09	10.04	10.01	10.10	10.06	0.04168	0.41	10.05	0.08
11.87	11.81	11.70	11.72	11.99	12.01	11.95	11.86	0.13674	1.15	11.98	0.92

Tabla 63. Precisión y exactitud del método para cuantificar M500 en SA de acetatos

(µg/mL)	Concentración experimental (µg/mL)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.91	0.91	0.93	0.91	0.88	0.90	0.91	0.91	0.01568	1.73	0.90	1.84
2.74	2.71	2.74	2.76	2.74	2.71	2.74	2.73	0.01880	0.69	2.73	0.43
4.57	4.69	4.59	4.68	4.64	4.67	4.61	4.65	0.04059	0.87	4.64	1.58
6.39	6.30	6.26	6.33	6.32	6.35	6.36	6.32	0.03586	0.57	6.34	0.81
8.22	8.06	8.21	8.18	8.13	8.17	8.16	8.15	0.05111	0.63	8.15	0.81
10.04	10.10	10.14	10.13	10.09	10.15	10.07	10.11	0.03057	0.30	10.10	0.57
11.87	11.81	11.77	11.74	11.79	11.81	11.88	11.80	0.04931	0.42	11.83	0.35

Tabla 64. Precisión y exactitud del método para cuantificar M500 en SA de fosfatos

(µg/mL)	Concentración experimental (µg/mL)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.91	0.84	0.87	0.85	0.89	0.88	0.89	0.87	0.02069	2.38	0.89	2.98
2.74	2.69	2.72	2.72	2.72	2.67	2.70	2.71	0.02045	0.76	2.70	1.55
4.57	4.61	4.54	4.58	4.60	4.59	4.63	4.59	0.03249	0.71	4.61	0.90
6.39	6.47	6.45	6.38	6.38	6.46	6.41	6.42	0.03908	0.61	6.42	0.40
8.22	8.22	8.19	8.22	8.21	8.24	8.19	8.21	0.01822	0.22	8.21	0.05
10.04	9.99	10.06	10.04	10.05	10.03	9.99	10.03	0.03173	0.32	10.02	0.20
11.87	11.83	11.86	11.75	11.88	11.92	11.86	11.85	0.05621	0.47	11.89	0.12

Tabla 65. Precisión y exactitud del método para cuantificar XLD en solución de HCl 0.1 N

C nom ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.98	1.01	1.04	1.01	0.96	0.99	0.98	1.00	0.02896	2.90	0.98	0.38
2.94	2.94	2.83	2.89	2.92	2.93	2.95	2.91	0.04544	1.56	2.93	0.07
4.89	4.99	4.96	4.94	4.86	4.93	4.91	4.93	0.04340	0.88	4.90	0.10
6.85	6.87	6.84	6.87	6.79	6.87	6.95	6.86	0.05198	0.76	6.87	0.25
8.81	8.83	8.78	8.79	8.75	8.76	8.80	8.78	0.02744	0.31	8.77	0.45
10.77	10.82	10.72	10.72	10.75	10.79	10.82	10.77	0.04388	0.41	10.79	0.19
12.72	12.66	12.60	12.63	12.76	12.78	12.81	12.71	0.08607	0.68	12.78	0.46

Tabla 66. Precisión y exactitud del método para cuantificar XLD en SA de acetatos

(μg/mL)	Concentración experimental ($\mu\text{g/mL}$)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.98	0.94	0.94	0.93	0.98	0.95	0.95	0.95	0.01849	1.95	0.96	1.78
2.94	2.95	2.92	2.94	2.96	2.92	2.89	2.93	0.02854	0.97	2.92	0.47
4.89	4.95	4.87	4.89	4.98	4.90	5.01	4.93	0.05593	1.13	4.96	1.42
6.85	6.82	6.87	6.82	6.82	6.82	6.85	6.83	0.02117	0.31	6.83	0.32
8.81	8.77	8.83	8.83	8.67	8.72	8.71	8.75	0.06559	0.75	8.70	1.23
10.77	10.73	10.83	10.76	10.88	10.82	10.83	10.81	0.05294	0.49	10.84	0.70
12.72	12.61	12.69	12.60	12.72	12.77	12.64	12.67	0.06520	0.51	12.71	0.13

Tabla 67. Precisión y exactitud del método para cuantificar XLD en SA de fosfatos

(µg/mL)	Concentración experimental (µg/mL)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.98	0.94	0.92	0.92	0.94	0.97	0.95	0.94	0.01956	2.08	0.95	2.55
2.94	2.96	2.90	2.93	2.96	2.93	2.91	2.93	0.02563	0.87	2.94	0.04
4.89	4.88	4.94	4.96	4.97	4.87	4.89	4.92	0.04288	0.87	4.91	0.36
6.85	6.89	6.79	6.78	6.80	6.82	6.82	6.82	0.03910	0.57	6.81	0.56
8.81	8.85	8.79	8.76	8.89	8.78	8.84	8.82	0.05170	0.59	8.84	0.32
10.77	10.78	10.85	10.72	10.83	10.72	10.72	10.77	0.05889	0.55	10.76	0.06
12.72	12.73	12.76	12.68	12.76	12.72	12.62	12.71	0.05455	0.43	12.70	0.20

Tabla 68. Precisión y exactitud del método para cuantificar BRU en solución de HCl 0.1 N

C nom (µg/mL)	Concentración experimental (µg/mL)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.97	0.96	0.98	0.99	0.94	0.93	0.94	0.96	0.02481	2.60	0.98	0.16
2.92	2.92	2.90	2.95	2.90	2.89	2.87	2.90	0.02620	0.90	2.92	0.11
4.87	4.86	4.87	4.89	4.96	4.91	4.93	4.90	0.03893	0.79	4.87	0.05
6.82	6.75	6.87	6.87	6.78	6.82	6.84	6.82	0.05120	0.75	6.83	0.12
8.77	8.75	8.78	8.80	8.72	8.79	8.77	8.77	0.02753	0.31	8.78	0.04
10.72	10.78	10.66	10.70	10.75	10.72	10.70	10.72	0.04298	0.40	10.72	0.06
12.67	12.83	12.69	12.72	12.61	12.42	12.69	12.66	0.13846	1.09	12.75	0.61

Tabla 69. Precisión y exactitud del método para cuantificar BRU en SA de acetatos

(µg/mL)	Concentración experimental (µg/mL)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.97	0.93	0.93	0.95	0.94	0.95	0.95	0.94	0.01146	1.22	0.95	2.64
2.92	2.93	2.95	2.91	2.93	2.95	2.93	2.93	0.01201	0.41	2.94	0.40
4.87	4.82	4.88	4.84	4.97	4.87	4.94	4.89	0.05809	1.19	4.93	1.12
6.82	6.85	6.85	6.82	6.75	6.77	6.74	6.80	0.05095	0.75	6.75	1.00
8.77	8.78	8.78	8.81	8.63	8.73	8.73	8.74	0.06066	0.69	8.70	0.84
10.72	10.79	10.68	10.65	10.75	10.84	10.80	10.75	0.07299	0.68	10.80	0.71
12.67	12.59	12.73	12.67	12.68	12.70	12.65	12.67	0.04867	0.38	12.68	0.05

Tabla 70. Precisión y exactitud del método para cuantificar BRU en SA de fosfatos

(µg/mL)	Concentración experimental (µg/mL)						Media	DE	CV %	Para 1 día	
	Día 1			Día 2						Media	DEA %
	C1	C2	C3	C1	C2	C3					
0.97	0.97	0.94	0.94	0.90	0.93	0.92	0.93	0.02327	2.50	0.95	2.73
2.92	2.88	2.86	2.89	2.89	2.93	2.92	2.90	0.02608	0.90	2.88	1.57
4.87	4.93	4.87	4.91	4.84	4.87	4.90	4.89	0.03251	0.67	4.90	0.59
6.82	6.84	6.87	6.87	6.83	6.81	6.88	6.85	0.02560	0.37	6.86	0.52
8.77	8.78	8.82	8.79	8.78	8.74	8.83	8.79	0.03400	0.39	8.80	0.30
10.72	10.67	10.70	10.66	10.71	10.72	10.68	10.69	0.02601	0.24	10.68	0.42
12.67	12.67	12.55	12.66	12.66	12.59	12.45	12.60	0.08852	0.70	12.63	0.34

ANEXO C

Perfiles de Disolución

Tabla 71. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de TYL en solución de HCl 0.1 N

Vaso	Tiempo de muestreo											
	t_{10}		t_{15}		t_{20}		t_{30}		t_{45}		t_{60}	
	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb
1	98.0	97.8	103.1	101.2	105.2	102.9	106.2	103.5	105.9	103.6	107.0	104.3
2	99.2	98.4	102.6	99.8	104.2	101.6	105.0	102.6	107.8	103.6	108.5	103.7
3	98.5	97.7	103.6	101.2	104.6	102.8	105.9	103.1	105.5	104.3	107.6	103.1
4	97.0	101.1	102.2	103.5	103.9	105.1	104.7	105.3	105.6	104.8	107.4	106.5
5	97.5	97.7	100.6	100.4	103.8	101.9	105.9	102.2	109.0	102.5	109.8	104.7
6	99.7	100.7	103.1	103.2	104.6	104.5	106.2	105.3	106.5	105.2	108.3	104.6
DE	1.30		1.34		1.19		1.44		1.82		2.15	
Media	98.6		102.0		103.8		104.7		105.3		106.3	
% CV	1.3		1.3		1.1		1.4		1.7		2.0	

Tabla 72. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de TYL en SA de acetatos

	Tiempo de muestreo											
	t_{10}		t_{15}		t_{20}		t_{30}		t_{45}		t_{60}	
	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb
	97.6	98.1	101.6	100.3	102.5	101.1	101.6	101.4	103.7	102.4	104.2	103.1
	96.8	98.8	101.1	102.8	102.3	102.8	102.7	103.5	103.5	104.6	103.9	105.3
	96.8	99.1	100.1	101.6	101.5	102.5	102.6	102.8	103.7	104.3	103.5	103.8
	96.7	99.1	102.5	102.0	103.8	102.0	105.2	102.3	106.0	102.4	106.7	103.6
	101.4	99.2	104.9	101.7	105.4	102.8	106.2	104.3	107.1	104.5	108.4	103.8
	97.5	97.8	100.1	102.8	103.3	102.5	102.6	104.2	103.5	103.8	105.7	104.3
DE	1.35		1.38		1.10		1.44		1.36		1.55	
Media	98.2		101.8		102.7		103.3		104.1		104.7	
% CV	1.4		1.4		1.1		1.4		1.3		1.5	

Tabla 73. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis de TYL en SA de fosfatos

	Tiempo de muestreo											
	t ₁₀		t ₁₅		t ₂₀		t ₃₀		t ₄₅		t ₆₀	
	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb	TYLa	TYLb
	99.8	96.9	100.2	100.6	100.5	101.0	101.7	101.6	101.7	101.6	101.8	101.9
	97.2	95.7	100.1	98.7	100.7	99.3	100.9	99.6	101.1	99.7	101.6	100.7
	96.1	94.0	99.8	96.7	99.8	97.7	100.2	98.6	100.5	99.0	100.6	100.0
	99.0	98.3	101.5	101.2	102.8	102.2	102.9	102.9	103.1	104.0	103.2	104.6
	96.8	97.0	99.8	98.0	99.8	99.0	100.2	100.2	100.8	101.0	102.5	101.3
	95.7	93.2	99.8	97.3	101.9	97.7	102.1	97.7	102.5	99.7	102.6	100.1
DE	1.90		1.49		1.63		1.61		1.45		1.34	
Media	96.6		99.5		100.2		100.7		101.2		101.7	
% CV	2.0		1.5		1.6		1.6		1.4		1.3	

Tabla 74. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis de M500 en solución de HCl 0.1 N

	Tiempo de muestreo											
	t ₁₀		t ₁₅		t ₂₀		t ₃₀		t ₄₅		t ₆₀	
	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b
	93.0	95.1	99.4	98.7	100.5	101.9	101.3	102.2	103.0	103.5	103.3	104.2
	90.3	90.0	98.0	96.4	99.5	97.0	100.5	100.2	101.9	101.7	101.0	104.4
	94.0	93.7	98.4	98.8	99.4	100.2	101.8	101.5	103.0	103.6	102.3	104.6
	89.6	95.6	96.3	99.4	101.3	100.4	102.4	102.1	102.9	103.3	103.4	105.3
	91.6	92.3	99.2	97.5	100.5	101.6	101.6	102.6	102.2	102.9	102.5	105.4
	94.1	97.0	99.0	100.9	100.6	103.1	102.2	104.3	103.0	106.0	103.7	106.6
DE	2.33		1.32		1.52		1.06		1.09		1.51	
Media	93.0		98.5		100.5		101.9		103.1		103.9	
% CV	2.5		1.3		1.5		1.0		1.1		1.5	

Tabla 75. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis de M500 en SA de acetatos

	Tiempo de muestreo											
	t_{10}		t_{15}		t_{20}		t_{30}		t_{45}		t_{60}	
	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b
	92.7	91.4	99.1	98.7	101.3	100.0	102.7	101.7	103.7	101.6	103.9	102.3
	90.4	90.8	98.1	98.2	101.1	100.4	102.4	102.3	103.4	102.4	104.0	103.3
	88.8	91.0	99.4	101.3	101.9	101.6	102.0	103.2	104.2	104.5	103.7	104.6
	86.5	83.7	96.1	96.8	99.7	100.1	101.8	101.8	101.8	103.6	102.6	102.8
	89.8	85.2	97.8	97.9	100.1	101.1	101.4	102.7	102.1	103.4	103.9	103.7
	92.3	88.9	96.9	95.8	98.7	98.7	100.0	99.8	99.7	101.3	101.0	101.7
DE	2.84		1.54		1.05		1.03		1.40		1.07	
Media	89.3		98.0		100.4		101.8		102.6		103.1	
% CV	3.2		1.6		1.1		1.0		1.4		1.0	

Tabla 76. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis de M500 en SA de fosfatos

	Tiempo de muestreo											
	t_{10}		t_{15}		t_{20}		t_{30}		t_{45}		t_{60}	
	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b	M500a	M500b
	90.4	86.9	97.1	92.8	98.8	94.9	99.6	97.1	100.5	97.2	101.7	97.6
	92.5	83.6	97.5	95.5	99.5	98.4	100.8	99.8	101.0	100.5	102.3	100.8
	89.7	88.1	96.1	92.5	96.2	96.5	97.9	96.6	98.3	97.6	98.9	98.1
	90.1	81.8	97.2	91.6	98.8	95.2	99.2	99.2	100.7	100.4	101.7	100.9
	89.4	84.2	96.5	93.9	96.6	95.8	97.6	98.6	100.0	100.2	100.7	100.5
	87.8	83.4	96.6	94.8	99.0	96.5	99.6	98.1	101.0	99.8	101.1	99.9
DE	3.37		2.02		1.60		1.23		1.31		1.47	
Media	87.3		95.2		97.2		98.7		99.8		100.3	
% CV	3.9		2.1		1.6		1.2		1.3		1.5	

Tabla 77. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de XLD en solución de HCl 0.1 N

	Tiempo de muestreo											
	t_{10}		t_{15}		t_{20}		t_{30}		t_{45}		t_{60}	
	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb
	50.8	42.8	73.8	79.3	85.9	89.6	95.3	101.1	100.1	104.7	101.5	106.7
	52.0	60.3	70.3	77.8	84.8	87.1	94.2	97.7	97.8	102.6	99.2	105.3
	30.2	39.9	61.3	72.5	78.8	89.4	93.9	99.5	101.6	105.9	103.6	109.7
	7.5	49.8	48.5	74.2	70.3	84.5	91.7	96.9	97.0	102.2	104.9	103.6
	39.7	27.5	66.6	66.8	84.2	83.4	95.0	94.6	100.8	101.4	102.9	105.1
	34.0	65.7	71.8	83.5	85.8	91.9	100.3	102.4	102.8	104.7	107.1	105.4
DE	15.79		9.18		5.64		3.33		2.68		2.73	
Media	41.7		70.5		84.6		96.9		101.8		104.6	
% CV	37.9		13.0		6.7		3.4		2.6		2.6	

Tabla 78. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de XLD en SA de acetatos

	Tiempo de muestreo											
	t_{10}		t_{15}		t_{20}		t_{30}		t_{45}		t_{60}	
	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb
	59.7	57.8	78.2	79.3	91.2	88.3	99.8	97.2	105.2	101.8	105.8	103.7
	62.5	59.1	78.2	77.9	88.5	88.5	96.4	96.9	102.7	102.0	104.2	103.4
	59.7	57.4	79.5	77.6	90.3	87.4	98.1	96.5	103.0	101.8	104.1	103.2
	62.4	63.2	79.9	78.3	89.2	86.4	96.7	94.9	101.7	101.7	103.5	103.0
	62.5	57.5	77.4	74.9	88.0	85.0	97.8	93.8	102.7	98.1	103.5	101.5
	53.2	49.9	70.3	68.6	80.6	79.5	90.5	89.2	98.7	96.4	99.4	99.3
DE	4.01		3.63		3.60		3.10		2.43		1.92	
Media	58.7		76.7		86.9		95.6		101.3		102.9	
% CV	6.8		4.7		4.1		3.2		2.4		1.9	

Tabla 79. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de XLD en SA de fosfatos

	Tiempo de muestreo											
	t_{10}		t_{15}		t_{20}		t_{30}		t_{45}		t_{60}	
	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb	XLDa	XLDb
	47.4	52.4	68.1	66.8	73.1	70.6	80.4	81.8	88.3	93.0	93.7	96.9
	56.6	54.8	69.7	64.2	75.4	71.7	82.9	80.4	88.5	88.3	92.7	93.3
	50.7	49.1	65.7	64.6	73.7	72.7	83.2	80.7	90.3	87.2	95.3	90.9
	49.6	48.9	64.0	63.7	68.5	70.3	77.3	77.6	85.6	85.9	90.5	91.2
	38.2	46.5	54.6	58.3	66.2	67.9	78.9	78.1	86.1	83.4	90.8	90.0
	51.4	52.5	63.5	67.0	71.2	75.4	78.8	84.0	86.5	91.4	92.3	93.6
DE	4.69		4.17		2.88		2.27		2.70		2.08	
Media	49.8		64.2		71.4		80.3		87.9		92.6	
% CV	9.4		6.5		4.0		2.8		3.1		2.2	

Tabla 80. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de BRU en solución de HCl 0.1 N

	Tiempo de muestreo											
	t_{10}		t_{15}		t_{20}		t_{30}		t_{45}		t_{60}	
	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb
	62.2	40.4	74.7	59.7	87.0	84.6	96.5	94.1	101.3	98.2	102.7	104.7
	17.3	18.8	71.0	48.9	85.7	73.3	95.2	88.7	98.9	100.6	100.3	105.3
	23.4	51.5	62.0	57.8	79.7	63.8	95.0	70.7	102.8	82.4	104.8	94.4
	19.6	13.7	49.1	41.6	71.2	54.5	92.8	79.9	98.2	96.1	106.3	105.7
	49.2	10.9	67.4	44.7	85.2	53.7	96.2	68.7	102.1	79.6	104.2	91.3
	21.4	16.8	72.6	40.0	86.8	56.9	101.5	78.2	104.0	98.5	108.4	104.7
DE	17.25		12.40		13.26		10.94		7.79		5.05	
Media	28.8		57.5		73.5		88.1		96.9		102.7	
% CV	59.9		21.6		18.0		12.4		8.0		4.9	

Tabla 81. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de BRU en SA de acetatos

	Tiempo de muestreo											
	t ₁₀		t ₁₅		t ₂₀		t ₃₀		t ₄₅		t ₆₀	
	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb
	69.5	78.6	89.7	99.7	95.5	103.2	100.1	103.5	103.3	104.0	102.5	105.3
	35.2	51.1	84.7	93.0	96.1	100.3	99.9	102.7	101.4	103.0	102.6	103.5
	75.0	49.5	92.7	87.1	99.5	94.1	101.0	98.8	101.8	100.8	102.4	102.9
	45.0	51.5	86.7	85.6	96.8	92.8	99.9	97.7	101.0	100.8	102.0	103.6
	63.1	44.5	92.0	73.3	100.1	89.4	101.4	96.2	101.5	100.3	101.9	102.7
	48.2	35.3	68.0	85.7	93.8	98.0	100.8	103.0	102.1	103.7	102.2	104.1
DE	14.51		8.62		3.84		2.17		1.24		0.98	
Media	53.9		86.5		96.6		100.4		102.0		103.0	
% CV	26.9		10.0		4.0		2.2		1.2		1.0	

Tabla 82. Porcentaje de paracetamol disuelto por unidad de dosis a partir de BRU en SA de fosfatos

	Tiempo de muestreo											
	t ₁₀		t ₁₅		t ₂₀		t ₃₀		t ₄₅		t ₆₀	
	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb	BRUa	BRUb
	47.1	75.6	97.3	80.8	99.6	83.4	100.8	91.6	101.0	98.7	101.1	101.6
	62.5	77.0	73.9	89.2	78.9	91.7	84.1	98.7	97.2	100.9	100.0	102.0
	22.8	66.8	49.3	86.5	74.9	93.7	97.3	96.8	101.6	98.6	103.1	100.5
	39.8	63.1	77.0	90.4	94.5	96.8	99.7	99.6	100.7	99.5	101.0	101.4
	54.7	66.8	94.3	78.0	100.2	91.5	100.8	97.6	101.0	100.2	101.8	102.2
	63.4	31.9	80.3	69.4	92.9	87.9	98.4	100.1	100.9	101.3	101.5	101.5
DE	17.14		12.95		7.88		4.81		1.35		0.80	
Media	56.0		80.5		90.5		97.1		100.1		101.5	
% CV	30.6		16.1		8.7		5.0		1.3		0.8	

ANEXO D

Factor de similitud (f_2)Tabla 83. Cálculo de f_2 entre TYL y XLD a t_{45} en solución de HCl 0.1 N

t (min)	% Dis _{TYL} (R _t)	% Dis _{XLD} (P _t)	R _t -P _t	(R _t -P _t) ²	f ₂
10	98.9	41.8	57.1	3260.54517	25.7
15	102.4	70.8	31.6	1000.53779	
20	104.1	84.9	19.2	367.876861	
30	105.0	97.2	7.8	60.842696	
45	105.7	102.1	3.6	12.6535271	
			Σ	4702.45604	

Tabla 84. Cálculo de f_2 entre TYL y XLD a t_{30} en SA de acetatos

t (min)	% Dis _{TYL} (R _t)	% Dis _{XLD} (P _t)	R _t -P _t	(R _t -P _t) ²	f ₂
10	98.2	58.7	39.5	1559.60559	30.1
15	101.8	76.7	25.1	630.744226	
20	102.7	86.9	15.8	249.532861	
30	103.3	95.6	7.7	58.5552847	
			Σ	2498.43797	

Tabla 85. Cálculo de f_2 entre TYL y XLD a t_{60} en SA de fosfatos

t (min)	% Dis _{TYL} (R _t)	% Dis _{XLD} (P _t)	R _t -P _t	(R _t -P _t) ²	f ₂
10	96.6	49.8	46.8	2191.83149	27.1
15	99.5	64.2	35.3	1246.09	
20	100.2	71.4	28.8	829.723416	
30	100.7	80.3	20.4	414.977641	
45	101.2	87.9	13.3	177.6889	
60	101.7	92.6	9.1	83.5396	
			Σ	4943.85105	

Tabla 86. Cálculo de f_2 entre TYL y BRU a t_{45} en solución de HCl 0.1 N

t (min)	% Dis _{TYL} (R _t)	% Dis _{BRU} (P _t)	R _t -P _t	(R _t -P _t) ²	f ₂
10	98.9	28.8	70.1	4920.59138	19.6
15	102.4	57.5	44.9	2018.70927	
20	104.1	73.5	30.6	934.735842	
30	105.0	88.1	16.9	284.749193	
45	105.7	96.9	8.8	77.4391499	
			Σ	8236.22483	

Tabla 87. Cálculo de f_2 entre TYL y BRU a t_{20} en SA de acetatos

t (min)	% Dis _{TYL} (R _t)	% Dis _{BRU} (P _t)	R _t -P _t	(R _t -P _t) ²	f ₂
10	98.2	53.9	44.4	1968.8412	28.2
15	101.8	86.5	15.3	233.619662	
20	102.7	96.6	6.1	36.9690393	
			Σ	2239.42991	

Tabla 88. Cálculo de f_2 entre TYL y BRU a t_{30} en SA de fosfatos

t (min)	% Dis _{TYL} (R _t)	% Dis _{BRU} (P _t)	R _t -P _t	(R _t -P _t) ²	f ₂
10	96.6	56.0	40.7	1655.46566	31.9
15	99.5	80.5	19.0	359.1025	
20	100.2	90.5	9.7	94.2499239	
30	100.7	97.1	3.6	12.780625	
			Σ	2121.59871	