



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONÓMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

*“Comparación de la calidad
farmacéutica entre productos de libre
venta mexicanos y estadounidenses que
contienen paracetamol”*

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

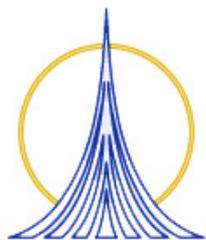
JESÚS MARTÍNEZ SALINAS

DIRECTOR: Dr. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD

ASESOR(A): M en C. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ

MÉXICO, DF

2011





Universidad Nacional
Autónoma de México

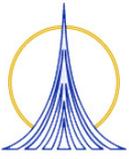


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

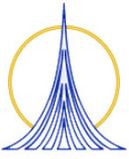
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Esta tesis fue financiada en su totalidad a través de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, con recursos del proyecto PAPIME PE-201107 ‘Fortalecimiento de la enseñanza y el aprendizaje de la Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución a través de la implementación de materiales educativos significativos’

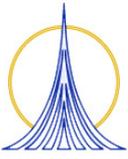


Sueño de palabras

Itlatol temiktli Auh tokniwane,
tla xokonkakikan in itlatol temiktli:
xoxopantla technemitia,
in teocuitlaxilotl, techonitwuitia
tlauhkecholelotl, techoncozctia
¡In tikmati ye ontlaneltocha
toyiollo, toknihuan!

Tecayehuatzin

¡Amigos, favor de oír
este sueño de palabras!
en tiempo de primavera nos da vida
el áureo brote de la mazorca:
nos da refrigerio la roja mazorca tierna,
pero es un collar rico el que sepamos
que nos es fiel el corazón de nuestros amigos.



A MIS PADRES.

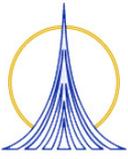
Ustedes quienes nunca escatimaron esfuerzos, tiempo y que sacrificaron gran parte de su vida para que yo siempre tuviera una educación, ustedes que siempre han estado conmigo en todo momento, que siempre me han cuidado, educado y enseñado los valores mas importantes de la vida, para que lleve una vida recta y de provecho.

En este momento, quisiera hacerles saber, que ustedes son los pilares que sustentan todo en lo que creo y lo que soy, se que ni con todas las riquezas del mundo podré pagarles todo lo que han hecho por mí.

Le doy gracias a dios por haber tenido la fortuna de tener a unos padres tan maravillosos y extraordinarios como lo son ustedes, y les doy las gracias por haberme dado la vida y por tener la dicha de tenerlos a mi lado.

Gracias, por todo el infinito amor, paciencia y apoyo que me han brindado a lo largo de mi existencia.

Este es el tesoro más grande que me ha dado la vida, MIS PADRES.



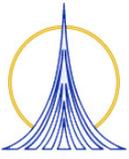
A MIS HERMANOS.

A mis hermanos quienes siempre estuvieron conmigo, apoyándome en todo momento, en las buenas y en las malas, brindándome su apoyo incondicional.

Gracias por apoyarme, pero sobre todo por tener fe en mí, esa fe que a cada momento se convierte en motivación, inspiración y determinación para cumplir mis sueños y metas en mi vida.

Hoy quiero decirles que, este solo es el final de un camino, pero será el comienzo de otro más, lleno de retos y oportunidades, y sé que con su apoyo podre lograr cualquier cosa.

Doy gracias a dios de que estén a mi lado.



A MIS AMIGOS

Hoy quiero compartir este trabajo con ustedes, ya que son parte importante de mi vida.

Gracias por compartir todos esos momentos de vida conmigo, alegrías, tristezas, angustias, por ayudarme cada momento, por apoyarme, por hacerme parte de sus vidas.

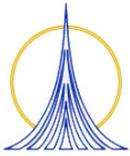
Esto también es por ustedes.

LIF

Por el apoyo recibido y los recursos para la realización del proyecto.

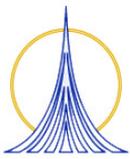
Gracias al Dr. Vicente Hernández y a la M en C Elizabeth Sánchez por el apoyo, comprensión, paciencia y por compartir sus conocimientos durante la duración del proyecto.

A la MASS Cynthia Espinosa un agradecimiento muy especial por el apoyo, paciencia, por compartir sus conocimientos, pero sobre todo por brindarme su amistad.

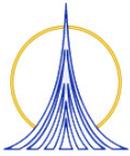


INDICE

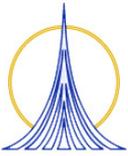
INTRODUCCIÓN.....	10
1. MARCO TEÓRICO.....	11
1.1. MERCADO MEXICANO DE MEDICAMENTOS.....	11
1.1.1. Estructura de la Industria.....	11
1.1.2. Disponibilidad Comercial del Paracetamol.....	12
1.1.3. Disponibilidad Comercial del Paracetamol en México.....	13
1.2. PARACETAMOL.....	16
1.2.1. Historia.....	16
1.2.2. Mecanismo de Acción.....	16
1.2.3. Farmacocinética.....	17
1.2.4. Toxicidad.....	18
1.3. Biodisponibilidad.....	19
1.3.1. Tabletas.....	19
1.3.2. Ventajas.....	19
1.3.3. Limitantes.....	20
1.3.4. Estudios de Control de Calidad para Tabletas.....	20
1.4. DISOLUCIÓN.....	21
1.4.1. Reseña Histórica de la Disolución.....	21
1.4.2. Definición de Disolución.....	22
1.4.3. Importancia de la Disolución.....	23
1.4.4. Perfil de la Disolución.....	24
1.4.5. Etapas de un Perfil de Disolución.....	24
1.4.6. Evaluación de Perfiles de Disolución.....	25
1.4.7. Procedimiento Especifico para Determinar f_1 y f_2	26
1.4.8. Velocidad de la Disolución.....	26
1.4.9. Factores que afectan la Velocidad de Disolución.....	26
1.4.10. Factores que Influyen en la Disolución de formas farmacéuticas sólidas.....	27
1.4.11. Equipos Especificados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª Edición para Estudios de Disolución.....	27
1.4.12. Aparatos de Disolución de la USP.....	27
1.4.13. Duración de la Prueba de Disolución.....	27



1.5. REGULACIÓN DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN NOM-177-SSA1-1998 Y FDA.....	29
1.5.1. Norma Oficial Mexicana NOM.177.SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.....	29
1.5.2. Food and Drug Administration (FDA).....	31
1.6. REFORMA A LOS ARTÍCULOS 168 Y 170 DEL REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD.....	33
1.6.1. Reglamento de Insumos para la Salud.....	33
1.6.2. Decreto que Reforma los Artículos 168 y 170 del reglamento de Insumos para la Salud.....	34
1.6.3. Escalonada la Comercialización de Fármacos Extranjeros: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).....	36
1.6.4. Organismos en contra de la Reforma al RIS.....	36
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
3. OBJETIVO.....	39
4. HIPÓTESIS.....	39
5. INSUMOS NECESARIOS PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO.....	40
5.1. REACTIVOS.....	40
5.2. EQUIPOS.....	40
5.3. MATERIAL.....	41
6. METODOLOGÍA.....	42
6.1. ADQUISICIÓN DE PRODUCTOS.....	42
6.2. CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS DE PARACETAMOL DE 500mg.....	42
6.2.1. Descripción.....	42
6.2.2. Peso Promedio.....	42
6.2.3. Variación de Peso.....	42
6.2.4. Uniformidad de Dosis.....	43
6.2.5. Desintegración.....	43
6.2.6. Friabilidad.....	43
6.2.7. Dureza.....	43
6.2.8. Infrarrojo (IR).....	43
6.2.9. Prueba de Disolución.....	44



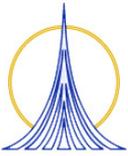
6.2.10. Parámetros de Evaluación de la Validación del Método Analítico para evaluar los Perfiles de Disolución.....	45
6.2.11. Perfiles de Disolución.....	45
6.2.12. Valoración CLAR (Cromatografía Líquida de Alta Resolución).....	47
7. RESULTADOS.....	48
7.1. Descripción.....	48
7.2. Peso Promedio.....	48
7.3. Variación de Peso.....	49
7.4. Uniformidad de Dosis.....	49
7.5. Desintegración.....	49
7.6. Friabilidad.....	49
7.7. Dureza.....	50
7.8. Infrarrojo (IR).....	50
7.9. Prueba de Disolución.....	51
7.10. Validación del Método Analítico utilizado en los Perfiles de Disolución.....	51
7.10.1. Sistema.....	51
7.10.2. Método.....	51
7.11. Perfiles de Disolución.....	52
7.12. f_1 y f_2	63
7.13. Resumen Estadístico de los Perfiles de Disolución.....	63
7.13.1. ANOVA del % disuelto a los 30min.....	64
7.13.2. Prueba de Rangos Múltiples.....	65
7.14. Valoración CLAR.....	67
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	76
9. CONCLUSIONES.....	79
10. BIBLIOGRAFÍA.....	81



INTRODUCCIÓN

La modificación de los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), tiene como consecuencia a mediano plazo la importación de medicamentos sin que necesariamente el productor se vea obligado a contar con una planta productora o un laboratorio de análisis en nuestro país. Lo anterior, ha provocado preocupación entre varios sectores de profesionales de la salud en México, toda vez que no se conoce a la fecha si la cantidad de los productos importados sea equivalente a la de los fabricados a nivel nacional, cuya manufactura está controlada a través de un estricto marco regulatorio.

Con base en lo anterior, y toda vez que uno de los mercados más atractivos para la importación de medicamentos es el de aquellos de libre venta, en este trabajo se desarrolló un estudio de la Equivalencia de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta Mexicanos y Estadounidenses que contienen paracetamol, con la finalidad de establecer si existen diferencias significativas en parámetros críticos de calidad de medicamentos mexicanos y aquellos comercializados en Estados Unidos, susceptibles de ser importados a nuestro país.



1. MARCO TEÓRICO

1.1 MERCADO MEXICANO DE MEDICAMENTOS

Actualmente la industria farmacéutica interna consta principalmente de fabricantes farmacéuticos que han desarrollado medicamentos basados en algunos importados. Los fabricantes internos elaboran sus productos utilizando su propia tecnología, aunque algunas compañías se han limitado a fabricar productos extranjeros adquiriendo tecnologías de procesos. Se ha acusado a México de piratería de ciertas tecnologías, pero el desarrollo de tecnologías internas ha sido en realidad un proceso que se ha repetido en varios países del mundo.¹

1.1.1 Estructura de la industria

En su aspecto internacional, la industria farmacéutica no se parece a casi ninguna otra. Es de naturaleza oligopólica. Son grandes corporaciones multinacionales las que dominan esta industria sumamente integrada, lo que la distingue de casi todos los demás sectores industriales.

El sector farmacéutico de México se divide en dos industrias: la industria farmacéutica propiamente dicha, que produce y vende medicamentos dosificados, y la industria fármaco química, que produce los fármacos básicos o ingredientes activos.

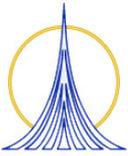
El mercado farmacéutico mexicano es actualmente el más grande de toda Latinoamérica. Representa aproximadamente el 2.7 por ciento del PIB de Manufactura y el 0.5 por ciento del PIB del país y además representa el noveno mercado farmacéutico a nivel mundial. El valor del mercado se encuentra en continuo crecimiento, mientras que economías del tamaño de Brasil y Argentina han tenido que contraer sus mercados debido a las condiciones económicas que presentan.

En la actualidad existen en México aproximadamente 224 laboratorios de medicamentos pertenecientes a 200 empresas, 46 de ellas forman parte de corporativos de capital mayoritariamente extranjero.

Los laboratorios extranjeros son productores de medicamentos de patente. En México, existen laboratorios extranjeros que participan tanto en el segmento de medicamentos de patente como en el de medicamentos de genéricos intercambiables (GI).²

Una estrategia fundamental de la política de salud, es la de realizar las modificaciones a la Ley General de Salud, en donde se busca convertir todos los productos genéricos en productos que hayan probado ser intercambiables.

La industria farmacéutica en el país cuenta con ciertas debilidades las cuales se ven reflejadas en su competitividad. Las cadenas de producción cuentan con niveles bajos de integración, no se tiene acceso a precios competitivos de las materias primas y no se cuenta con la infraestructura necesaria.



En el sector farmacéutico mexicano, unas pocas manos concentran todo. De acuerdo con datos de los propios laboratorios, apenas una decena de transnacionales; entre las que se encuentran gigantes como Schering, Bayer, Pfizer, Merck o Roche acaparan 70 por ciento de un mercado de medicamentos valuado en 120 mil millones de dólares al año. Esto provoca que los consumidores deban pagar sobreprecios en una gran lista de medicamentos que pueden ir, dependiendo de la demanda del fármaco y sus funciones, desde 20 hasta ciento por ciento del valor real.

Uno de los medicamentos mencionados anteriormente son aquellos que presentan como principio activo el paracetamol, en sus diferentes presentaciones.^{1,2}

1.1.2 Disponibilidad comercial del Paracetamol.

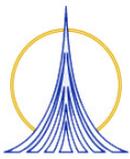
El Panadol ®, que se vende en Europa, América Latina, Asia y Australia, es la marca más extendida, vendida en más de 80 países. En Norteamérica, el paracetamol se vende como genérico o bajo varias marcas: por ejemplo Tylenol ® (figura 1) (McNeil - PPC, Inc), Anacin – 3 ® y Datriil ®. En algunas formulaciones el paracetamol se combina con el opioide codeína, a veces llamado co-codamol ®.



Figura 1. Productos que contienen paracetamol.

En los Estados Unidos y Canadá se vende como Tylenol ®; en los EE.UU. En el Reino Unido y en otros muchos países, esta combinación se vende como Tylex CD ® y Panadeine ®. Otras marcas disponibles son: Captin ®, Disprol ®, Dymadon ®, Fensum ®, Hedex ®, Mexalen ®, Nofedol ®, Pediapirin ®, Atamel ® y Perfalgan ®. En España puede adquirirse indistintamente como genérico o como medicamento "de marca". También se puede combinar con oxicodona y en EE.UU. se comercializa como Percocet ®. En México se comercializa como: Tylenol ®, Tempra ®, Mejoral ®, Tabcin ®, XL-DOL ®, GI ® etc.

En adultos, la dosis usual es de 500 a 1000 mg cuatro veces al día. La máxima dosis diaria recomendada es de 4 g. Por encima de 150 mg/kg en niños o 7,5 g en un adulto, puede darse hepatotoxicidad (daños al hígado). Las dosis recomendadas son seguras tanto para niños como para adultos. Dada su amplia disponibilidad, en muchas ocasiones su eficacia está infravalorada.^{2,3}

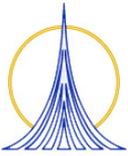


1.1.3 Disponibilidad comercial del Paracetamol en México.

En México el Paracetamol es un medicamento que puede ser adquirido sin prescripción médica y existen en el mercado diversas marcas de diferentes empresas farmacéuticas. La lista de medicamentos que contienen tabletas de paracetamol de 500 mg en México, y que tienen registro ante la Secretaria de Salud asciende a 33 productos (ver cuadro 1). La lista abarca tanto a los medicamentos de patente como a los medicamentos genéricos intercambiables y los productos sin demostración de intercambiabilidad (PSDI).⁴

Cuadro 1. Lista de medicamentos de tabletas de paracetamol 500 mg

NOMBRE	LABORATORIO	Uso y Comercialización
ABATEM®	WERMAN	PSDI
ACETAFEN®	RAYERE	PSDI
ACETIF®	NOVAG	PSDI
AC-FAST®	HORMONA	PSDI
AMOLGEN®	SOLFRAN	PSDI
ANDOX®	ATLANTIS	PSDI
ANTIDOL®	QUIM FARM	PSDI
CORIVER®	MAVER	PSDI
DATRIL®	BRISTOL MYERS SQUIBB	PSDI
DISMIFEN®	BEST	PSDI
DOLGAN FLASH®	SANOFI SYNTHEL	PSDI
DOLVIRAN®	BAYER FARMA	PSDI
ICETAZOL®	IQFA	PSDI
MAGNIDOL PLUS®	STREGER	PSDI
MEJORAL 500®	GLAXOSMITHKLINE	PSDI
MEJORAL ACTI-RAPIDO®	GLAXOSMITHKLINE	PSDI
MINOFENT®	LIOMONT	PSDI
NEODOL®	DIBA	PSDI
NOTEM®	IVAX	GI
PANOFEN®	LIFERPAL MD	PSDI
PARACETAMOL (FARMACIAS DEL AHORRO)®	-----	GI
PARACETAMOL GI®	HORMONA	GI
PHARMACEN-T®	ALPHARMA	PSDI
PARACETAMOL GI®	ALPHARMA	GI
QUITADOL®	BIOMEPI	PSDI
SINEDOL®	ITALMEX	PSDI
SOLTADOL®	SOLARA	PSDI
SON`S PIRAL®	QUIM SON`S	PSDI
TEMPERAL®	ALLEN	PSDI
TEMPRA®	BRISTOL MAYER SQUIB	Patente
TYLENOL®	JANSSEN-CILAG	Patente
VICDOL®	VICTORY ENTERPRISES	PSDI
XL – DOL®	SELDER	Patente



De los 33 medicamentos registrados hasta el 2009, sólo 4 de ellos eran Genéricos Intercambiables (GI), que representan el 12%, 3 fueron de patente y representan el 9% y los 26 medicamentos restantes son productos sin demostración de intercambiabilidad (PSDI) (ver figura 2).⁴

% de Medicamentos GI, Productos Sin Demostración de Intercambiabilidad(PSDI) y Patente

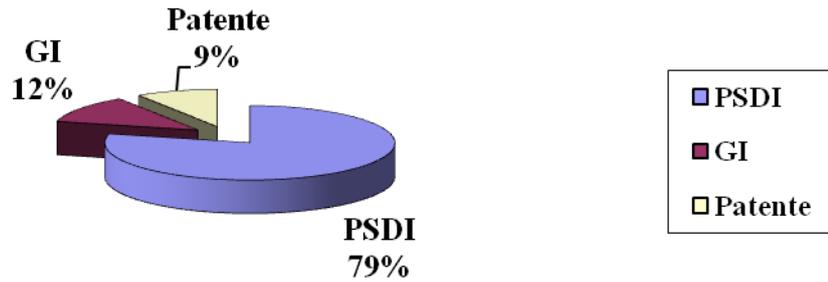


Figura 2. Porcentaje de medicamentos de Patente, Genéricos Intercambiables (GI) y Productos sin demostración de Intercambiabilidad. (PSDI).⁴

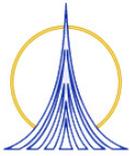
De la lista de medicamentos que se encontró, solo el 33 % (11 medicamentos de la lista de 33) se encontraron en comercialización en el Distrito Federal (ver figura 3).⁴

Medicamentos encontrados y no encontrados



Figura 3. Porcentaje de medicamentos encontrados comercializándose en el Distrito Federal.⁴

Este 33% de medicamentos encontrados se presenta a continuación el cuadro 2.⁴

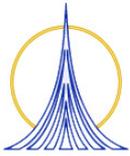


“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Cuadro 2. Lista de medicamentos de tabletas de Paracetamol 500 mg comercializados en el DF.⁴

NOMBRE	LABORATORIO
DATRIL®	BRISTOL MYERS SQUIBB
DISMIFEN®	BEST
DOLVIRAN®	BAYER FARMA
MEJORAL 500®	GLAXOSMITHKLINE
MEJORAL ACTI-RAPIDO®	GLAXOSMITHKLINE
PARACETAMOL (FARMACIAS DEL AHORRO)®	QUIMICA Y FARMACIA SA DE CV
PARACETAMOL GI®	HORMONA
PARACETAMOL GI®	ALPHARMA
TEMPRA®	BRISTOL MYERS SQUIBB
TYLENOL®	JANSSEN-CILAG
XL – DOL®	SANDOL



1.2 PARACETAMOL

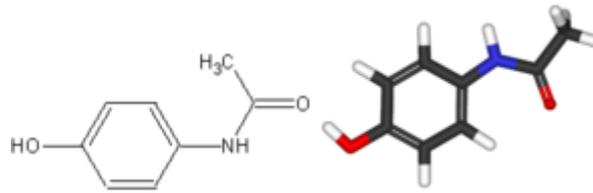


Figura 4. Paracetamol (acetaminofén)

El **paracetamol** (DCI) o **acetaminofén** es un fármaco con propiedades analgésicas, sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas.

Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares responsables de la aparición de la fiebre.

Es un ingrediente frecuente de una serie de productos contra el resfriado común y la gripe. A dosis estándar es seguro, pero su bajo precio y amplia disponibilidad han dado como resultado frecuentes casos de sobredosificación.³

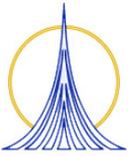
1.2.1 Historia

Harmon Morse de Northrop fue el primero en sintetizar el paracetamol en 1873. En 1893, el paracetamol fue encontrado en la orina de personas que habían ingerido fenacetina y fue aislado como un compuesto blanco y cristalino de sabor amargo.

El paracetamol fue puesto a la venta en los Estados Unidos en 1955 bajo el nombre comercial Tylenol. En 1956, tabletas de 500 mg de paracetamol se pusieron a la venta en el Reino Unido bajo el nombre de Panadol, producido por Frederick Stearns & Co, una filial de Sterling Drug Inc. En junio de 1958 se comercializó una formulación para niños, Panadol Elíxir. En 1963 el paracetamol se añadió al vademécum británico, y desde entonces se ha popularizado como un analgésico con pocos efectos secundarios y con pocas interacciones con otros medicamentos. La patente sobre el paracetamol ha expirado en los Estados Unidos, y varios genéricos están ampliamente disponibles bajo el Acta de Competitividad de Precios y la Ley de Restauración de Patentes de 1984, aunque ciertos preparados de Tylenol estuvieron protegidos hasta el 2007. En los EE.UU., la patente número 6.126.967 del 3 de septiembre de 1998 fue concedida para la "liberación extendida de preparados de acetaminofén".⁵

1.2.2 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol aunque se sabe que actúa a nivel central. Se cree que el paracetamol aumenta el umbral al dolor inhibiendo las ciclooxigenasas en el sistema nervioso central, enzimas que participan en la síntesis de las prostaglandinas. Sin embargo, el paracetamol no inhibe las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, razón por la cual carece de actividad antiinflamatoria. El paracetamol también parece inhibir la síntesis y/o los efectos de varios mediadores químicos que sensibilizan los receptores del dolor a los estímulos mecánicos o químicos.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Durante mucho tiempo se ha creído que el mecanismo de acción del paracetamol es similar al del ácido acetilsalicílico (AAS). Es decir, que actúa reduciendo la síntesis de prostaglandinas, compuestos relacionados con los procesos febriles y el dolor, inhibiendo la ciclooxigenasa (COX).

Sin embargo, hay diferencias importantes entre los efectos del ácido acetilsalicílico y el paracetamol. Las prostaglandinas participan en los procesos inflamatorios, pero el paracetamol no presenta actividad antiinflamatoria apreciable. Además, la COX también participa en la síntesis de tromboxanos que favorecen la coagulación de la sangre; el AAS tiene efectos anticoagulantes, pero el paracetamol no. Finalmente, el AAS y otros AINEs son perjudiciales para la mucosa gástrica, donde las prostaglandinas desempeñan un papel protector, pero en este caso el paracetamol es seguro.

De esta forma, mientras el AAS actúa como un inhibidor irreversible de la COX y bloquea el centro activo de la enzima directamente, el paracetamol la bloquea indirectamente y este bloqueo es inútil en presencia de peróxidos. Esto podría explicar por qué el paracetamol es eficaz en el sistema nervioso central y en células endoteliales, pero no en plaquetas y células del sistema inmunológico, las cuales tienen niveles altos de peróxidos.⁶

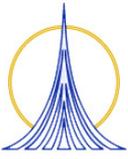
Swierkosz *et al.* (2002) encontró evidencias que indican que el paracetamol inhibe una variante de la enzima COX que es diferente a las variantes COX-1 y COX-2, denominada ahora COX-3. Su mecanismo de acción exacto no es bien comprendido aún, pero futuras investigaciones pueden esclarecerlo.

Los efectos antipiréticos del paracetamol tienen lugar bloqueando el pirógeno endógeno en el centro hipotalámico regulador de la temperatura inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas. El calor es disipado por vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo periférico y sudoración.⁷

Las sobredosis de paracetamol o el uso continuo de este fármaco pueden ocasionar hepatotoxicidad y nefropatía, debidas a un metabolito oxidativo que se produce en el hígado y, en menor grado, en el riñón. Este metabolito se une de forma covalente a las proteínas que contienen azufre, originando una necrosis celular. La depleción de las reservas de un glutatión constituye el inicio de la toxicidad hepática del paracetamol. La administración de N-acetilcisteína o metionina reducen la toxicidad hepática, pero no previene la toxicidad renal, en la que juegan un cierto papel los conjugados sulfurados del paracetamol y que se caracteriza por nefritis intersticial y necrosis papilar.^{6,7}

1.2.3 Farmacocinética

Después de la administración oral el paracetamol se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-60 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos. El paracetamol se une a las proteínas del plasma en un 25%. Aproximadamente una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de primer paso. También es metabolizada en el hígado la mayor parte de la dosis terapéutica, produciéndose conjugados glucurónicos y sulfatos, que son



posteriormente eliminados en la orina. Entre un 10-15% de la dosis experimenta un metabolismo oxidativo mediante las isoenzimas de citocromo P450, siendo posteriormente conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Después de una sobredosis, en presencia de malnutrición, o de alcoholismo existe una depleción hepática de los glucurónidos y sulfatos por lo que el paracetamol experimenta el metabolismo oxidativo que es el más tóxico, a través del sistema enzimático CYP2E1 y CYP1A2. También puede ocurrir este metabolito cuando el paracetamol se administra con fármacos que son inductores hepáticos.

En la insuficiencia renal pueden acumularse los metabolitos pero no el fármaco sin alterar.

La semi-vida de eliminación del paracetamol es de 2-4 horas en los pacientes con la función hepática normal, siendo prácticamente indetectable en el plasma 8 horas después de su administración. En los pacientes con disfunción hepática la semi-vida aumenta sustancialmente, lo que puede ocasionar el desarrollo de una necrosis hepática.^{8,9}

1.2.4 Toxicidad

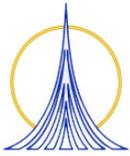
Debido a la amplia disponibilidad, sin receta, del paracetamol, éste se ha utilizado en muchos intentos de suicidio. El paracetamol no debe tomarse tras consumir alcohol, debido a que el hígado, cuando está metabolizando el alcohol, no puede metabolizar simultáneamente el paracetamol, aumentando por tanto el riesgo de hepatotoxicidad, el paracetamol no tiene el problema de la interacción con otros medicamentos.^{9,4}

Los pacientes alcohólicos, con hepatitis vírica u otras hepatopatías tienen un riesgo mayor de una hepatotoxicidad por el paracetamol debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida. La depleción de las reservas de glutatión hepático limita la capacidad del hígado para conjugar el paracetamol, predisponiendo al paciente para nuevas lesiones hepáticas.

Los antiácidos y la comida retrasan y disminuyen la absorción oral de paracetamol. Las fenotiazinas interfieren con el centro termorregulador, con lo que su uso concomitante con el paracetamol puede ocasionar hipotermia.

Los fármacos que inducen las isoenzimas hepáticas puede incrementar el riesgo de una hepatotoxicidad por los metabolitos del paracetamol. Algunos agentes inductores hepáticos son los barbitúricos, la isoniacida, la carbamazepina, la fenitoina, la rifampina, y el ritonavir. La combinación de isoniacida y paracetamol ha ocasionado graves efectos hepatotóxicos en pacientes y estudios en ratas han demostrado que la administración previa de isoniacida agrava la hepatotoxicidad del paracetamol. También se conocen casos en los que moderadas dosis de paracetamol fueron hepatotóxicas en pacientes tratados con fenobarbital.

No se recomienda el uso concomitante de paracetamol y salicilatos, por estar aumentado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal.



1.3 BIODISPONIBILIDAD

Se define como la cantidad y velocidad en la que se absorbe un fármaco que se administra en una forma farmacéutica, el activo llega a la circulación sistémica y el tiempo que tarda en hacerlo, es influenciada por factores como son: la forma farmacéutica, el estado físico de las personas, el paso a través del tracto gastrointestinal, la fisiología del tracto gastrointestinal, así como el carácter del fármaco, de acuerdo con la siguiente clasificación biofarmacéutica con base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos:¹⁰

Cuadro 3. Sistema de clasificación Biofarmacéutica (FDA) ¹¹

CLASE I	CLASE II
Alta solubilidad	Baja solubilidad
Alta permeabilidad	Alta permeabilidad
CLASE III	CLASE IV
Alta solubilidad	Baja solubilidad
Baja permeabilidad	Baja permeabilidad

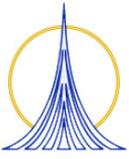
En muchos casos la rapidez con la que se presenta el efecto farmacológico depende de la velocidad con que se absorbe el fármaco en el tracto gastrointestinal. Para formas farmacéuticas orales, la absorción gastrointestinal suele estar limitada por la velocidad de liberación del fármaco a partir del medicamento. La relación entre la velocidad de disolución del fármaco y la velocidad de absorción es particularmente importante en el caso de los fármacos poco solubles, por lo que se busca modificar las características de algunos de ellos con el fin de mejorar su disolución y favorecer su absorción. La absorción de un fármaco administrado oralmente se puede ver modificada por otros factores además de la velocidad de disolución, como son la motilidad gastrointestinal, el periodo de ayuno, el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal, el contenido variable de la luz intestinal, el pH, las enzimas, los surfactantes, los lípidos de la dieta, los componentes de la formulación (que pueden llegar a afectar la permeabilidad de las membranas) y el tiempo de dosificación. Diversos estudios han demostrado que la velocidad de disolución puede proporcionar una estimación de la biodisponibilidad, en cuanto a la velocidad; así como a cantidad disuelta sirve como predictor de la cantidad absorbida (para algunos fármacos). De tal forma que la disolución es muy importante para la absorción del fármaco y la respuesta clínica, para fármacos administrados oralmente (Cuadro 3).¹⁰

1.3.1 Tabletas.

Son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos y que se obtienen por compresión de las partículas o moldeo.

1.3.2 Ventajas:

- ✚ La Posología es inequívoca.
- ✚ Versátil y razonablemente exacta.
- ✚ Cada comprimido tiene la cantidad de fármacos(s) que indica el marbete.
- ✚ Diversos fármacos, drogas vegetales y aditivos poseen caracteres peculiares ya veces desagradables a los sentidos.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”

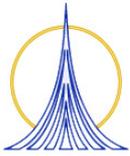
- ✚ Es fácil enmascarar su olor o sabor, atenuar o anular su color.
- ✚ Fácil de administrar.
- ✚ Facilidad de convertir los comprimidos en otra forma farmacéutica.
- ✚ Estabilidad superior.

1.3.3 Limitantes:

- ✚ Los lactantes y pacientes en estado de coma, no los pueden digerir.
- ✚ Manufactura compleja.
- ✚ Exigen muchas manos y equipo.
- ✚ Se multiplican los controles para reducir el error humano.
- ✚ Deben disgregarse en los fluidos entéricos y luego los fármacos activos que lo componen para ejercer su efecto terapéutico.

1.3.4 Estudios de control de calidad para Tabletas.

Los controles que se deben hacer a las tabletas son necesarios para verificar la calidad del producto. Se emplean diversos métodos de análisis descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª. Edición.¹²



1.4 DISOLUCIÓN

1.4.1 Reseña histórica de la disolución

En 1897 Noyes-Whitney publican acerca de la velocidad de disolución. A mayor solubilidad, mayor velocidad de disolución.

En 1900 Brüner y Tolloczko estudiaron los factores que determinan la constante de velocidad de disolución de un sólido, en los cuales se demostró que dependía de la estructura fisicoquímica del sólido, el área superficial expuesta al medio, el tipo y la velocidad de agitación, la temperatura del medio y finalmente el diseño del aparato de prueba.¹³

En 1904 Nerst y Büner, tratan de explicar algunos principios básicos del fenómeno de disolución. Cuando un sólido se encuentra sumergido en un líquido de agitación constante, el líquido pasara a un lado del sólido con una velocidad dada. Ellos, midieron por primera vez el espesor de la capa de saturación concluyendo que la velocidad de las reacciones heterogéneas depende de la velocidad de difusión del equilibrio soluto-solución que se forma en la interfase.¹⁴

Hixson y Crowell en 1931, publicaron la ley de la raíz cúbica en la cual la velocidad de disolución de un sólido en un líquido se expresa en función del área superficial y la concentración. Esta teoría considera que la forma de la partícula es esférica y que la forma se conserva durante el proceso de disolución. Así mismo toma en cuenta que la disolución se lleva a cabo en la superficie del sólido, por lo que la agitación alrededor de la partícula permanece constante en toda la superficie de tal manera que no existen puntos de estaticidad del líquido disolvente.¹⁵

El primer experimento donde se investigó la correlación entre la actividad y la disolución fue realizado por Nelson en 1957, observando diferencias entre las concentraciones y la duración de las diferentes sales de Teofilina comercialmente disponible.¹⁶

En 1960, Levy y Hayes concluyeron que la incidencia de irritación local y la velocidad de absorción del ácido acetilsalicílico están en función de la disolución.¹⁷

A finales de los 60` la biofarmacia fue establecida como una disciplina de importancia en las ciencias farmacéuticas.

En 1962, Schroeter, et.al., observaron que no existía relación entre el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución, el nuevo parámetro utilizado como monitor de la biodisponibilidad.

Con base en ello las autoridades, reconocen la necesidad de una prueba de disolución estandarizada. Para 1970 aparece la primera prueba oficial de disolución.

1975 - La USP recomienda dos aparatos para las pruebas de disolución.
Aparato 1 (canastilla) y Aparato 2 (paleta)

1978 - La FDA publica “Guías para la prueba de disolución” (“Guide lines for disolución testing”).

2000 - La FDA publica varias Guías relacionadas con la disolución.^{18, 19, 20}

1.4.2 Definición de Disolución

La disolución se define como el proceso por el cual una sustancia se dispersa molecularmente en otra que usualmente es una solución acuosa, la determinación experimental de la velocidad con la que el principio activo se disuelve bajo condiciones experimentales, proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve.²⁴

Es importante señalar la diferencia entre los conceptos de disolución y desintegración. La desintegración es la liberación de las partículas del medicamento (Figura 5).

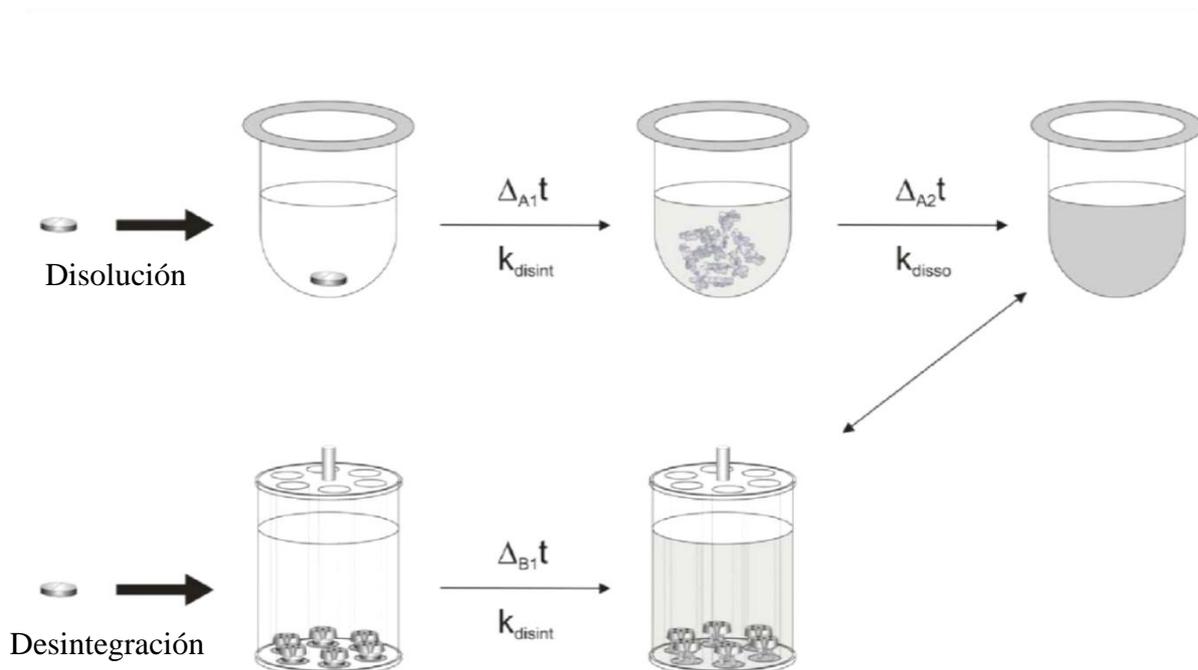
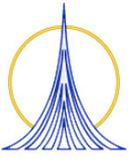


Figura 5. Procesos de disolución y Desintegración.

Se denomina disolvente al componente que determina la fase de la solución y normalmente constituye la mayor parte del sistema. Los demás componentes reciben el nombre de solutos y se dispersan en forma de moléculas o iones en el disolvente. Se denomina solubilidad del soluto en el disolvente a la magnitud de la disolución en una serie de condiciones experimentales determinadas.

Un fármaco en una forma farmacéutica sólida debe disolverse en los fluidos del tracto gastrointestinal antes de su absorción. La velocidad del proceso de disolución puede influenciar la velocidad y magnitud de la absorción, lo cual puede tener un efecto directo sobre la actividad farmacológica del preparado farmacéutico. Si el proceso de disolución se encuentra bloqueado, la absorción del fármaco no tiene lugar, lo que originará fallas terapéuticas.^{23, 24}



Si la velocidad de disolución es lenta o incompleta, el nivel sanguíneo alcanzado con el fármaco resultará bajo e insuficiente para lograr un efecto terapéutico adecuado (Figura 6).

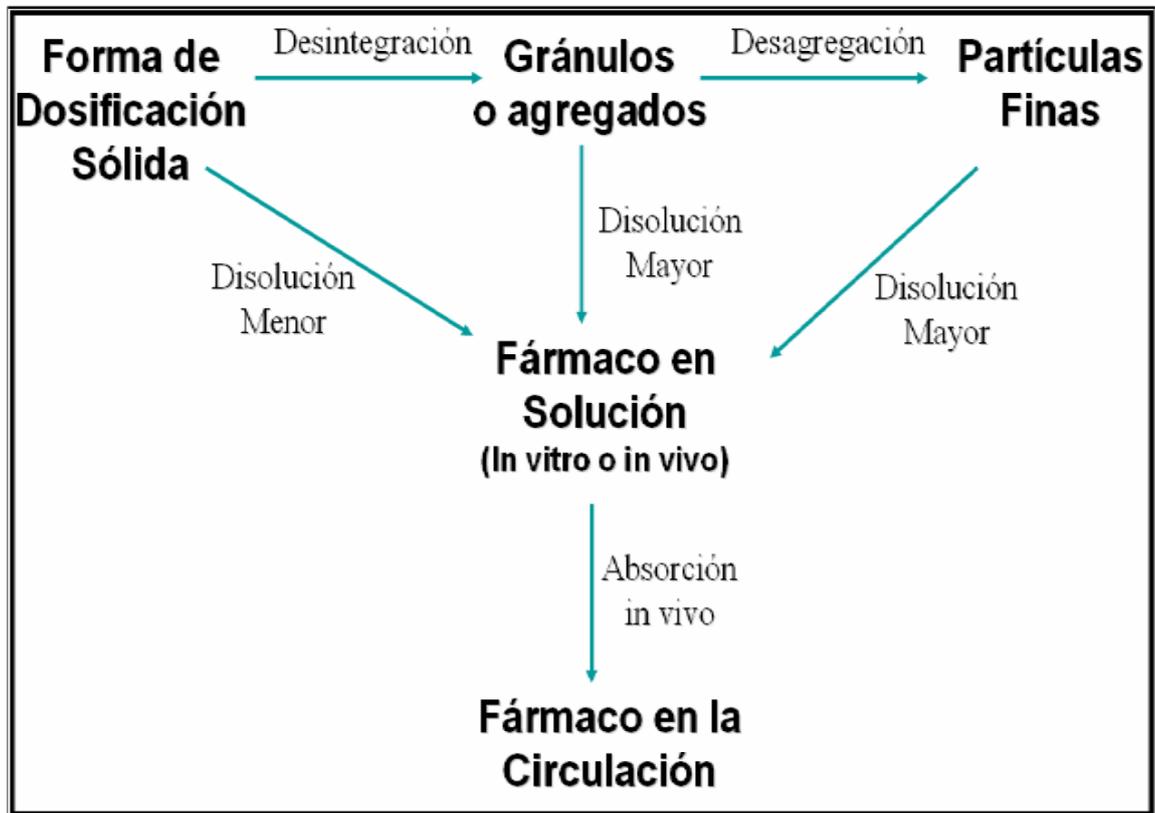
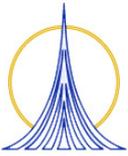


Figura 6. Disolución de formas farmacéutica sólidas.

1.4.3 Importancia de la disolución

- ✚ Ser un parámetro de control de calidad para la reproducibilidad del lote.
- ✚ Evaluar la calidad de un producto farmacéutico.
- ✚ Mejorar la formulación para modificar las propiedades fisicoquímicas intrínsecas.
- ✚ Ser una prueba importante para la intercambiabilidad de medicamentos.
- ✚ Influir en la Biodisponibilidad, y por lo tanto en la absorción del fármaco.
- ✚ Utilizada ampliamente para probar la estabilidad del producto.
- ✚ Es un requisito regulativo en las pruebas de evaluación de Formas farmacéuticas sólidas.
- ✚ En ciertos casos, la aprobación de los medicamentos por la FDA de acuerdo al ensayo de disolución in Vitro es una condición para aceptar su comercialización.
- ✚ Para algunos fármacos solo es necesario demostrar su biodisponibilidad si no logran una adecuada disolución cuando se comparan con el estándar de prueba.



Los perfiles de disolución pueden ser además utilizados para establecer los requerimientos y las especificaciones “in Vitro” de los productos genéricos.

Ayuda a evaluar e interpretar posible riesgos in vivo debido a:

- Cambios en el lugar de fabricación
- Cambios en formulación
- Cambios en proceso
- Nuevas potencias

Ayuda a controlar parámetros de:

- Manufactura
- Presión de compresión
- Densidad de la capa
- Solvente residual
- Nivel de humedad.^{18, 19, 24}

1.4.4 Perfil de disolución

Un perfil de disolución representa el efecto de la disolución del fármaco contenido en una forma farmacéutica e indica su velocidad de disolución misma que, se representa en la figura 8.

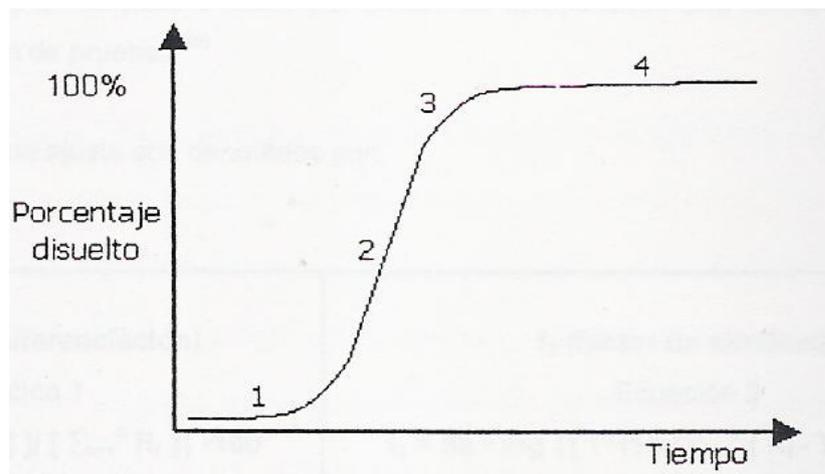
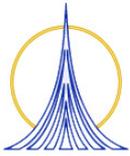


Figura 7. Etapas y Perfil de disolución.

1.4.5 Etapas de un perfil de disolución

1. Humectación del sólido.
2. Desintegración y disgregación del sólido.
3. liberación del fármaco.
4. Final del proceso.

Para realizar un perfil de disolución deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero), que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”

Antes de realizar el método de disolución se debe realizar un perfil de disolución, en el cual se establezcan los tiempos de muestreo así como el volumen de muestreo.¹⁰

1.4.6 Evaluación de los perfiles de disolución

Este método se basa en la utilización de los factores de ajuste (Cuadro 4), los cuales comparan la diferencia en el porcentaje de fármaco disuelto por unidad de tiempo entre una formulación de referencia y una formulación de prueba.

Cuadro 4 Factores de ajuste, Factor de Diferenciación (f_1) y Factor de Similitud (f_2).

f_1 (Factor de Diferencia)	f_2 (Factor de Similitud)
Ecuación 1	Ecuación 2
$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} * 100$	$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} * 100 \}$
El factor f_1 calcula la diferencia en por ciento entre las dos curvas en cada punto de muestreo y en una medida del error relativo entre las dos curvas.	El factor f_2 es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma del cuadrado del error y es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas.

Dos curvas pueden ser consideradas similares siempre que el valor de:

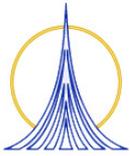
f_1 este cercano a 0, aunque puede encontrarse en el intervalo de 0-15	f_2 este cercano a 100, aunque puede encontrarse en un intervalo entre 50 y 100
--	---

Donde:

n = numero de tiempos de muestreo.

R_t = es el valor del % disuelto en cada punto de muestreo para la formulación de referencia.

T_t = es el valor del % disuelto en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.
25, 10



1.4.7 Procedimiento específico para determinar f_1 y f_2

✚ Calcular los factores de diferenciación y similitud a partir de los valores medios de disolución de ambas curvas en cada intervalo de tiempo, usando para ello las ecuaciones 1 y 2.

✚ Los ensayos de disolución se deben haber realizado bajo idénticas condiciones, usando los mismos tiempos de muestreo para ambos productos.

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

✚ Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación.

✚ Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra tiempo.

✚ Consideraciones: si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que 20 % para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10 % para los tiempos subsecuentes, se compararan los perfiles de disolución usando el factor de similitud.²⁰

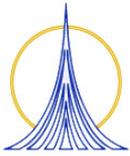
1.4.8 Velocidad de disolución

Es la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida/sólida, la temperatura y la composición del medio de disolución.

1.4.9 Factores que afectan la velocidad de disolución

Es evidente que la cinética de disolución de una sustancia a partir de un medicamento está sujeta a la influencia de un gran número de factores fisicoquímicos, como se describen a continuación:

1. Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del principio activo.
 - a. Sales/Base.
 - b. Solubilidad.
 - c. Polimorfismo.
 - d. Tamaño de partícula.
 - e. Humedad.
 - f. Cristalinidad.
 - g. Área superficial.
2. Factores relacionados a la formulación del medicamento
 - a. Excipientes (solubilidad, cantidad, humedad, tipo, método de incorporación)
3. Factores relacionados a la forma farmacéutica.
 - a. Proceso (almacenamiento, tamaño de partícula, tiempo, interacción fármaco-excipiente)
 - b. Disgregación
 - c. Desintegración
 - d. Capacidad de penetración en el medio de disolución
 - e. Capacidad de humectación



4. Factores relacionados al aparato de disolución.
5. Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución.
 - a. Composición del medio
 - b. Desgasificación
 - c. Temperatura.
 - d. Volumen
 - e. Agitación
 - f. Calibración
 - g. pH
 - h. Velocidad de agitación
 - i. Tiempos de muestreo

1.4.10 Factores que influyen en la disolución de formas farmacéuticas sólida

-  Características de las formas farmacéuticas.
-  Capacidad de humectación de la forma farmacéutica.
-  Capacidad de penetración en el medio de disolución.
-  Proceso de hinchazón.
-  Desintegración
-  Disgregación.^{18, 19}

1.4.11 Equipos Especificados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª Edición para Estudios de disolución

1. Aparato 1. Canastilla Giratoria.
2. Aparato 2. Paletas Giratorias.¹²

1.4.12 Aparatos de disolución de la USP

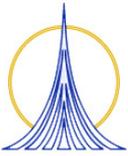
-  Aparato 1 -Cestas
-  Aparato 2 -Palas
-  Aparato 3 -Cilindro Oscilante
-  Aparato 4 -Celda de Flujo Continuo
-  Aparato 5 -Paleta sobre Disco
-  Aparato 6 -Cilindro
-  Aparato 7 -Soporte de Oscilación Vertical

1.4.13 Duración de la prueba de disolución

Durante el desarrollo, se construyen perfiles de disolución con múltiples tiempos de muestreo.

Se deben seleccionar suficientes tiempos de muestreo para caracterizar adecuadamente la curva ascendente y la meseta de la curva de disolución.

Generalmente, la duración de la prueba para productos de liberación inmediata es de 30 a 60 minutos. Durante el desarrollo se deben tomar muestras cada 10-15 minutos hasta que mas del 80 % del fármaco este en solución.



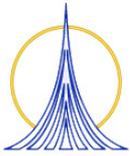
“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Para productos de liberación prolongada se deben tomar muestras hasta que por lo menos el 80 % del fármaco este en solución.

La disolución *in vitro* es la prueba físico-química mas usada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma dosificada, evaluar la variabilidad *in vitro* en cuanto a características de liberación y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos. Por la estrecha relación existente entre la velocidad de disolución como el criterio necesario y suficiente para permitir la comercialización de un producto.²⁴

La prueba de disolución en México esta regulada de acuerdo a la NOM 177-SSA1, la cual establece las pruebas y procedimientos para determinar que un medicamento es intercambiable.



1.5 REGULACIÓN DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN NOM-177-SSA1-1998 Y FDA

1.5.1 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable

En México la prueba de disolución está mencionada en la 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 y establece:

4.18 **Perfil de disolución**, a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

6.1.6. Además de la comparación de los perfiles de disolución o del estudio de bioequivalencia, se deben realizar las **pruebas de valoración** y uniformidad de dosis expresada como **uniformidad de contenido**.

6.1.7. Cuando el medicamento contenga más de un fármaco, se debe evaluar el perfil de disolución o la bioequivalencia para cada uno de ellos

7. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata

7.1. Verificación y calibración del equipo de disolución.

7.1.1. El equipo de disolución utilizado debe cumplir con las dimensiones y especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la FEUM, así como con la normatividad aplicable.

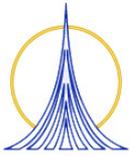
7.1.2. Se deben realizar las pruebas de confiabilidad del equipo con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación.

7.1.3. Se debe evaluar la magnitud de la vibración del equipo de disolución en condiciones estáticas, y dicha vibración no debe ser mayor que 0.1 mils (aproximadamente 0.025 mm).

7.2. Perfil de disolución.

7.2.1. Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.

7.2.2. El método de evaluación del perfil de disolución se debe registrar por escrito antes de realizar el estudio, incluyendo las condiciones experimentales como medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, forma de muestreo y fórmula de cálculo.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



7.2.3. Las condiciones experimentales para realizar la comparación del perfil de disolución deben ser las establecidas por la FEUM. En caso de que las condiciones no existan en ésta, se aceptan las descritas en las farmacopeas reconocidas internacionalmente. En caso de que no exista información se deberá realizar la prueba de bioequivalencia.

7.2.4. Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.

7.2.5. Durante la realización del perfil de disolución, los muestreos deben realizarse, dentro de los tiempos establecidos en el método de evaluación (7.2.2) con una variación que no afecte los resultados de la prueba. Utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

7.2.6. El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.

7.4. Evaluación de perfiles de disolución.

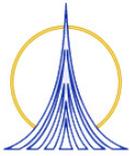
7.4.1. El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

7.4.2. Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

7.4.3. Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

7.4.4. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsiguientes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f) definido en la siguiente ecuación:

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



Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

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

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

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

7.4.5. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el medicamento de referencia es mayor que el establecido en el numeral 7.4.4., utilizar una prueba estadística científicamente sustentable.²⁵

1.5.2 Food and Drug Administration (FDA)

La FDA tiene una guía completa y exclusiva para la prueba de disolución.

La FDA establece en su guía para la industria las pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata.

Cómo establecer especificaciones de disolución.

A. Enfoques para establecer especificaciones de disolución para una entidad química nueva

B. Enfoques para establecer especificaciones de disolución para productos genéricos

C. Casos especiales

D. Metodología de mapeo o superficie de respuesta

E. Correlaciones *in vivo-in vitro*

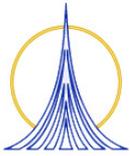
F. Validación y verificación de las especificaciones

Comparaciones de perfiles de disolución.

A. Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud

B. Procedimiento independiente de modelo de región de confianza multivariado

En casos donde la variación dentro de la corrida es más del 15% de CV, conviene más un procedimiento independiente de modelo multivariado para la comparación de los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:



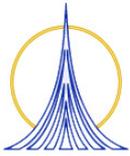
1. Determinar los límites de similitud en términos de la distancia estadística multivariada (MSD) con base a diferencias en disolución entre las corridas en relación a las corridas de referencia (aprobadas por patrón).
2. Calcular la MSD entre las disoluciones de prueba y referencia medias.
3. Calcular el intervalo de certeza del 90% de la verdadera MSD entre las corridas de prueba y referencia.
4. Comparar el límite superior del intervalo de certeza con el límite de similitud. Se considera que la corrida de prueba es similar a la corrida de referencia si el límite superior del intervalo de certeza es igual a o menor al límite de similitud.

C. Enfoques dependientes de modelos

Se han descrito varios modelos matemáticos en la literatura para corresponder a los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes procedimientos para permitir la aplicación de estos modelos a la comparación de los perfiles de disolución:

1. Seleccionar el modelo más apropiado para los perfiles de disolución de las corridas patrones anteriores al cambio y aprobadas. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros (como los modelos lineal, cuadrático, logístico, probit y Weibull).
2. Usando los datos para el perfil generado para cada unidad, aparear los datos con el modelo más apropiado.
3. Se fija una región de similitud basada en la variación de parámetros del modelo apareado con las unidades de prueba (p.ej., cápsulas o comprimidos) de las corridas aprobadas patrones.
4. Calcular la MSD en los parámetros del modelo entre las corridas de prueba y referencia.
5. Calcular la región de certeza del 90% de la verdadera diferencia entre las dos corridas.
6. Comparar los límites de la región de certeza con la región de similitud. Si la región de certeza está dentro de los límites de la región de similitud, se considera que la corrida de prueba tiene un perfil de disolución similar a la tanda de referencia.

Es importante aclarar que mientras la FDA tiene una guía completa y específica para la prueba de disolución en México sólo se cuenta con lo mencionado en la NOM-177 en algunos numerales.¹¹



1.6 REFORMA A LOS ARTÍCULOS 168 Y 170 DEL REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD

El artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) establecía, antes del 4 de agosto de 2008, que para ser titular del registro sanitario de un medicamento, se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos establecida en nuestro país.

1.6.1 Reglamento de Insumos para la Salud (RIS)

ARTÍCULO 168. Para ser titular del registro sanitario de un medicamento se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano.

ARTÍCULO 170. Para obtener el registro sanitario de medicamentos alopáticos de **fabricación extranjera**, además de cumplir con lo establecido en el artículo 167 de este Reglamento, se anexarán a la solicitud los documentos siguientes:

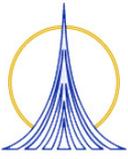
- I.** El certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen;
- II.** El certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos y constancia de buenas prácticas de fabricación expedida por la autoridad correspondiente del país de origen, y
- III.** La carta de representación, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro.²⁷

Esta disposición ha permitido a la autoridad sanitaria garantizar la comprobación de Buenas Prácticas de Manufactura, y ha abierto la posibilidad de contar con un responsable en México en caso de efectos secundarios adversos de consideración. Uno de los grandes logros que se han obtenido con dicha norma, ha sido la contención eficaz y eficiente de riesgos sanitarios provocados por medicamentos de importación.

El 1 de septiembre de 2006, un Panel Arbitral dio a conocer el Informe Final mediante el cual se resolvió una controversia suscitada por violación al Trato Nacional entre El Salvador y México, en cuyas conclusiones y recomendaciones establece que se debe permitir el otorgamiento de un registro sanitario sin necesariamente contar con una fábrica o planta en México.

En cumplimiento a dicho laudo arbitral, el 30 de marzo de 2007, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) presentó a la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER) un proyecto de reformas al RIS mediante el cual se busca la eliminación del llamado "requisito de planta".

Existe el riesgo, que radica en la importación de medicamentos con nulo o deficiente efecto terapéutico y que, por lo tanto, también atentan contra la salud de los pacientes.^{26, 27}



1.6.2 Decreto que reforma los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud

El pasado miércoles 5 de agosto de 2008 el ciudadano presidente de los Estados Unidos Mexicanos Felipe de Jesús Calderón Hinojosa publicó en el Diario Oficial de la Federación el decreto que reforma y adiciona diversas disposiciones del Reglamento de Insumos para la Salud.

Se cita a continuación el decreto que reforma los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud:

Considerando.

Que el derecho de protección de la salud consagrado en el artículo 4o. Constitucional, se expresa en la Ley General de Salud en las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y confiere a la Secretaría de Salud el control sanitario del proceso, uso, importación, exportación, aplicación, disposición final y publicidad para los insumos para la salud, entre ellos los medicamentos;

Que para que la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios fortalezca el control sanitario de los medicamentos, el Gobierno Federal le asignará los recursos necesarios para el cumplimiento del presente ordenamiento.

Que es fundamental contar con mayor disponibilidad de medicamentos que cumplan con calidad, seguridad y eficacia, a precios accesibles para la población en general, y facilitar el acceso a medicamentos a los grupos desprotegidos que lo requieren,

Que es necesario hacer más eficiente la cadena de suministro en medicamentos y mejorar la competitividad del sector en beneficio de la población; he tenido a bien expedir el siguiente

Decreto que reforma los artículos 168 y 170 del reglamento de insumos para la salud

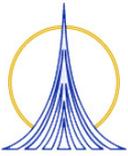
ARTÍCULO ÚNICO. Se reforman el artículo 168 y la fracción III del artículo 170 del Reglamento de Insumos para la Salud, para quedar como sigue:

"ARTÍCULO 168. Para ser titular del registro sanitario de un medicamento se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano. Para el caso de fabricantes extranjeros se requiere contar con licencia, certificado o documento que acredite que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos, expedido por la autoridad competente del país de origen.

ARTÍCULO 170. ...

I. y II. ...

III. El documento que acredite a un representante legal con domicilio en los Estados Unidos Mexicanos."



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Transitorios.

PRIMERO.- El presente Decreto entrará en vigor conforme a lo siguiente:

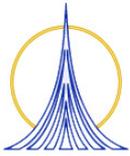
- a) Al día siguiente de su publicación por lo que se refiere a su observancia tratándose de medicamentos antirretrovirales;
- b) A los seis meses posteriores a su publicación, para el caso de vitamínicos, vacunas, sueros, hemoderivados, antitoxinas, hormonales de origen biológico, medicamentos homeopáticos y medicamentos herbolarios;
- c) A los doce meses posteriores a su publicación, para medicamentos biotecnológicos y biológicos no especificados en el párrafo anterior;
- d) A los dieciocho meses posteriores a su publicación, para medicamentos que contengan estupefacientes o psicotrópicos y medicamentos de libre acceso de conformidad con lo establecido en las fracciones I, II, III, V y VI del artículo 226 de la Ley General de Salud, y
- e) A los veinticuatro meses posteriores a su publicación, para los demás medicamentos en los términos de la fracción IV del artículo 226 de la Ley General de Salud.

SEGUNDO.- Las solicitudes de registro sanitario que se encuentren en trámite a la entrada en vigor del presente Decreto, se atenderán conforme a las disposiciones vigentes al momento de su presentación.

TERCERO.- Las erogaciones que, en su caso, se requieran para dar cumplimiento a lo dispuesto en este Decreto, se realizarán con cargo a la disponibilidad presupuestaria de la Secretaría de Salud.

Dado en la Residencia del Poder Ejecutivo Federal, en el Distrito Federal, a cuatro de agosto de dos mil ocho.- **Felipe de Jesús Calderón Hinojosa.**- Rúbrica.- El Secretario de Economía, **Eduardo Sojo Garza Aldape.**- Rúbrica.- El Secretario de Salud, **José Ángel Córdova Villalobos.**- Rúbrica.²⁸

Esta reforma al Reglamento de Insumos para la Salud como anteriormente se menciona, es un riesgo para la importación de medicamentos, ya que no se contaría con la certeza de su efecto terapéutico y esto atentaría contra la salud de los pacientes.



1.6.3 Escalonada la comercialización de fármacos extranjeros: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) informó que la eliminación del "requisito de planta" para comercializar en el país medicamentos hechos en el extranjero será escalonada y no inmediata para todos.

En un comunicado, explicó que la aplicación integral de esta medida tardará aproximadamente dos años y dependerá del medicamento, pero los tratamientos contra el VIH/Sida serán los primeros en eliminar ese requisito.

Indicó que para el caso de vitamínicos, vacunas, sueros, hemoderivados, antitoxinas, hormonales de origen biológico, homeopáticos y herbolarios la medida se aplicará a los seis meses posteriores a su publicación.

El órgano precisó que a los 12 meses de ser publicado el decreto se aplicará para medicinas biotecnológicas y biológicas no especificadas, mientras que a los 18 meses se podrán importar aquellos que contengan estupefacientes o psicotrópicos.

Asimismo, se importarán medicamentos de libre acceso y después de 24 meses, la reforma aplicará para los demás fármacos.²⁹

1.6.4 Organismos en contra de la Reforma al RIS

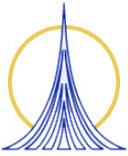
El anteproyecto de reforma al Reglamento de Insumos para la Salud sigue sin contar con la aprobación de la industria farmacéutica, la iniciativa ha recibido varios comentarios de rechazo porque traería un "resultado catastrófico" en materia de riesgo sanitario.

La Asociación Mexicana de Laboratorios Farmacéuticos (AMELAF) señala preocupación por el "profundo desconocimiento de los sistemas de operación de la industria farmacéutica y el alto grado de buenos propósitos y discrecionalidad en las medidas a tomar".

Esta reforma tiene como punto neurálgico la eliminación del requisito de contar con una fábrica instalada en México para la obtención del registro sanitario de un medicamento, con lo que, según los opositores, se abrirían las puertas del país a productos de dudosa calidad.

AMELAF envió un par de escritos. En el primero resaltó que contar con medicamentos de calidad comprobada, eficaces y seguros, así como garantizar que sean accesibles a la población con precios justos, deben representar intereses nacionales que comulguen con el aumento de la capacidad productiva y tecnológica de la industria farmacéutica instalada en México.

Con el proyecto de modificación del reglamento, la SSA da respuesta a un laudo judicial en favor de El Salvador, que reclamó la aplicación del Tratado de Libre Comercio suscrito por México con ese país, Guatemala y Honduras, lo que implica dar un trato de nacionales a las empresas de esas naciones.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”

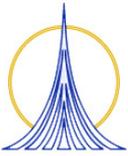
Ante ello, CONCAMIN destacó que con la finalidad de asegurar la salud de sus habitantes, naciones con un alto nivel de vigilancia sanitaria establecen estrictas disposiciones que regulan e impiden la entrada de productos de dudosa calidad.

Señala que así como lo hacen la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA, por sus siglas en inglés) y la Food and Drug Administration de Estados Unidos, también México debe contar con una normatividad que a través de su aplicación estricta permita evitar riesgos sanitarios a la población.

En el mismo sentido se manifestó laboratorios Kendrick, el cual planteó que la nueva normatividad debe prever la obligación de la SSA de verificar las instalaciones y prácticas de manufactura de las empresas que pretendan vender productos médicos en México. Sobre este tema, el anteproyecto deja sólo como posibilidad que la SSA realice estas actividades de inspección y vigilancia.

AMELAF fue más allá y directamente rechazó la validez jurídica de las Cartas Paralelas del tratado comercial con Centroamérica, las cuales carecen del consentimiento del Estado mexicano. Sin embargo, indicó la asociación que se les "pretende utilizar como fundamento para la apertura de las fronteras comerciales de México para la importación de medicamentos de todo el mundo".

Es evidente, subrayó AMELAF, que de permitir la libre importación de medicamentos en "las condiciones en que se encuentran" los órganos reguladores y de vigilancia, "de ninguna manera garantizan efectividad y probidad" en sus acciones, las cuales son el sustento de la propuesta de anteproyecto que la SSA presentó el 28 de junio de 2008.³⁰



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

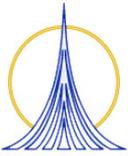
Los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) establecían que para ser titular del registro sanitario de un medicamento, se requería contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos establecida en nuestro país.

Las reformas establecidas por decreto presidencial a los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud, señala el retiro del requisito de planta para comercializar medicamentos.

Antes de la reforma, uno de los logros importantes del requisito de planta, era asegurar que los medicamentos que se venden en México fueran analizados dentro del país por una planta farmacéutica ya establecida, para que la calidad de los productos no se viera comprometida.

El impacto de la reforma radica, en que, al tener libre acceso los medicamentos importados, no se podrá asegurar de manera inequívoca su calidad y efectividad terapéutica, y por lo tanto, se atenta contra la salud de los pacientes.

Con base en este antecedente, nace la necesidad de evaluar los medicamentos elaborados en el extranjero contra los elaborados en México, para saber si existe equivalencia entre las marcas, a partir del estudio y comparación de sus perfiles de disolución y sus controles de calidad.

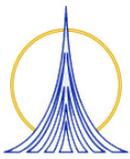


3. OBJETIVO

Conocer si existe diferencia en la calidad de medicamentos (tabletas de Paracetamol de 500 mg) fabricados en México contra las fabricadas en el extranjero, mediante sus perfiles de disolución y controles de calidad.

4. HIPÓTESIS

Con los resultados de los perfiles de disolución y los controles de calidad de las diferentes marcas comerciales de tabletas de Paracetamol de 500 mg fabricadas en México y en el extranjero, éstas resultaran ser diferentes



5. INSUMOS NECESARIOS PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO

5.1 REACTIVOS

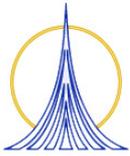
Cuadro 5. Reactivos

REACTIVO	FABRICANTE	LOTE
Ácido Clorhídrico	J T Baker	C37486
Agua Destilada	Theisser	-----
Hidróxido de Sodio	J T Baker	B14C70
Sulfato de Sodio Anhidro	Merck	706128
Nitrógeno	AGA	-----
Metanol	J T Baker	E34C34
Nitroferriicianuro	-----	-----
Acido Acético Glacial	J T Baker	A36C77
Fosfato Monobásico de Potasio	J T Baker	E13C00
Fosfato Dibásico de Sodio Heptahidratado	J T Baker	A47C24
Estándar de Paracetamol	SIGMA-ALDRICH	045K8800
Estándar de Acido p-aminofenol	-----	-----

5.2 EQUIPOS

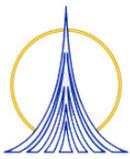
Cuadro 6. Equipos

EQUIPO	MARCA	MODELO
Balanza analítica	Mettler	PLM 400
Microbalanza	Mettler	MTS
Desintegrador	Mayasa	1379618
Disolutor	Vankel	VK700
Potenciómetro	Conrning Pinnacie	2159564
Espectrofotómetro UV-VIS	Varian	Cary 50 Byo
HPLC	Varian	Pro Star 410
Sonicador	VWR	75D
Friabilizador	MAYASA	-----
Durómetro	Vanderkamp	VK200
IR	-----	-----



5.3 MATERIAL.

Accesorios para Desintegrador
Accesorios para Disolutor
Swynex
Anillos de acero inoxidable
Bureta 25 mL
Brocha
Bomba de vacío
Celdas de cuarzo
Desecador
Espátula
Gradilla
Jeringas 5 mL
Marcador
Magneto
Matraz volumétrico 100 mL
Matraz volumétrico 10 mL
Micropipeta 1-1000
Micropipeta 1-100
Parrilla de Agitación y calentamiento
Perilla
Probeta 1000mL
Papel glasine
Soporte universal
Termómetro 0°C – 110°C
Tubos de ensaye
Vaso de precipitados 1000 mL
Vaso de precipitados 500 mL
Vaso de precipitados 100 mL
Vaso de precipitados 10 mL



6. METODOLOGIA

6.1 ADQUISICIÓN DE PRODUCTOS

En los Estados Unidos de America, los productos Tylenol extra strength capletas 500mg y Tylenol extra strength gelcaps 500mg, fueron adquiridos en Wall Mart y Wallgreen's, en San Diego California en el mes de enero del 2007.

Los productos adquiridos en México, Distrito Federal son Tylenol tabletas 500mg, Tempra tabletas 500mg y Paracetamol GI tabletas 500mg en las Farmacias de similares y en la Farmacia Paris en el mes de Febrero del 2007.

Cuadro 7. Productos adquiridos.

Marca.	Presentación.	Laboratorio (Fabricante)	No de lote.	Fecha de Caducidad
Tylenol strength	extra Capletas 500mg	Janssen-Cilag	PDA089	Mayo 2010
Tylenol strength	extra Gelcaps 500mg	Janssen-Cilag	PJA152	Febrero 2010
Tylenol	Tabletas 500mg	Janssen-Cilag	KHE215	Junio 2010
Tempra	Tabletas 500mg	Bristol Myers Squibb	6K15867	Octubre 2009
Paracetamol GI	Tabletas 500mg	Hormona	801216	Enero 2010

6.2 CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS DE PARACETAMOL de 500 mg

Se realizaron pruebas de control de calidad como producto terminado de las tabletas de Paracetamol 500 mg de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª edición.

6.2.1 Descripción

Esta prueba se emplea para describir las características físicas de un producto mencionado en su monografía individual como puede ser forma, color homogéneo libre de fracturas e imperfecciones.¹²

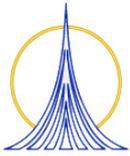
6.2.2 Peso Promedio

Esta prueba es un indicativo de la medida de peso en un proceso de tableteado.

Se pesaron individualmente 10 tabletas y se calculo la media, desviación estándar y la desviación estándar relativa.¹²

6.2.3 Variación de Peso

Se pesaron con precisión de manera individual 20 tabletas y se calculo el peso promedio.¹²



6.2.4 Uniformidad de Dosis

Esta prueba establece el rango de principio activo contenido en la forma farmacéutica, el cual proporciona información acerca del comportamiento del principio activo en la formulación, en el momento que se está tableteando.

- La uniformidad de dosis se realizó por medio de variación de masa.
- Se pesaron con exactitud 10 tabletas individualmente.
- Con el resultado de la valoración del principio activo, se calculó el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas.¹²

6.2.5 Desintegración

La prueba se basa en el tiempo requerido por las tabletas para reblandecerse o disgregarse en un medio líquido bajo condiciones establecidas.

- En cada uno de los seis tubos de la canastilla, se depositó una tableta o gragea, y se colocó en cada tubo un disco.
- Se puso el aparato en operación utilizando como líquido de inmersión agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Se monitoreó el tiempo requerido por las tabletas para desintegrarse en el medio.¹²

6.2.6 Friabilidad

Se tomaron 10 tabletas y se pesaron en conjunto, se depositaron en el friabilizador. Se accionó a una velocidad de 20rpm por 5min. Al finalizar la prueba se limpiaron las tabletas y se pesaron.¹²

Se calculó el porcentaje de friabilidad con la siguiente fórmula:

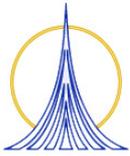
$$((\text{Peso inicial}-\text{Peso final})/\text{Peso final}) \times 100$$

6.2.7 Dureza

Esta prueba se realizó con 10 tabletas. Se colocó cada tableta en el durometro y se determinó su dureza.¹²

6.2.8 Infrarrojo (IR)

- Se trituraron hasta polvo fino 10 tabletas.
- Se pesó una cantidad de polvo equivalente a 10mg de paracetamol.
- Se transfirió a un tubo de ensayo, se agregaron 20mL de acetato de etilo, se agitó durante 5min.
- Se filtró a través de sulfato de sodio anhidro y se evaporó el filtrado a sequedad con corriente de nitrógeno.
- Se colocó el evaporado en un frasco vial.
- Se trató de manera similar la sustancia de referencia.
- El espectro de absorción IR obtenido con la preparación de la muestra corresponde con el obtenido con la preparación de referencia.¹²



6.2.9 Prueba de Disolución

Este método se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de liberación de una determinada cantidad de activo en un tiempo establecido por la monografía.

1. Aparato 2. Q=80 %.
2. Medio de disolución. Solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de sodio)
3. Preparación de referencia. Se pesa una solución de la SRef de paracetamol en SA de fosfatos pH 5.8, que contiene 5.0 ug/mL.
 - a. Se pesan 5mg y colocarlos en un matraz de 100mL se lleva al aforo con SA de fosfatos pH 5.8
 - b. Se toma 1mL y se coloca en un matraz aforado de 10mL, se lleva al aforo con SA de fosfatos pH 5.8
4. Procedimiento.
 - a. Se coloca cada tableta con 900mL de SA de fosfatos pH 5.8.
 - b. Se acciona el disolutor a 50rpm durante 30min.
 - c. Se filtra inmediatamente una porción de esta.
 - d. Se toma una alícuota de esta solución.
 - e. Se diluye con SA de fosfatos pH 5.8 para tener una concentración aproximada de 5ug/mL de paracetamol y mezclar.
 - f. Se determina la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia 242 nm, emplear celdas de 1 cm y SA de fosfatos como blanco de ajuste.
 - g. Se calcula el porcentaje de Paracetamol disuelto por medio de la siguiente fórmula

$$(100CD/M)(A_m/A_{ref})$$

Donde:

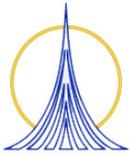
C= Cantidad por mililitro de Paracetamol en la preparación de referencia.

D= Factor de dilución de la muestra.

M= Cantidad de principio activo indicada en el marbete.

A_m= Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref}= Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.¹²



6.2.10 Parámetros de Evaluación de la Validación del Método Analítico para evaluar los Perfiles Disolución

Validación es la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado.

Linealidad. La capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para poder obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra.

Se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 242nm cinco niveles de concentración por sextuplicado.

Exactitud. La concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.

Se leyó en el espectrofotómetro seis muestras al 100% de la concentración.

Precisión. Es la medida de la concordancia relativa entre determinaciones independientes del analito, bajo diferentes condiciones (días, analistas, laboratorios, etc) provenientes del muestreo de un material.

Se analizó repetidamente por triplicado una muestra cercana al 100%, por lo menos por dos analistas en dos días diferentes.

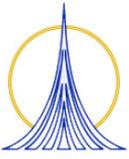
Repetibilidad. La precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.

Se analizó por sextuplicado una muestra con la concentración al 100%, bajo las mismas condiciones de operación y por el mismo analista.

Selectividad. La capacidad de analizar de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra.

6.2.11 Perfiles de Disolución

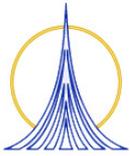
1. Aparato 2. Q=80 %.
2. Medio de disolución. Solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de sodio)
3. Preparación de referencia. Se preparo una solución de la SRef de paracetamol en SA de fosfatos pH 5.8, que contiene 5.0 ug/mL.
 - a. Se pesaron 5mg y se colocaron en un matraz de 100mL, se llevo al aforo con SA de fosfatos pH 5.8
 - b. Se tomo 1mL y se coloco en un matraz aforado de 10mL, se llevo al aforo con SA de fosfatos pH 5.8
4. Se prepararon 5400 mL de medio de Fosfatos pH 5.8.
 - a. Se peso 9.666g de Fosfato dibasico de sodio heptahidratado y 44.55g de Fosfato monobásico de potasio, se colocaron en un mismo recipiente y se disolvieron con 5400 mL de agua destilada, se ajusto el pH hasta 5.8.
5. Se desgasifico el medio por medio de sifón simple.
6. Se colocaron las paletas en el disolutor.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



7. Se lleno el baño del disolutor con agua destilada a una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$.
8. Se llenaron vasos con 900mL de medio de fosfatos.
9. Se espero a que le medio llegara a la temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.
10. Se coloco una tableta de paracetamol de la misma marca en cada vaso.
11. Se bajaron las paletas y se programaron a 50 rpm.
12. Se tomaron alícuotas de 3 mL durante 60 min, a los tiempos de muestreo de: 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30 y 45 min.
13. Se dio tratamiento a cada una de las muestras, se tomaron alícuotas de $1000\mu\text{L}$ se colocaron en matraces aforados de 10 mL, se llevo al aforo con medio de disolución y se leyó a 242nm en el Espectro UV.
14. Se construyeron los perfiles de disolución y se analizaron los datos.



6.2.12 Valoración CLAR

a. Fase móvil. Metanol-Buffer de Fosfatos pH 4 (20:80). Filtrar y desgasificar. Hacer ajuste si es necesario.

b. Preparación de referencia. Preparar una solución con Metanol de la SRef (solución de Referencia) que contenga 10 $\mu\text{g/mL}$ de Paracetamol.

c. Preparación de la muestra. Se pesaron no menos de 5 tabletas, se calculo su peso promedio, se trituro hasta polvo fino, se peso una cantidad de polvo equivalente a 5 mg de paracetamol, se paso a un matraz volumétrico de 100 mL, se agregaron 50mL de Metanol, se agito mecánicamente y se llevo al aforo con Metanol. Se paso una alícuota de 2000 μL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevo al aforo con fase móvil, se mezclo. Se filtro una porción de esta solución a través de un filtro de porosidad de 0.5 μm , se utilizo este filtrado para la prueba.

d. Condiciones del equipo. Detector de luz UV, a una longitud de onda de 243 nm; columna de 30 cm x 3.9 mm, empacada con L1; flujo 1.5 mL/min.

e. Procedimiento. Se inyectaron al cromatógrafo, repetidas veces volúmenes iguales (10 μL) de la preparación de referencia y se registraron los picos de respuesta. La eficiencia de la columna es no menor de 1000 platos teóricos, el factor de coe es no mayor que 2.0 y la desviación estándar relativa es no mayor que 2.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, se inyecto al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (10 μL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Se obtuvieron sus correspondientes cromatogramas y se calculo el área bajo los picos. Se calculo la cantidad de Paracetamol en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente formula;

$$DC(Am/Aref)$$

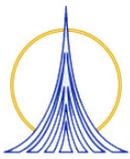
Donde:

D= Factor de dilución.

C= Cantidad por mililitro de Paracetamol en la preparación de referencia.

Am= área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

Aref= área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.¹²



7. RESULTADOS

7.1 Descripción

Producto: Tylenol extra strength Gelcaps 500mg.
No. de Lote: PJA152.

Tabletas con cubierta roja y azul, ovaladas, sin fracturas ni imperfecciones y presenta la leyenda del nombre del producto. No presenta interacción con el material de empaque.

Producto: Tylenol extra strength Capletas 500mg.
No. de Lote: PDA089.

Tabletas blancas, ovaladas, sin fracturas ni imperfecciones, presenta la leyenda del nombre del producto. No presenta interacción con el material de empaque.

Producto: Tylenol Tabletas 500mg.
No. de Lote: KHE215.

Tabletas color blanco, ovaladas sin fracturas ni imperfecciones, presenta la leyenda del nombre del producto. No presenta interacción con el material de empaque.

Producto: Tempra Tabletas 500mg.
No. de Lote: 6K15867.

Tabletas blancas, ovaladas, sin fracturas ni imperfecciones, presenta la leyenda del nombre del producto y su dosis. No presenta interacción con el material de empaque.

Producto: Paracetamol GI Tabletas 500mg.
No. de Lote: 801216.

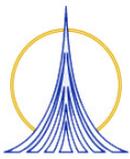
Tabletas blancas de forma circular, sin fracturas ni imperfecciones, presenta la leyenda “GI”. No presenta interacción con el material de empaque.

7.2 Peso Promedio

Cuadro 8. Resultados Peso Promedio.

Producto:	No de Lote	\bar{x} Peso (g)	S	CV %
Tylenol extra strength Gelcaps 500mg	PJA152	0.64695	0.0077	1.1944
Tylenol extra strength Capletas 500mg	PDA089	0.60723	0.0055	0.9060
Tylenol Tabletas 500mg	KHE215	0.61012	0.0061	1.0015
Tempra Tabletas 500mg	6K15867	0.56719	0.0046	0.8179
Paracetamol GI Tabletas 500mg	801216	0.56311	0.0072	1.2794

n=10 Determinaciones



7.3 Variación de Peso.

Cuadro 9. Resultados Variación de Peso.

Producto:	No de Lote	\bar{x} Peso (g)	S	CV %
Tylenol extra strength Gelcaps 500mg	PJA152	0.64941	0.0071	1.0905
Tylenol extra strength Capletas 500mg	PDA089	0.605575	0.0050	0.8305
Tylenol Tabletas 500mg	KHE215	0.61027	0.0067	1.0970
Tempra Tabletas 500mg	6K15867	0.566305	0.0046	0.8085
Paracetamol GI Tabletas 500mg	801216	0.56216	0.0066	1.1663

n=20 Determinaciones

7.4 Uniformidad de Dosis.

Cuadro 10. Resultados Uniformidad de Dosis.

Producto:	No. De Lote	Uniformidad de Dosis %
Tylenol extra strength Gelcaps 500mg	PJA152	101.27
Tylenol extra strength Capletas 500mg	PDA089	100.35
Tylenol Tabletas 500mg	KHE215	100.97
Tempra Tabletas 500mg	6K15867	101.17
Paracetamol GI Tabletas 500mg	801216	100.59

n=10 Determinaciones

7.5 Desintegración.

Cuadro 11. Resultados Desintegración.

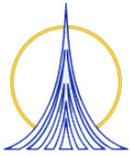
Producto:	No de Lote	Tiempo t (seg)
Tylenol extra strength Gelcaps 500mg	PJA152	57.67
Tylenol extra strength Capletas 500mg	PDA089	76
Tylenol Tabletas 500mg	KHE215	35.5
Tempra Tabletas 500mg	6K15867	389.4
Paracetamol GI Tabletas 500mg	801216	97.33

7.6 Friabilidad.

Cuadro 12. Resultados Friabilidad.

Producto:	No de Lote	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	Diferencia %
Tylenol extra strength Gelcaps 500mg	PJA152	6.4720	6.4694	0.0402
Tylenol extra strength Capletas 500mg	PDA089	6.0678	6.0677	0.0016
Tylenol Tabletas 500mg	KHE215	6.0975	6.0973	0.0033
Tempra Tabletas 500mg	6K15867	5.6704	5.6698	0.0106
Paracetamol GI Tabletas 500mg	801216	5.6303	5.6178	0.2220

n=10 Determinaciones



7.7 Dureza

Cuadro 13. Resultados Dureza.

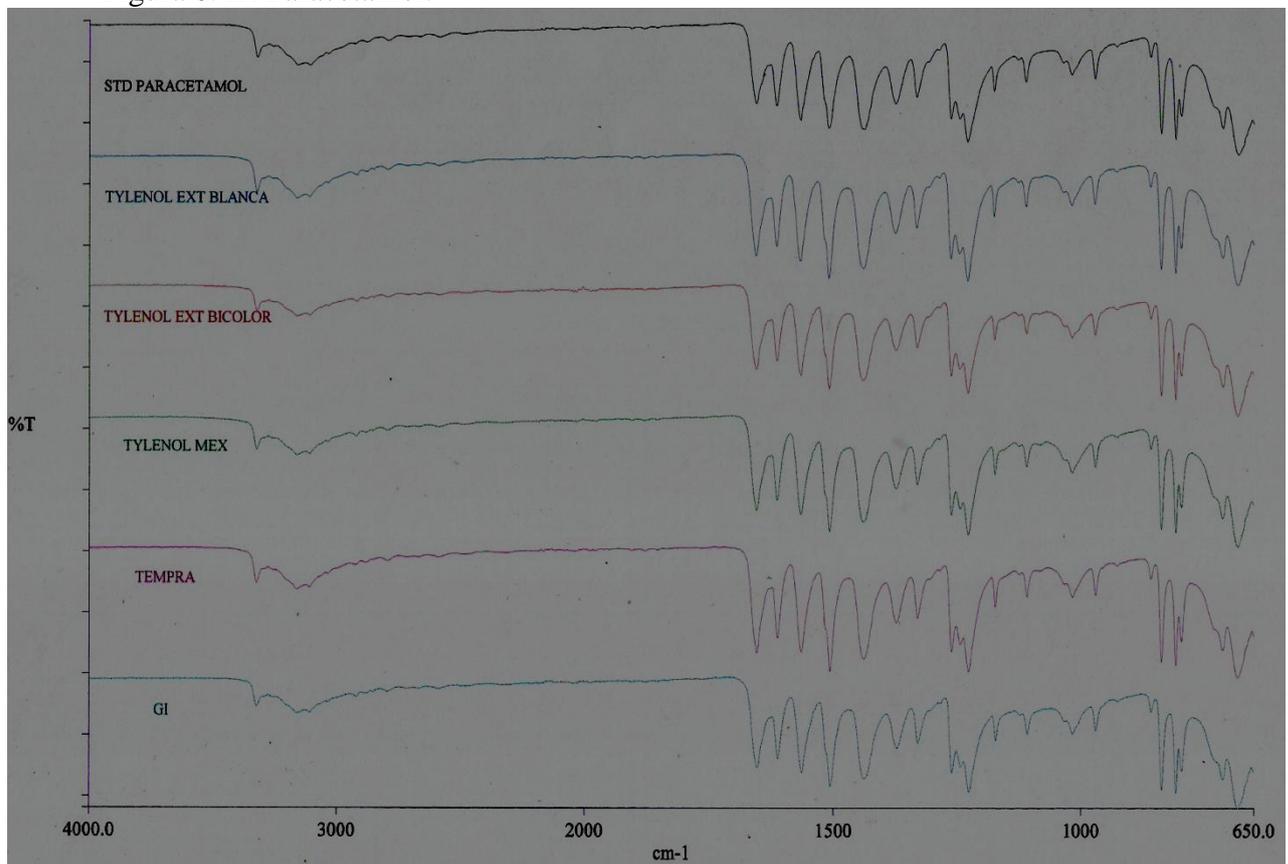
Producto:	No. De Lote	\bar{x} Dureza (psi)	S	CV %
Tylenol extra strength Gelcaps 500mg	PJA152	33.1400	1.8751	5.6581
Tylenol extra strength Capletas 500mg	PDA089	25.9	9.3738	36.1924
Tylenol Tabletas 500mg	KHE215	34.32	1.4459	4.2130
Tempra Tabletas 500mg	6K15867	>35	0.000*	0.000*
Paracetamol GI Tabletas 500mg	801216	13.71	0.6740	4.9164

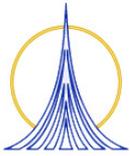
n=10 Determinaciones

*Nota. Las tabletas rebasaron la escala del equipo y no se pudo obtener una lectura.

7.8 Infrarrojo (IR)

Figura 8. IR Paracetamol.





7.9 Prueba de Disolución.

Cuadro 14. Resultados Prueba de Disolución.

Producto:	No de Lote	%Disuelto t=30min	S	CV %
Tylenol extra strength Gelcaps 500mg	PJA152	116.6021791	3.315850041	2.843729051
Tylenol extra strength Capletas 500mg	PDA089	116.7224917	8.322576128	7.130224865
Tylenol Tabletas 500mg	KHE215	116.6623	0.0851	0.0729
Tempra Tabletas 500mg	6K15867	101.7941018	6.075395737	5.968318036
Paracetamol GI Tabletas 500mg	801216	110.7549858	5.757500226	5.198411779

n=6 Determinaciones

7.10 Validación del Método Analítico utilizado en los Perfiles de Disolución.

7.10.1 Sistema.

Cuadro 15. Validación Sistema.

LINEALIDAD		
<i>Criterio de Aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Conclusión</i>
r= ≥ 0.99	r= 0.9994	<i>El método es Lineal</i>
r2= ≥ 0.98	r2= 0.9988	
m= $\neq 0$	m= 0.0613	
b= ~ 0	b= 0.0127	
n= 18		

PRECISIÓN		
<i>Criterio de Aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Conclusión</i>
CV % 2%	CV% 1.1208	<i>El método es Preciso</i>

7.10.2. Método.

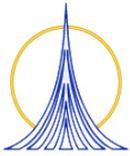
Cuadro 16. Validación Método.

LINEALIDAD		
<i>Criterio de Aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Conclusión</i>
r= ≥ 0.99	r= 0.9986	<i>El método es Lineal</i>
r2= ≥ 0.98	r2= 0.9972	
m= $\neq 0$	m= 0.0624	
b= ~ 0	b= 0.0137	
n= 18		

PRECISIÓN INTERMEDIA		
<i>Criterio de Aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Conclusión</i>
CV % 2%	CV% 1.4034	<i>El método es Preciso</i>

EXACTITUD		
<i>Criterio de Aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Conclusión</i>
CV % 2%	CV% 1.1208	<i>El método es Preciso</i>

ESTABILIDAD ANALÍTICA DE LA MUESTRA		
<i>Criterio de Aceptación</i>	<i>Resultado</i>	<i>Conclusión</i>
98% - 103%	103.01%	<i>La muestra es estable 1hr a Temp. Amb</i>



7.11 Perfiles de Disolución.

Cuadro 17. Perfil de Disolución Tylenol extra strength Gelcaps 500mg.

Producto:	<i>Tylenol extra strength Gelcaps 500mg</i>		
No. de Lote	<i>PJA152</i>		
TIEMPO			
(t)	% DISUELTO	S	CV %
2	50.44	5.77	11.44
4	88.25	6.86	7.77
6	106.78	6.66	6.24
8	109.88	5.49	5.00
10	110.68	3.83	3.46
15	111.76	5.34	4.78
30	112.98	4.95	4.38
45	109.98	5.24	4.77
%ED	4.2027		%
TMD	2.9333		min

n=12 Determinaciones

%ED=Eficiencia de Disolución.

TMD=Tiempo Medio de Disolución.

La figura 9 muestra su comportamiento grafico.

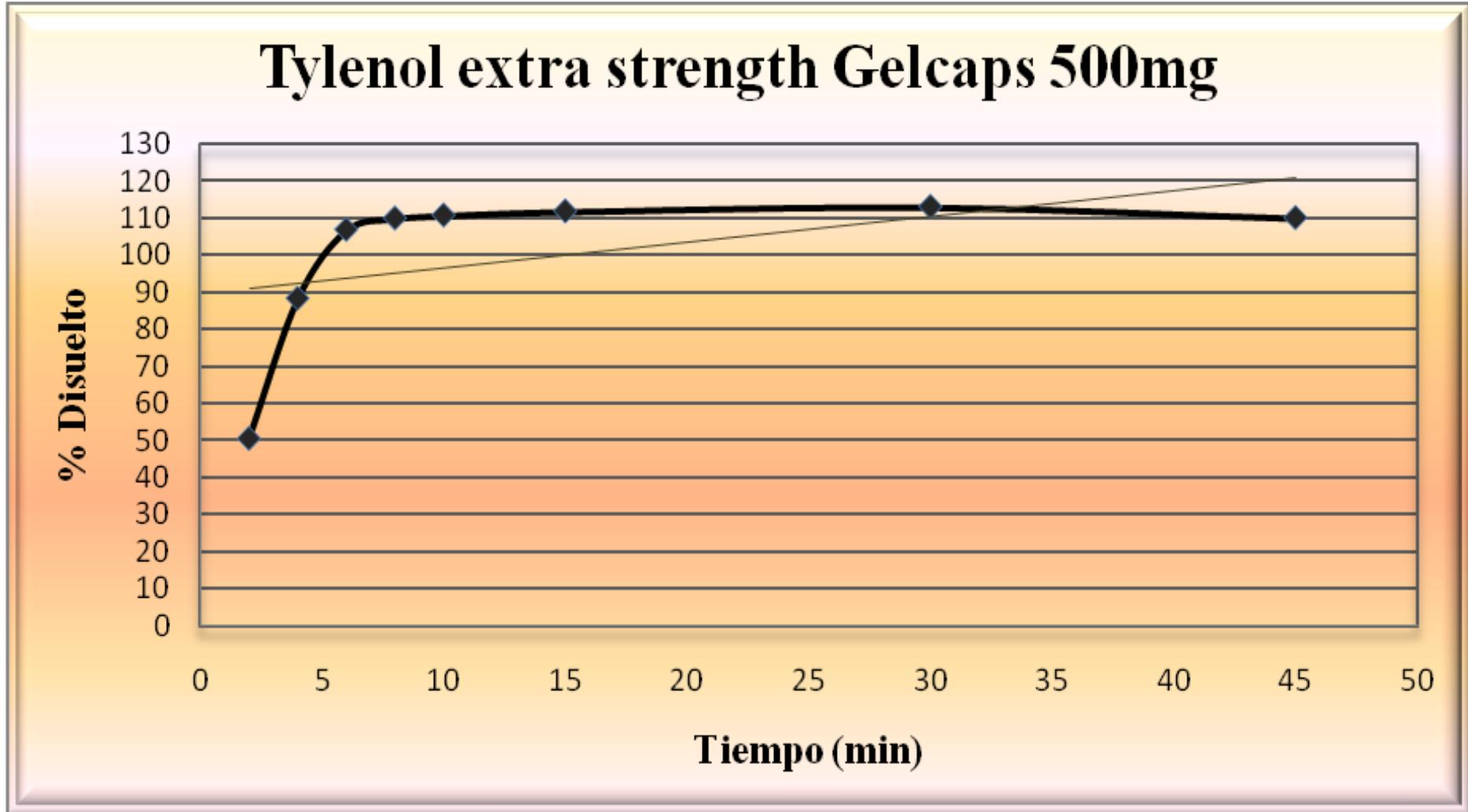
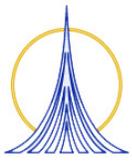
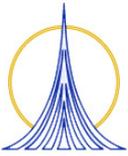


Figura 9. Perfil de Disolución Tylenol extra Strength Gelcaps 500mg.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Cuadro 18. Perfil de Disolución Tylenol extra strength Capletas 500mg.

Producto:	<i>Tylenol extra strength Capletas 500mg</i>		
No. de Lote	<i>PDA089</i>		
TIEMPO			
(t)	% DISUELTO	S	CV %
2	41.42	6.80	16.41
4	80.32	9.95	12.39
6	103.28	6.21	6.01
8	108.02	6.55	6.06
10	112.52	10.15	9.02
15	116.74	3.74	3.20
30	113.14	8.87	7.84
45	112.01	8.70	7.77
%ED	3.625795		%
TMD	2.984589		min

n=12 Determinaciones

%ED=Eficiencia de Disolución.

TMD=Tiempo Medio de Disolución.

La figura 10 muestra su comportamiento grafico.

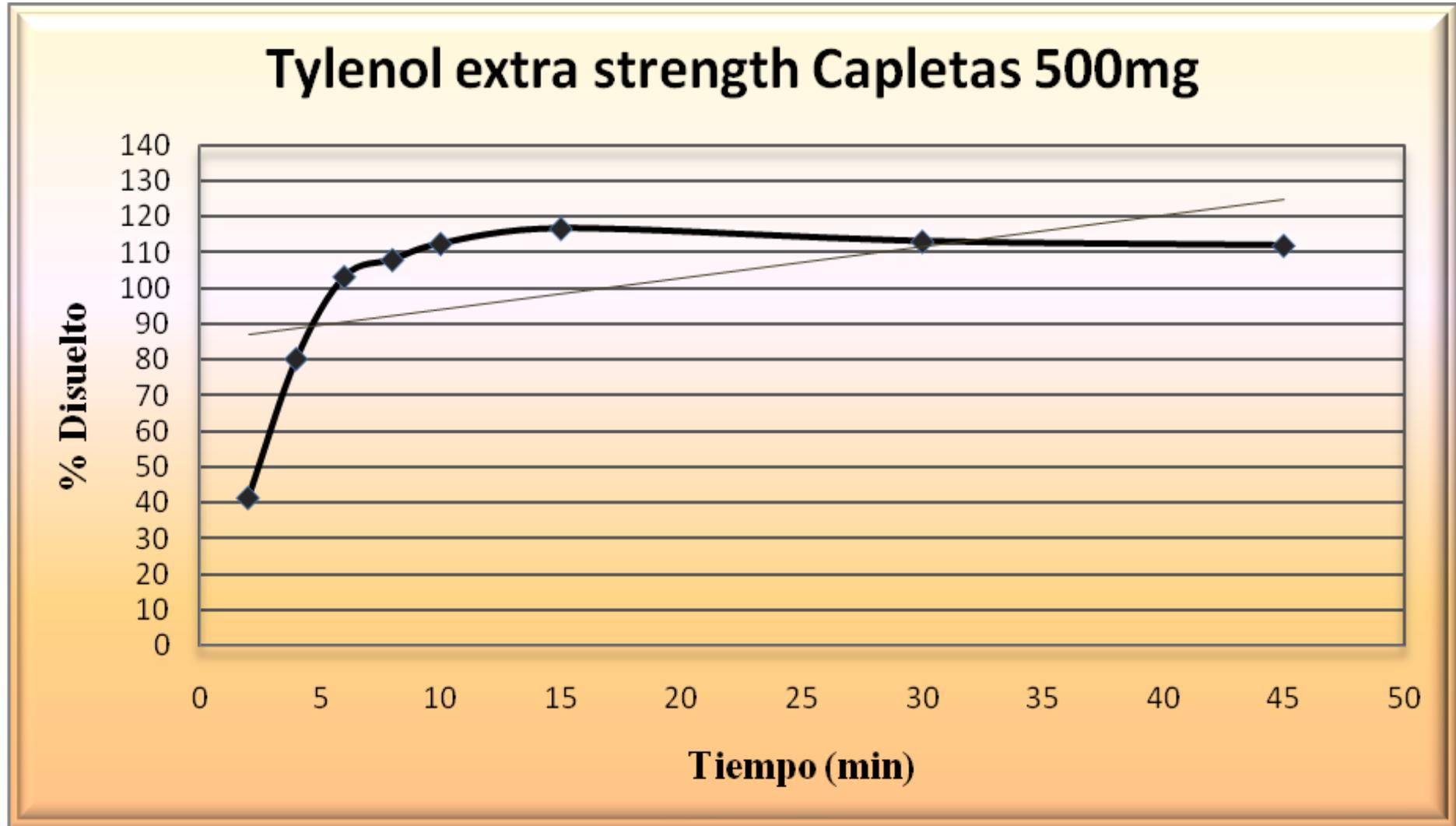
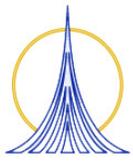
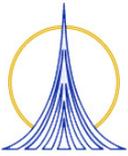


Figura 10. Perfil de Disolución Tylenol extra Strength Capletas 500mg.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Cuadro 19. Perfil de Disolución Tylenol Tabletetas 500mg.

Producto:	<i>Tylenol Tabletetas 500mg</i>		
No. de Lote	<i>KHE215</i>		
TIEMPO			
(t)	% DISUELTO	S	CV %
2	60.86	8.21	13.49
4	81.27	5.26	6.48
6	98.18	6.66	6.78
8	108.65	5.58	5.13
10	114.46	3.77	3.29
15	115.98	5.70	4.91
30	118.20	4.72	3.99
45	116.36	8.77	7.54
%ED	8.498509		%
TMD	3.876866		min

n=12 Determinaciones

%ED=Eficiencia de Disolución.

TMD=Tiempo Medio de Disolución.

La figura 11 muestra su comportamiento grafico.

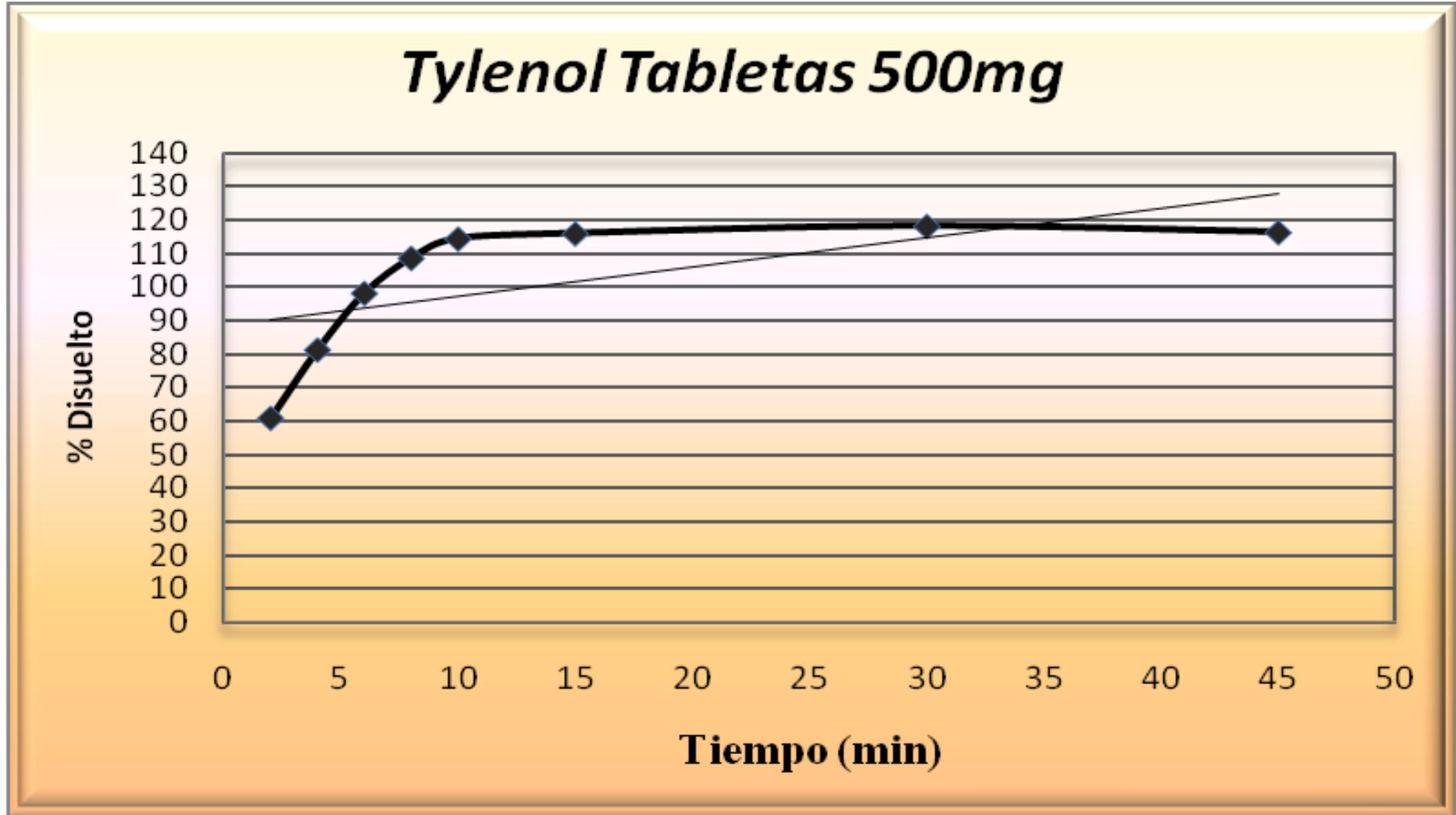
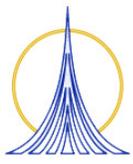
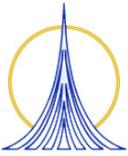


Figura 11. Perfil de Disolución Tylenol Tabletas 500mg.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Cuadro 20. Perfil de Disolución Tempra Tabletetas 500mg.

Producto:	<i>Tempra Tabletetas 500mg</i>		
No. de Lote	<i>6K15867</i>		
TIEMPO			
(t)	% DISUELTO	S	CV %
2	7.31	0.86	11.81
4	5.18	1.29	24.86
6	6.14	2.81	45.72
8	26.30	5.89	22.38
10	48.71	6.98	14.33
15	74.06	8.23	11.11
30	93.43	7.72	8.26
45	102.48	7.62	7.43
%ED	<i>53.957911</i>		%
TMD	<i>17.889745</i>		min

n=12 Determinaciones

%ED=Eficiencia de Disolución.

TMD=Tiempo Medio de Disolución.

La figura 12 muestra su comportamiento grafico.

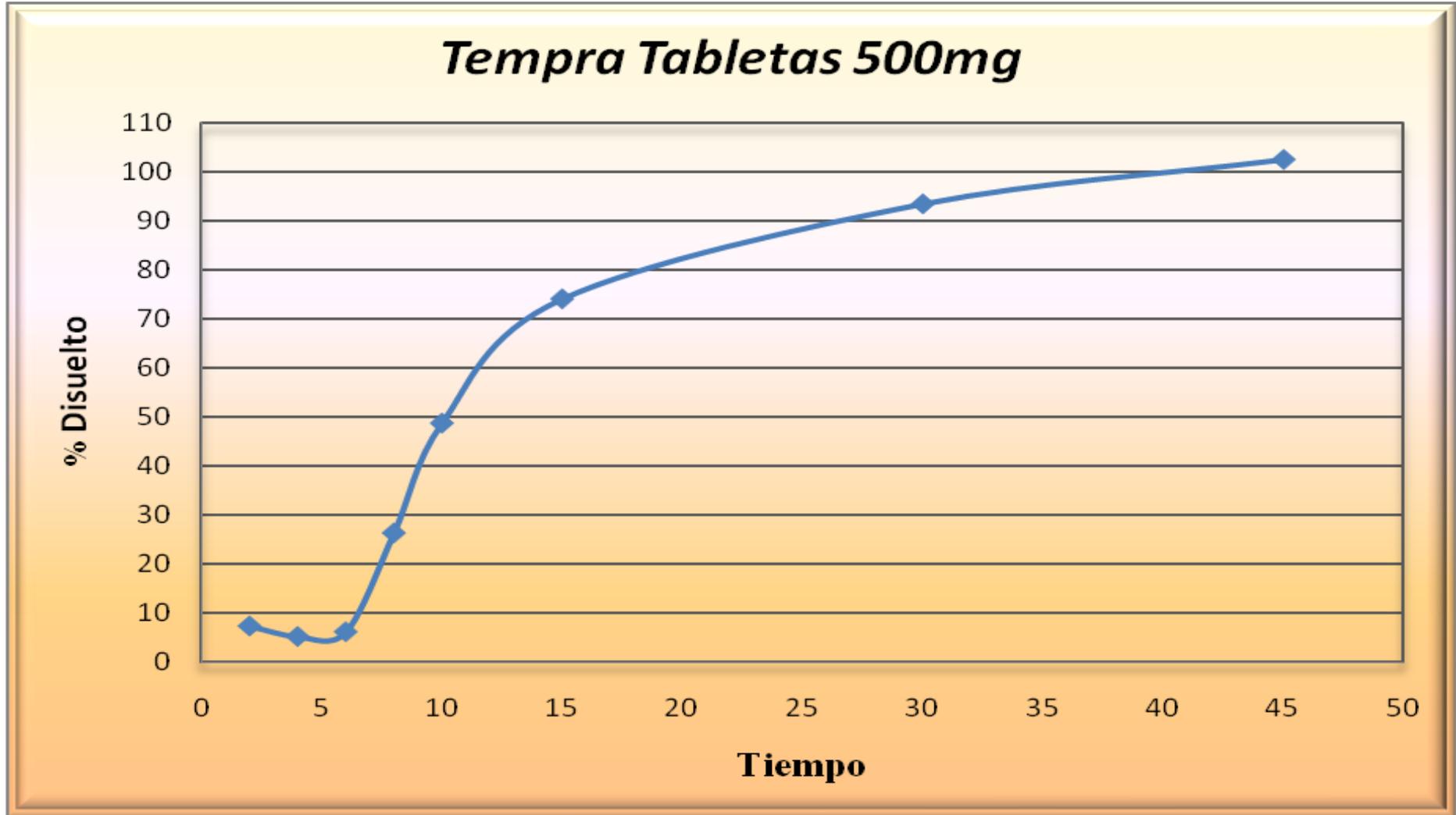
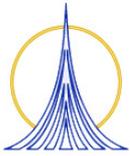


Figura 12. Perfil de Disolución Tempra Tablet 500mg.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Cuadro 21. Perfil de Disolución Paracetamol GI Tabletas 500mg.

Producto:	<i>Paracetamol GI Tabletas 500mg</i>		
No. de Lote	<i>801216</i>		
TIEMPO			
(t)	% DISUELTO	S	CV %
2	29.23	8.32	28.47
4	70.48	10.83	15.37
6	89.31	10.15	11.36
8	97.92	8.65	8.83
10	101.93	9.88	9.69
15	109.84	5.18	4.72
30	110.75	5.46	4.93
45	110.87	8.15	7.35
%ED	<i>10.577137</i>		%
TMD	<i>5.327826</i>		min

n=12 Determinaciones

%ED=Eficiencia de Disolución.

TMD=Tiempo Medio de Disolución.

La figura 13 muestra su comportamiento grafico.

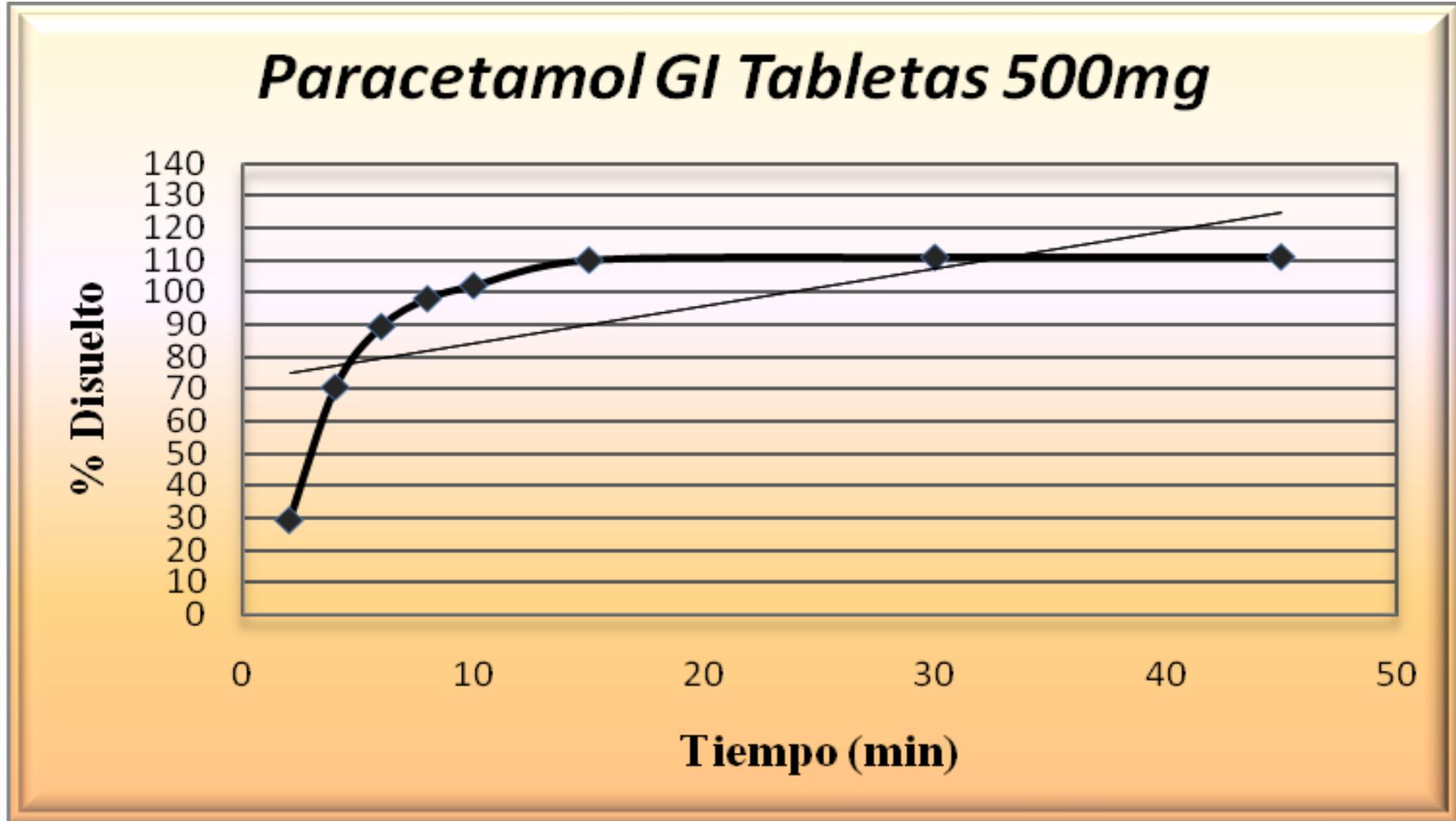


Figura 13. Perfil de Disolución Paracetamol GI Tabletetas 500mg.

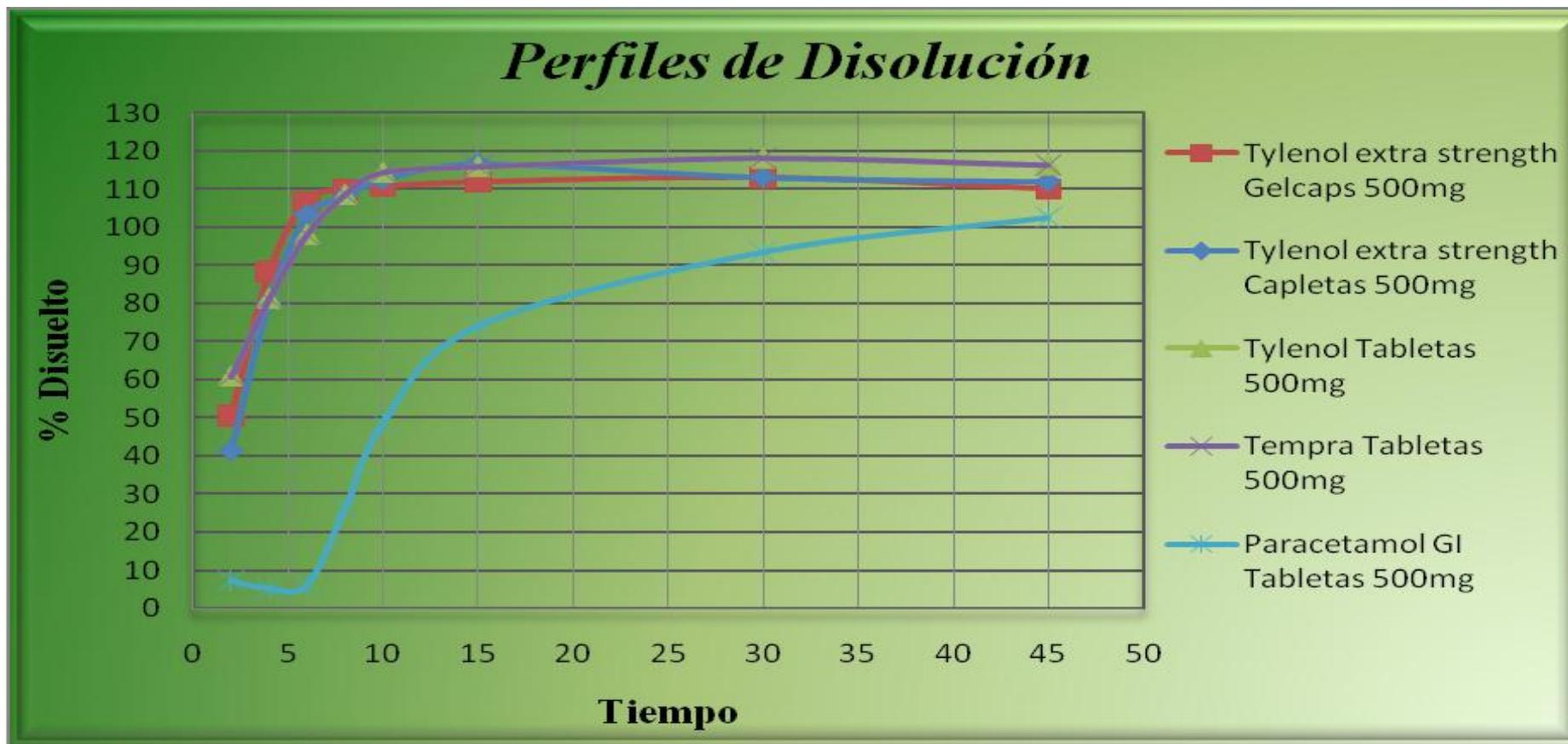
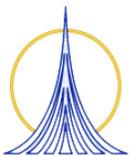
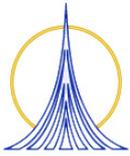


Figura 14. Perfiles de Disolución.

En la Figura 14 se muestran las graficas de los perfiles de disolución de los cinco productos analizados, se puede observar que el comportamiento del porcentaje disuelto de Paracetamol de los cinco productos es similar entre sí. Aunque para el caso de Paracetamol GI se ve que hay por lo menos tres puntos los cuales están por debajo del 80% de Paracetamol disuelto antes de 10 min y en el caso de Tempra Tab se alcanza el 80% disuelto en justo antes de 30 min.



7.12 Factor de Diferencia (f_1) y Factor de Similitud (f_2 .)

No se pueden determinar estos parámetros ya que no se cuenta con los datos suficientes que nos permitan realizar el cálculo, esto es debido a que los datos obtenidos en la mayoría de los perfiles, exceden el 80% disuelto antes de 10min y no fue posible obtener un mínimo de 3 datos de cada perfil para poder calcular f_1 y f_2 . Además los coeficientes de variación a los 2 min sobrepasan el 20% de fármaco disuelto y a los 4 min es mayor a 10% entre los perfiles de los productos analizados y la NOM-177-SSA-1998 en el numeral 7.4.5 nos permite utilizar otro método estadístico sustentable para su comparación.

7.13 Resumen Estadístico de los Perfiles de Disolución.

El análisis estadístico se realizó con el software estadístico “Statgraphics Plus” Versión 5.1, No de Serie. 53672191048141. Edición Profesional. Copyright© 1994-2000 StatgraphicsCorp.

Cuadro 22. Resumen estadístico

Producto	n	Prom	SD	CV	Min	Max	Intervalo	Sesgo
Tylenol (PJA152) Col 2	12	112,978	6,25084	5,53277%	100,543	121,131	20,5879	-0,83883
Tylenol (PDA089) Col 3	12	113,137	9,26364	8,18797%	95,2876	127,83	32,5422	-0,135434
Tylenol (KHE215) Col 4	12	118,205	5,32047	4,50106%	110,331	128,869	18,5378	0,611524
Tempra (6K15867) Col 5	12	110,755	5,21729	4,71066%	101,409	119,831	18,4223	0,134978
GI (801216) Col 6	12	96,6255	8,2297	8,51712%	78,8	108,743	29,9434	-0,841557

Producto	Kurtosis
Tylenol (PJA152) Col 2	-0,173706
Tylenol (PDA089) Col 3	0,0858353
Tylenol (KHE215) Col 4	0,0420157
Tempra (6K15867) Col 5	-0,172401
Tylenol (PDA089) Col 6	0,56139

El cuadro 22 muestra los diferentes estadísticos para cada una de las columnas de datos. La prueba muestra las diferencias significativas de las medias de las columnas en el Análisis de Varianza expresados en la siguiente gráfica.

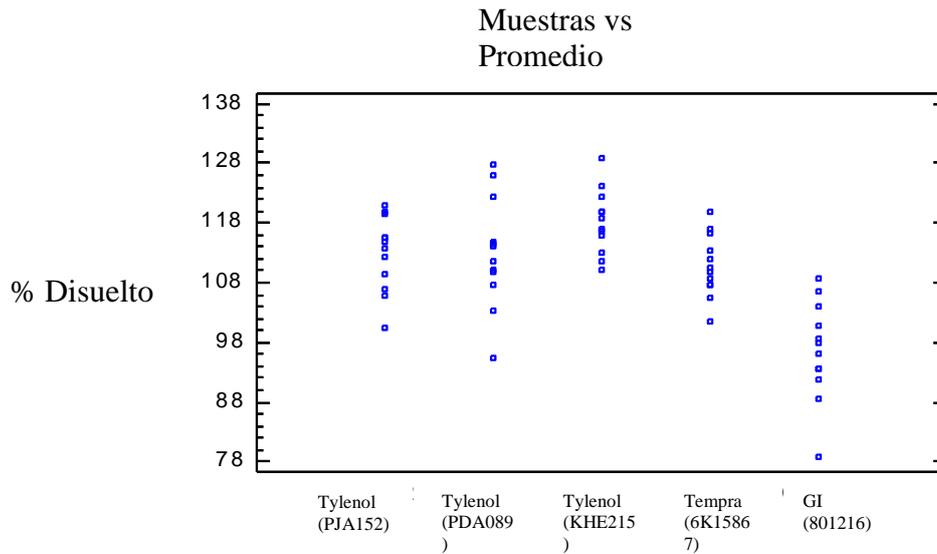
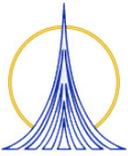


Figura 15. Gráfica de diferencias entre medias.

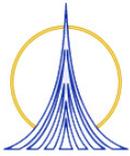
7.13.1 ANOVA del % disuelto a los 30min.

Cuadro 23. ANOVA

Fuente	Suma de cuadrados	g.l	M.C	Razon de F	Valor-P
Entre las marcas	3178,8	4	794,7	16,01	0,0000
Dentro de las marcas	2729,58	55	49,6287		
Total (Corr.)	5908,38	59			

Se toman los porcentajes disueltos de los productos a los 30min ya que la FEUM nos marca un Q=80 % de principio disuelto en ese tiempo para que la prueba cumpla en el stage 1.

El cuadro 23 de ANOVA descompone la varianza de los datos en dos componentes: componentes entre grupos y un componente dentro del grupo. La proporción F que en este caso es igual a 16,0129, es una proporción de estimación entre el grupo y la estimación dentro de grupo. El valor de P de la prueba F es menos de 0,05, y hay una diferencia estadística significativa entre las medias de las 5 marcas de productos con un nivel de confianza de 95 %.



7.13.2 Prueba de Rangos Múltiples

Las pruebas de Rango Multiple determina que medias del perfil de disolucion son significativamente diferentes de otras.

Cuadro 24 Medias estadísticas de los productos.

Method: 95,0 percent LSD

Producto	n	Media	Grupos Homogéneos
GI (801216) Col 6	12	96,6255	X
Tempra (6K15867) Col 5	12	110,755	X
Tylenol (PJA152) Col 2	12	112,978	XX
Tylenol (PDA089) Col 3	12	113,137	XX
Tylenol (KHE215) Col 4	12	118,205	X

X= Grupo homogéneo 1.

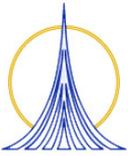
XX= Grupo homogéneo 2.

Cuadro 25. Diferencia entre medias de los productos.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Limites
Tylenol (PJA152) Tylenol (PDA089)		-0,158813	5,76367
Tylenol (PJA152) Tylenol (KHE215)		-5,22638	5,76367
Tylenol (PJA152) Tempra (6K15867)		2,22338	5,76367
Tylenol (PJA152) GI (801216)	*	16,3529	5,76367
Tylenol (PDA089) Tylenol (KHE215)		-5,06757	5,76367
Tylenol (PDA089) Tempra (6K15867)		2,38219	5,76367
Tylenol (PDA089) GI (801216)	*	16,5117	5,76367
Tylenol (KHE215) Tempra (6K15867)	*	7,44976	5,76367
Tylenol (KHE215) GI (801216)	*	21,5793	5,76367
Tempra (6K15867) GI (801216)	*	14,1295	5,76367

* denota la diferencia estadística entre medias.

El cuadro 25 aplica el procedimiento de comparación multiple para determinar que medias son significativamente diferentes entre si. Se ha colocado un asterisco al lado de 5 pares, indicando que existe una diferencia estadística significativa con un nivel de confianza de 95%.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”

Se identifican 3 grupos homogéneos usando X's, dentro de cada columna, los niveles que contienen X's forman un grupo de medias dentro del cual no hay diferencia estadísticamente significativa (X= Grupo homogéneo 1 - XX= Grupo homogéneo 2.)

. El método para diferenciar las medias es la diferencia significativa de Fisher (LSD).

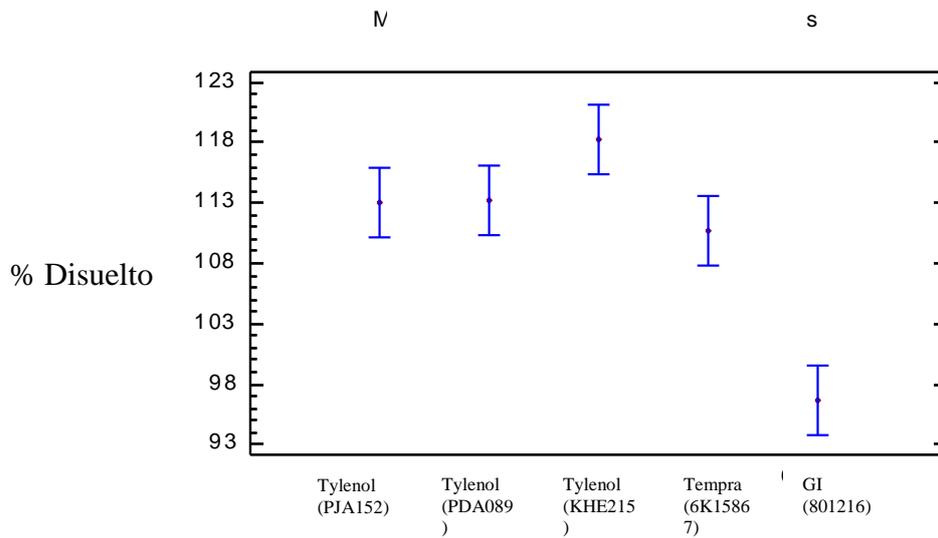
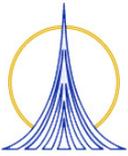


Figura 16. Gráfica de medias del %Disuelto para cada producto.



7.14 Valoración CLAR.

Blanco: Fase Móvil Buffer de Fosfatos ph 4.0:Metanol (80:20)

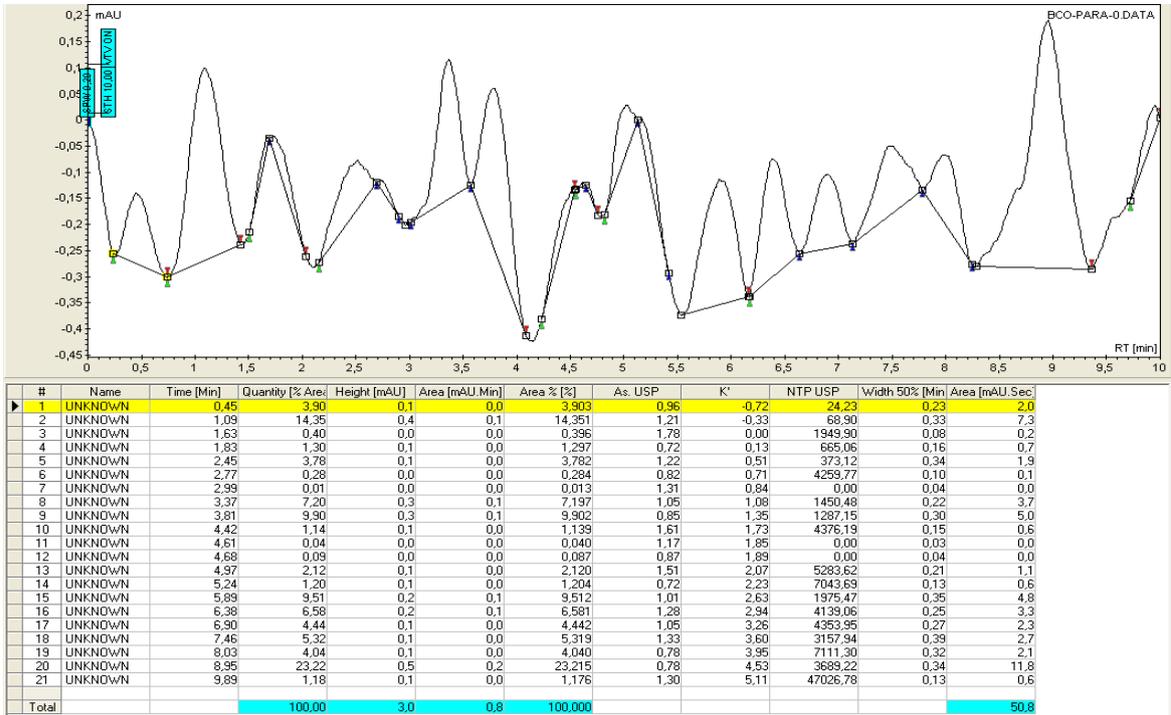


Figura 17. Cromatograma blanco.



Estándares.

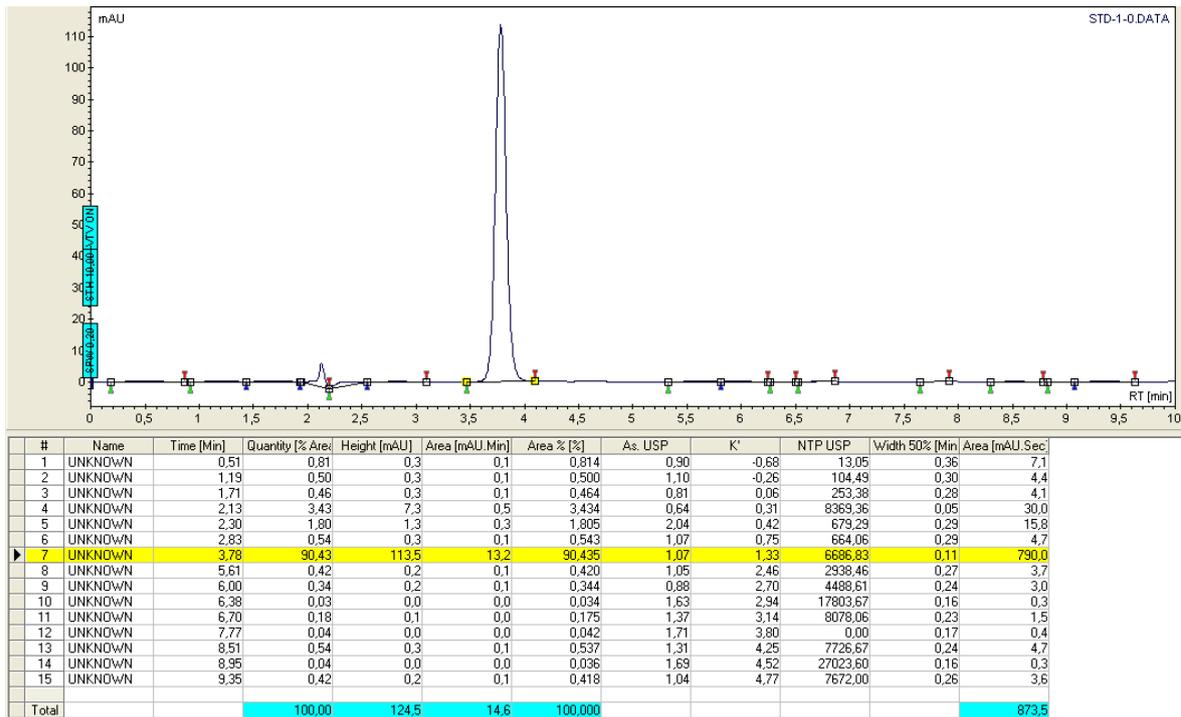
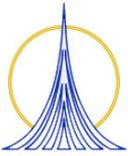


Figura 18. Cromatograma Estándar.

Cuadro 26. Estándares Paracetamol.

Estándares	Paracetamol			
	%Área	Área (mAU min)	Factor de coleo	Platos Teóricos
STD-0	86.4190	6.4000	1.35	8330.73
STD-1	90.4350	13.2000	1.33	6686.83
STD-2	94.8810	18.0000	1.27	5584.46
Media	90.5783	12.5333	1.31	6867.34
S	4.2328	5.8287		
DER %	4.6731	46.5053		



Muestras.

Formulas

Factor del Estándar

Peso STD: 5.07 mg.

Potencia: 96.0%

$$F_{STD} = (w_{STD}/\text{dilución}) \times (\text{alícuota}/\text{volumen}) \times (\text{Potencia STD}/100\%)$$

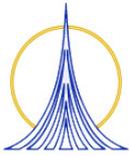
$$F_{STD} = (5.07\text{mg}/100\text{mL}) \times (2\text{mL}/100) \times (96.0\%/100\%) = 0.009937$$

Factor de la Muestra (Este Factor se calcula por cada lote)

$$F_{MTA} = (\text{dilucion}/ w_{MTA}) \times (\text{volumen}/\text{alícuota}) \times (\text{Peso Promedio}/1\text{Tab})$$

Cantidad de Paracetamol en mg/Tab

$$\text{Cantidad} = (A_{MTA}/A_{STD}) \times (F_{STD}) \times (F_{MTA})$$



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Tylenol Tabletás 500mg.
Lote: KHE215

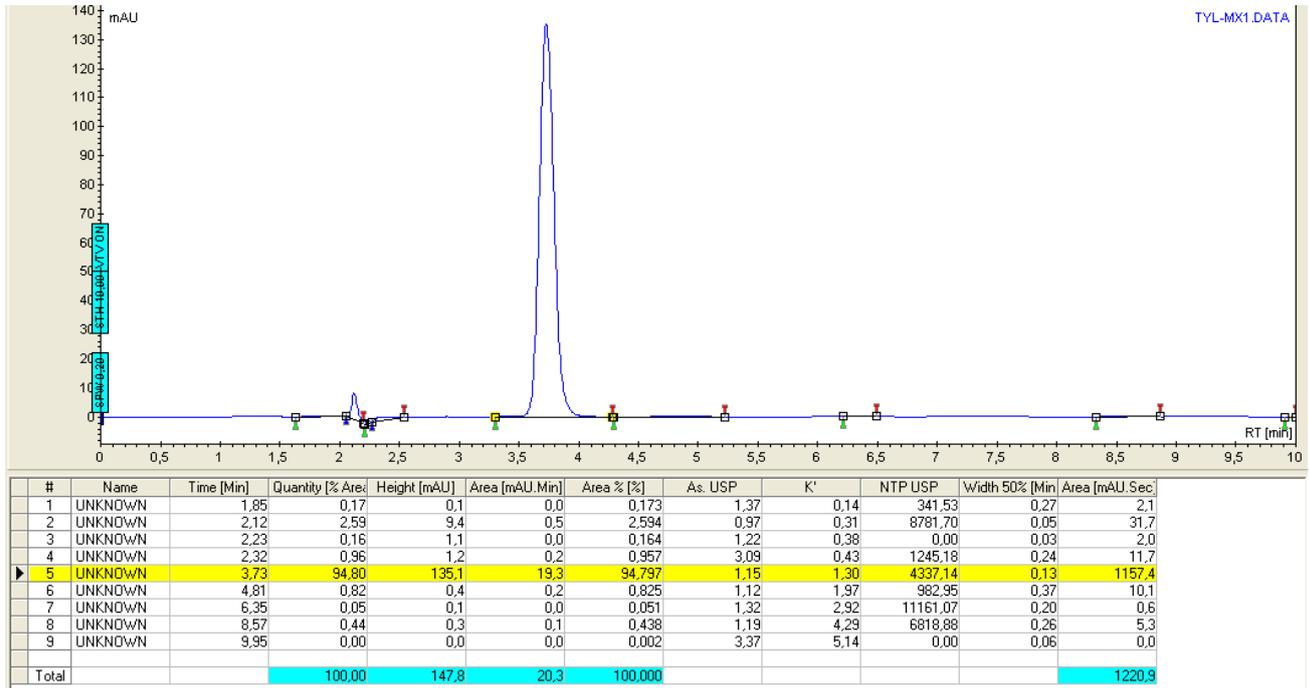
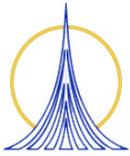


Figura 19. Cromatograma Tylenol Tabletás 500mg.

Cuadro 27. Valoración Tylenol Tabletás 500mg.

Producto:	Tylenol Tabletás 500mg						
No. de Lote	KHE215						
Muestra	%Área	Área (mAU min)	Factor de coleo	Plateos Teóricos	Factor Muestra	Cantidad mg/Tab	
1	94.7970	19.3000	1.3000	4337.1400	49720.8738	506.5452	
2	94.9750	19.4000	1.3400	4845.9800	49720.8738	507.4963	
3	93.6800	18.4000	1.2900	4799.6600	49720.8738	500.5765	
Media	94.4840	19.0333	1.3100	4660.9267		504.8727	
S	0.7019	0.5508	0.0265	281.3623		3.7508	
DER %	0.7429	2.8936	2.0197	6.0366		0.7429	

% Valoración
101,3090
101,4993
100,1153
Media-100,9745
S - 0,7502
DER - 0,7429



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Tylenol extra strength Gelcaps 500mg.
Lote: PJA152.

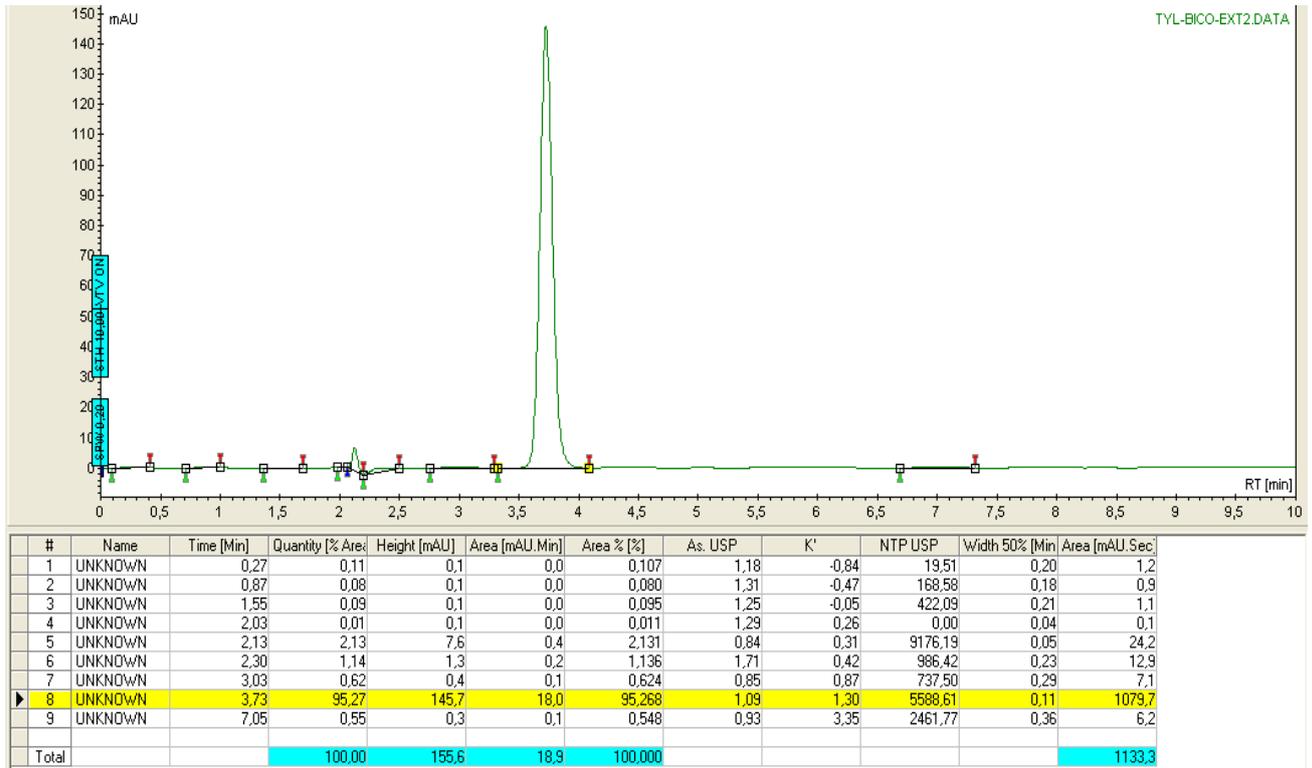


Figura 20. Cromatograma Tylenol extra strength Gelcaps 500mg.

Cuadro 28. Valoración Tylenol extra strength Gelcaps 500mg.

Producto: Tylenol extra strength Gelcaps 500mg
No. de Lote PJA152

Muestra	%Área	Área (mAU min)	Factor de coleo	Plateos Teóricos	Factor Muestra	Cantidad mg/Tab
1	94.7400	19.3000	1.2700	5361.0900	49801.3804	507.0603
2	95.2680	18.0000	1.3000	5588.6100	49801.3804	509.8862
3	93.8190	18.0000	1.2700	5580.2100	49801.3804	502.1310
Media	94.6090	18.4333	1.2800	5509.9700		506.3592
S	0.7333	0.7506	0.0173	129.0023		3.9249
DER %	0.7751	4.0717	1.3532	2.3413		0.7751

% Valoración

101,4121

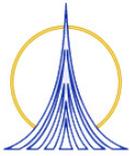
101,9772

100,4262

Media-101,2718

S - 0,7850

DER- 0,7751



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Tylenol extra strength Capletas 500mg.
Lote: PDA089.

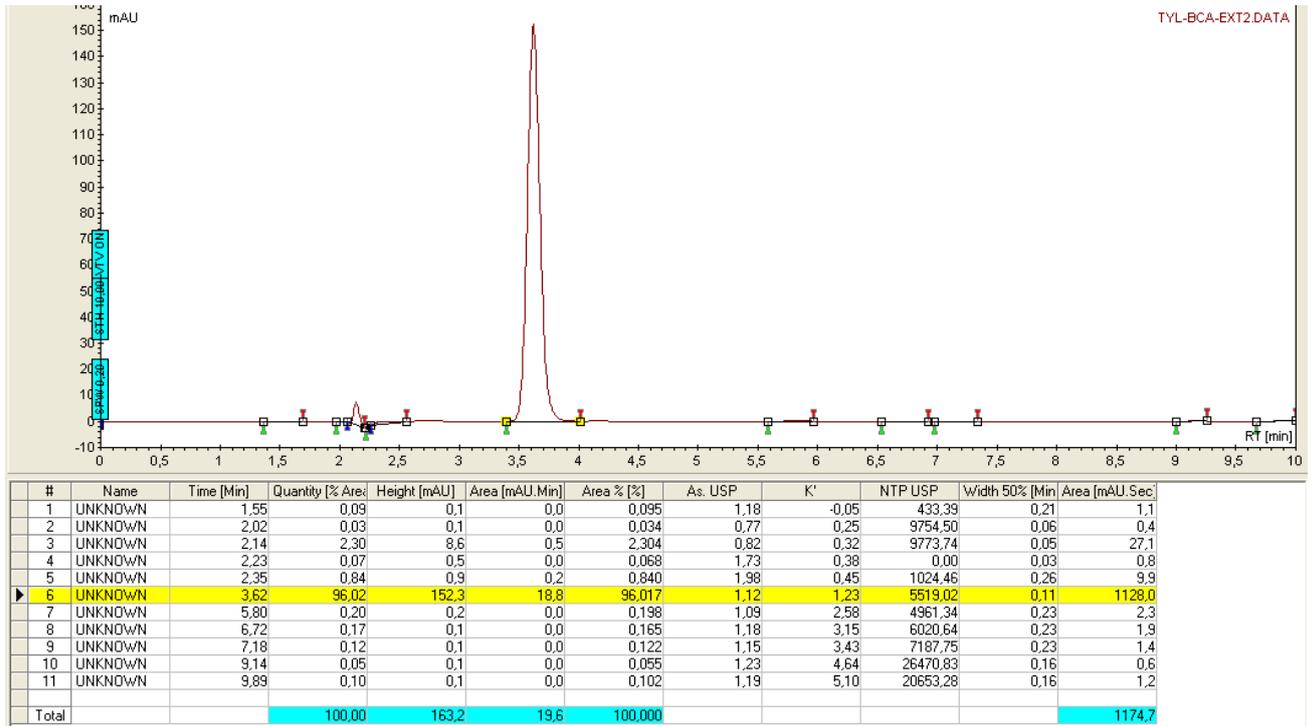
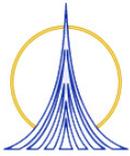


Figura 21. Cromatograma Tylenol extra strength Capletas 500mg.

Cuadro 29. Valoración Tylenol extra strength Capletas 500mg.

Producto: Tylenol extra strength Capletas 500mg						
No. de						
Lote PDA089						
Muestra	% Área	Área (mAU min)	Factor de coleo	Plateos Teóricos	Factor Muestra	Cantidad mg/Tab
1	94.3570	18.8000	1.2600	5129.7700	49368.8925	500.6248
2	96.0170	18.8000	1.2300	5519.0200	49368.8925	509.4322
3	93.3350	18.2000	1.2800	5615.1800	49368.8925	495.2024
Media	94.5697	18.6000	1.2567	5421.3233		501.7531
S	1.3536	0.3464	0.0252	257.0296		7.1817
DER %	1.4313	1.8624	2.0026	4.7411		1.4313
<hr/>						
% Valoración						
100,1250						
101,8864						
99,0405						
<hr/>						
Media-100,3506						
S - 1,4363						
DER - 1,4313						



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Tempra Tabletás 500 mg.
Lote: 6K15867

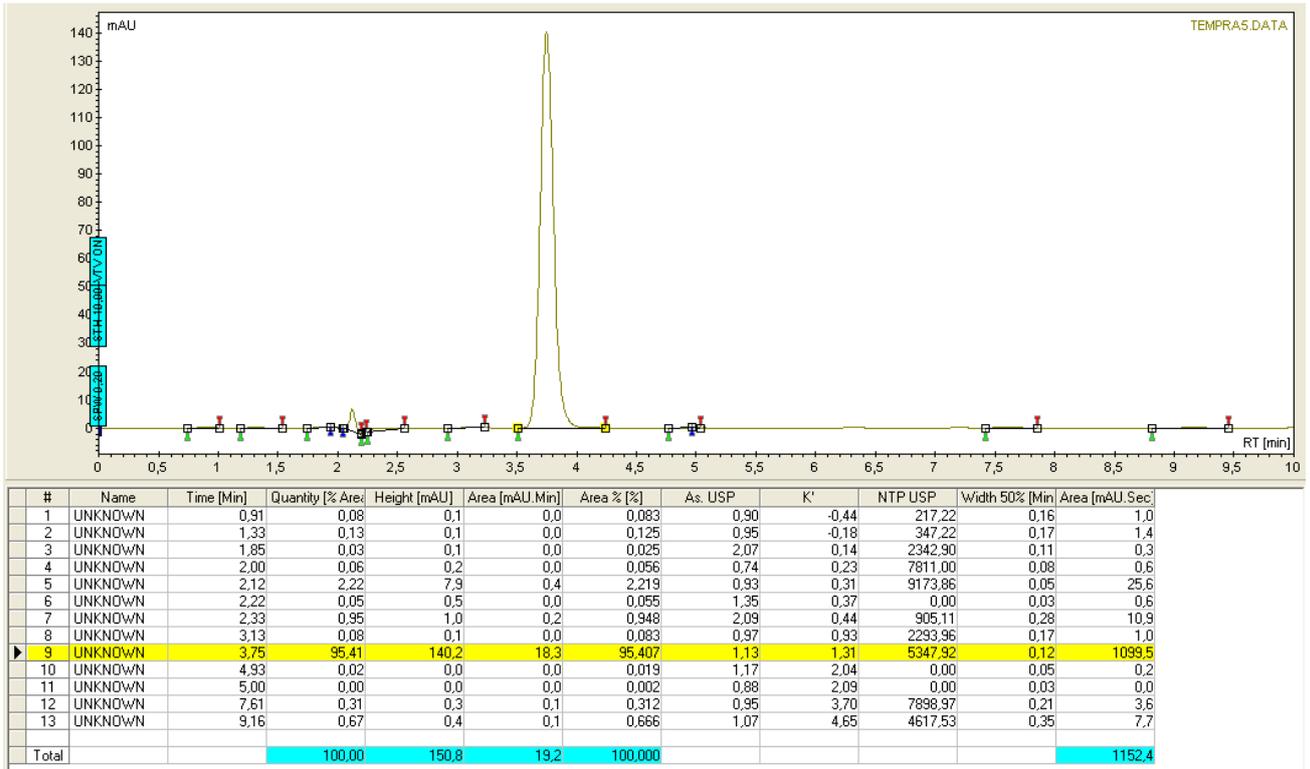
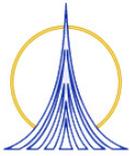


Figura 22. Cromatograma Tempra Tabletás 500mg.

Cuadro 30. Valoración Tempra Tabletás 500mg.

Producto:	Tempra Tabletás 500mg					
No. de Lote	6K15867					
Muestra	% Área	Área (mAU min)	Factor de coleo	Plateos Teóricos	Factor Muestra	Cantidad mg/Tab
1	95.2660	17.8000	1.3400	5886.2800	49568.4211	507.4905
2	95.4070	18.3000	1.3100	5347.9200	49568.4211	508.2416
3	94.2080	16.8000	1.3200	6208.6700	49568.4211	501.8544
Media	94.9603	17.6333	1.3233	5814.2900		505.8621
S	0.6553	0.7638	0.0153	434.8673		3.4911
DER %	0.6901	4.3314	1.1543	7.4793		0.6901

% Valoración	
101,4981	
101,6483	
100,3709	
Media - 101,1724	
S - 0,6982	
DER - 0,6901	



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Paracetamol GI Tabletas 500mg.
Lote: 801216

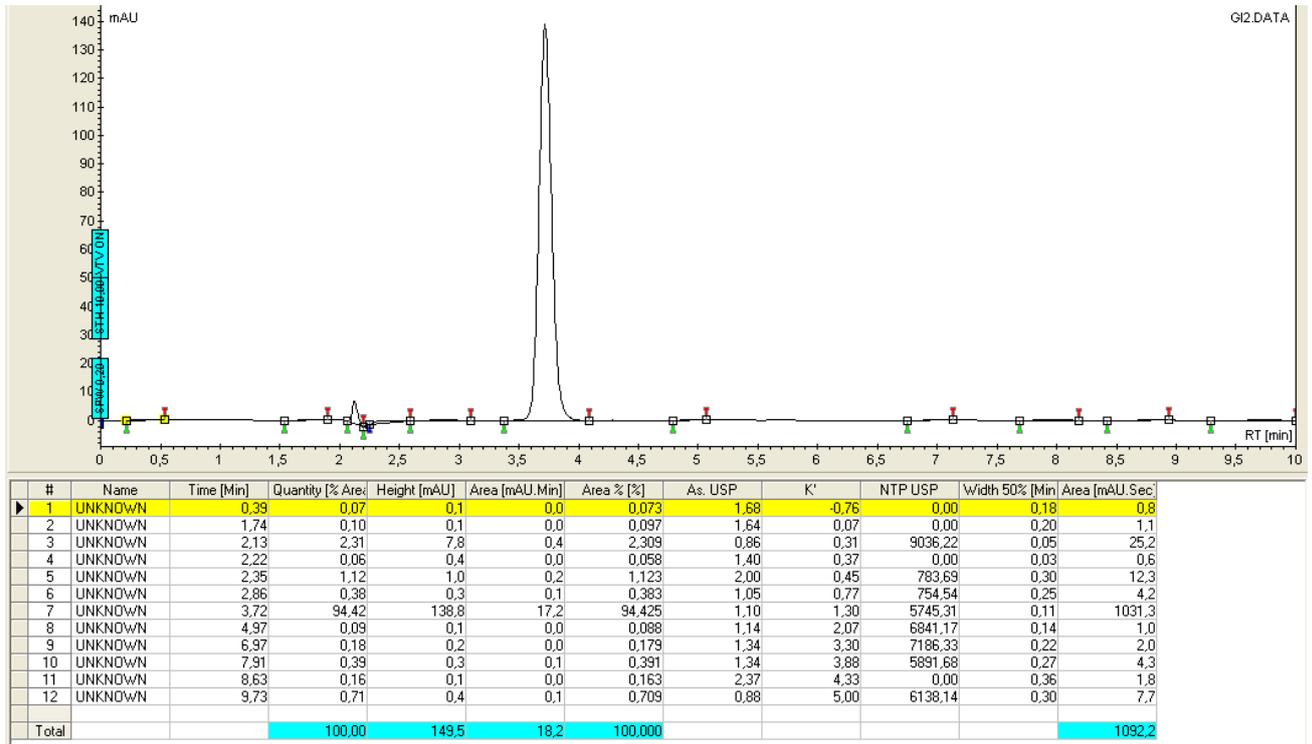
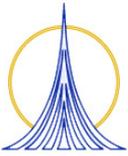


Figura 23. Cromatograma Paracetamol GI Tabletas 500mg.

Cuadro 31. Valoración Paracetamol GI Tabletas 500mg.

Producto:	Paracetamol GI Tabletas 500mg					
No. de Lote	801216					
Muestra	% Área	Área (mAU min)	Factor de coleo	Plateos Teóricos	Factor Muestra	Cantidad mg/Tab
1	95.2230	18.3000	1.3100	5158.1800	49337.1278	504.8944
2	94.4250	17.2000	1.3000	5745.3100	49337.1278	500.6633
3	94.9200	16.7000	1.3400	5907.1200	49337.1278	503.2879
Media	94.8560	17.4000	1.3167	5603.5367		502.9485
S	0.4028	0.8185	0.0208	394.0844		2.1359
DER %	0.4247	4.7042	1.5810	7.0328		0.4247
% Valoración						
100,9789						
100,1327						
100,6576						
Media - 100,5897						
S - 0,4272						
DER - 0,4247						



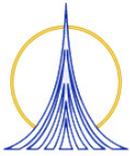
“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



Resumen Valoración

Cuadro 32. Resumen Valoración.

Producto:	No. De Lote	mg/Tab	% Valoración
Tylenol extra strength Gelcaps 500mg	PJA152	506.3592	101.2728
Tylenol extra strength Capletas 500mg	PDA089	501.7531	100.3506
Tylenol Tabletetas 500mg	KHE215	504.8727	100.9745
Tempra Tabletetas 500mg	6K15867	505.8621	101.1724
Paracetamol GI Tabletetas 500mg	801216	502.9485	100.5897



8. ANALISIS DE RESULTADOS.

Los resultados que se obtienen en todos los controles de calidad cumplen con los límites establecidos en la FEUM para todos los productos.

En la prueba de variación de peso se tiene una diferencia entre los pesos de cada producto, debido a que no se fabrican de la misma forma (ver cuadro 9).

En la uniformidad de dosis todos los productos tienen un porcentaje alrededor del 100%, esto refleja el comportamiento del principio activo en la formulación durante su fabricación, la cual en todos los productos es adecuado (ver cuadro 10).

En la prueba de dureza existe una marcada diferencia, esto debido a la forma de fabricación que tiene cada marca en su respectivo a su lugar de origen (ver cuadro 13).

La prueba de desintegración no se establece en la FEUM, pero, esta se llevó a cabo como una prueba de control de calidad. En esta prueba hay una marcada diferencia en el tiempo que les toma a las tabletas de cada producto disgregarse bajo condiciones controladas, esto debido a que la formulación para cada marca es diferente y para cada una se utilizan excipientes diversos en su fabricación (ver cuadro 11).

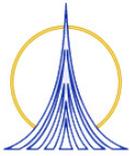
Para la prueba de Infrarrojo los principios activos de cada producto fueron comparados contra un estándar, en esta comparación se observa el mismo comportamiento de los productos y del estándar, por lo tanto la prueba cumple (ver figura 8)

En el cuadro 32 se presenta un resumen de la valoración del Paracetamol contenido en cada producto, esta prueba no revela diferencias entre los productos ya que todos cumplen con lo especificado en su marbete que es de 500mg. Cada inyección realizada en el HPLC fue de 10min, con una eficiencia de columna mayor a 1000 platos teóricos lo cual nos indica que la columna estaba en óptimas condiciones durante su uso, con un factor de coelución menor a 2 esto nos indica que el pico obtenido era adecuado para realizar la cuantificación.

En la prueba de disolución se establece que $Q=80\%$ en 30 min y para la prueba todos los productos cumplen con este requisito. Pero en los resultados individuales se evidencia que en los productos Tylenol® no hay diferencia entre si, por que a pesar de que son fabricados en diferentes países tanto su formulación como los excipientes utilizados deberían ser muy similares, pero al comparar las marcas Tylenol® contra las marcas mexicanas evidenciamos que el porcentaje disuelto de las marcas Tylenol® es mayor que el porcentaje disuelto de las marcas mexicanas, y esto es consecuencia de su formulación y las diferencias de fabricación entre si (ver cuadro 14).

El método utilizado para realizar la cuantificación por UV de los perfiles de disolución fue desarrollado y validado durante el proyecto.

Para la validación del sistema se cumplió satisfactoriamente con la linealidad y precisión, para la linealidad se cumplió al demostrar la habilidad de este método para asegurar que los resultados obtenidos son proporcionales a la concentración del analito en las muestras, dentro de un rango determinado, para la precisión se cumplió al obtener



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”



un CV (coeficiente de variación) $\leq 2.0\%$ y por lo tanto hay un alto grado de concordancia entre las muestras y por consiguiente se acepto el sistema (véase cuadro 15).

Para la validación del método se evaluaron: linealidad, precisión intermedia, exactitud y estabilidad de la muestras. La linealidad cumple con los criterios de aceptación por lo tanto no hay desviación en el método y este trabaja apropiadamente las muestras. Para la precisión intermedia se cumplen con los parámetros de aceptación y esto quiere decir que si hay concordancia en el resultado de las muestras bajo diferentes condiciones. Para la exactitud al igual que los parámetros anteriores se cumple con la especificación y se puede decir que la proximidad de las muestras individuales con el valor teórico del 100% planteado al inicio es aceptable. Se determina además la estabilidad de la muestra la cual fue de 1hr (ver cuadro 16).

Durante la realización de los perfiles de disolución se da una diferencia significativa para alcanzar el 80% disuelto de Paracetamol entre las marcas, ya que el producto líder (Tylenol®) junto con las marcas extranjeras se desintegran y se disuelven de una forma mas eficiente que las marcas mexicanas (Tempra y GI), esto se hace evidente al revisar el tiempo en el que los productos alcanzan el 80% de Paracetamol disuelto, ya que la marca Tylenol® (líder y extranjeras) obtiene este porcentaje en menos de 10 min exhibiendo de esta manera una formulación con un mejor desempeño.

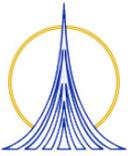
Los factores de Diferencia (f_1) y de Similitud (f_2) no se pudieron calcular debido a que no se cuenta con los datos suficientes, debido a que los datos obtenidos en la mayoría de los perfiles exceden el 80% disuelto de Paracetamol antes de 10min y no fue posible obtener un mínimo de 3 datos de cada perfil. Además los coeficientes de variación a los 2 min sobrepasan el 20% y a los 4 min es mayor a 10% entre los perfiles y cuando esto sucede la NOM-177-SSA-1998 en el numeral 7.4.5 nos permite utilizar otro método estadístico sustentable.

En el análisis estadístico de los perfiles se expresan las medias de los perfiles de disolución tomando el tiempo de 30min para realizar el análisis, y este expresa las diferencia que existe entre la varianza de los datos tomados.

En el cuadro 22 tenemos un resumen estadístico de los perfiles de disolución determinando diferentes parámetros para cada producto, como: promedio, desviación estándar, coeficiente de variación, valor mínimo y máximo, se muestra además en la figura 15 un grafico comparativo de las medias del porcentaje disuelto de Paracetamol, en el cual se observa el comportamiento de la disolución del principio activo a los 30 min para cada vaso en cada lote analizado.

En al tabla de ANOVA se lleva a cabo la comparación del producto líder (Tylenol® Mexicano) contra el grupo de productos analizados y la comparación de todos los productos entre si, utilizando las medias del porcentaje disuelto a los 30min de cada producto, al final el valor-P es de menos de 0.05 por lo tanto si existe diferencia significativa entre el líder mexicano y los demás productos (ver cuadro 23).

Se realizo la prueba de rangos múltiples y en el cuadro 24 se ordenan los productos en grupos homogéneos, es decir, se ordenan en grupos en los cuales no hay diferencias estadísticamente significativas entre sí,

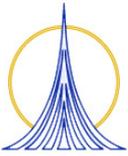


En la misma prueba en el cuadro 25 se hizo la comparación de las medias del % disuelto de Paracetamol a los 30min formando parejas entre todos los productos. Este análisis indico cuales parejas presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí:

Las parejas formadas las cuales presentaron diferencias en sus medias son: Tylenol (PJA152) - GI (801216), Tylenol (PDA089)- GI (801216), Tylenol (KHE215)- Tempra (6K15867), Tylenol (KHE215)- Tempra (6K15867) y Tempra (6K15867)- GI (801216) (ver cuadro 25).

Este análisis nos permitió comparar los productos en todas las combinaciones de parejas posibles, comparando de esta manera no solo el producto líder (Tylenol®) contra todas las marcas, si no también nos permitió comparar todas las marcas entre sí, permitiéndonos de esta forma visualizar que parejas de marcas son diferentes.

Se añadió además un grafico de las medias de cada producto (ver figura 16) en el cual se observa de manera visual la diferencia existente entre las medias del porcentaje disuelto de Paracetamol en cada producto.



9. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos de los controles de calidad garantizan la calidad requerida para que todos los productos analizados puedan comercializarse en nuestro país.

El % disuelto es un parámetro suficiente para evaluar la liberación de un activo, es relevante mencionar que Tempra 500 es el producto que tarda más en disolver su activo, mientras que los productos restantes presentan una actividad de disolución muy semejante y mucho más rápido que Tempra 500.

Para este estudio los valores de Q a 30min, además de los perfiles de disolución, son diferentes entre los productos que no son del mismo fabricante, eso quiere decir que el lote de referencia o lote líder (Tylenol® México) no tiene diferencias significativas con los productos manufacturados en el extranjero, cabe mencionar que tanto los productos extranjeros como el producto líder son fabricados por las misma compañía, por otra parte si existe diferencia entre el líder y los lotes manufacturados en México los cuales son fabricados por compañías diferentes.

La falta de conocimiento de la formulación de los productos, es una limitante para evidenciar si este podría ser un parámetro que haya modificado los resultados, por lo que se sugiere una revisión del proceso de fabricación e inspección de más lotes de los productos.

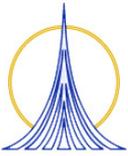
En los productos extranjeros contra el líder mexicano no se encontró diferencias de calidad, sin embargo entre los productos mexicanos contra el líder si existe diferencia en la calidad.

Es importante señalar la decisión del panel Arbitral del 1° de Septiembre de 2006, en el cual se debe otorgar a El Salvador un registro sanitario sin contar con una planta en México.

Esta decisión la cual hizo plantear la reforma al RIS es un retroceso con lo antes logrado, ya que de esta manera no se permitirá garantizar las Buenas Prácticas de Manufactura además de no contar con un responsable en México en caso de efectos secundarios, además existe también el riesgo de tener medicamentos con nulo o deficiente efecto terapéutico, y esto abriría las puertas a productos de dudosa calidad.

Con los resultados de este estudio tenemos que considerar si retirar el requisito de planta es una opción conveniente, ya que a pesar de que los medicamentos aquí estudiados cumplen con los requisitos para su comercialización, si existen diferencias entre los productos fabricados en México y el extranjero.

Los primero afectados con esta reforma serán los pacientes con VIH/Sida los cuales tendrán el primer impacto, por un momento se satisficiera su demanda de medicamentos, pero esto no garantizara que todos los medicamentos que consuman tendrá el mismo efecto, y esto sin lugar a dudas es un peligro para su salud ya que al tener tantas opciones disponibles en el mercado no siempre seguirán el tratamiento con un mismo fabricante.



“Comparación de la calidad farmacéutica entre productos de libre venta mexicanos y estadounidenses que contienen paracetamol”

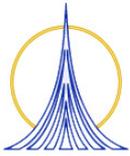


El aceptar retirar este requisito, no solo afecta a los consumidores si no también sería un duro golpe al ámbito laboral ya que se perderían muchos empleos, por que se reduciría la mano de obra por parte de las empresas importadoras.

Es cierto que al cumplir con la demanda de medicamentos de la población, inicialmente los precios de estos bajarían considerablemente, pero esto también podría traer como consecuencia a largo plazo que algunas marcas (sobre todo las mexicanas) desaparezcan ya que para ellas ya no sería rentable la fabricación de estos medicamentos y llegaríamos nuevamente a la pérdida de empleos.

Debe ser primordial contar con medicamentos de calidad comprobada eficaces y seguros tal y como lo señala la AMELAF, y garantizar precios accesibles y justos para la población.

Por último y no menos importante es señalar la necesidad de contar con una guía específica para la realización de perfiles de disolución ya que en México no se cuenta con una, esto nos permitiría regular esta prueba y tener un control propio y más adecuado de la misma, permitiéndonos de esta manera complementar la biodisponibilidad y bioequivalencia según lo establecido en la norma.



10. BIBLIOGRAFIA.

1. Periódico Milenio; Controlan 12 farmacéuticas 70% del mercado mexicano; Periódico Milenio; [vía Internet]; México – español; 08 de Abril de 2007; http://www.medicinadigital.com/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=5136
2. KPMG®. La Industria Farmacéutica en México. KPMN® México DF. México 2006.
3. Merck & CO., Inc. The Index Merk. Ediciones Merck & CO. 20 edición. Rahway, N J, USA. 1983.
4. Martínez S J. Estudio Teórico de la Oferta de Medicamentos que Contienen Paracetamol en el Mercado Mexicano. Universidad Nacional Autónoma de México. Distrito Federal. 2008.
5. Dr Oreste L Ceraso. Los analgésicos Antitérmicos. Libreros López Editores. Buenos Aires Argentina. 1994.
6. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA (2002). "Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 synthases". *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 PMID.
7. Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM (2002). "Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit". *Med Sci Monit* 8 (12): BR496-503.
8. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther*
9. Vedemecum Farmacéutico SA de CV; Paracetamol; Información Profesional Especializada; [vía internet]; México – español; 2000; <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p006.htm>.
10. Ortega U S. Estudio Comparativo de Capsulas de Indometacina de las Distintas Marcas de Venta Libre en la Zona Metropolitana. Universidad Nacional Autónoma de México. Distrito Federal. 2005.
11. Food and Drugs Alimentation (FDA). Guía para la Industria Pruebas de Disolución de Formas de Dosificación Oral Sólidas de Liberación Inmediata. FDA; [vía internet]; EUA-español; Agosto 1997; <http://www.fda.gov/cder/audiencias/iact/1713bp1.htm>.
12. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de salud, 8ª edición, publicaciones e impresiones de calidad, SA de CV, México DF, 2000.
13. Thakker K, Nail N, Gray V, Sun S. Dissolution Apparatus Using the USP Dissolution Calibrators. *Dissolution Tech*, 1980
14. Ramtoola Z, Corrigan O. Dissolution Characteristics of Benzoic Acid and Salicylic Mixtures in Reactive Media. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1987.
15. Nelson E, Hamlin W. Loss of Sensivity in Distinguishing Real Differences in dissolution rates due to increasing agitation. *J Am Pharm.* 1962
16. Mauger J. Physicochemical and fluid mechanical factor related to dissolution testing. *Dissolution Technologies.* 1996.
17. Bocanegra L, Morris G, Jurewich J, Mauger J. Fluid and particle laser Doppler velocity measurement and mass transfer prediction for the USP paddle method dissolution apparatus. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1990
18. PHAST; Method Development-Solubility; Dr. Johannes Krämer; {base de datos}; EUA-ingles; noviembre 2007; 12-marzo-2008.
19. PHAST; Dr. Johannes Krämer; {base de datos}; EUA-ingles; noviembre 2007; 12-marzo-2008.

