

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

**ESTUDIO DE EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA IN VITRO DE
MEDICAMENTOS MULTIFUENTES DE PARACETAMOL
TABLETAS DISPONIBLES EN EL DISTRITO DE COMAS-2017**

**Tesis para optar al Título Profesional de Químico
Farmacéutico y Bioquímico**

TESISTA

BCH. MARLENY CECIBEL ESPINOZA PEÑA

ASESORA

Dra. Q. F. MARITZA RUIZ SÁNCHEZ

FECHA DE SUSTENTACION: 13 DE SEPTIEMBRE

LIMA-PERÚ

2017

DEDICATORIA

A Dios, por fortalecer e iluminar mi mente y mi corazón, por hacer posible la realización de este trabajo y cumplir mis anhelos y la de mí amada familia.

A mi esposo por apoyarme siempre, sobre todo por su paciencia y amor incondicional.

Marleny Cecibel Espinoza Peña

AGRADECIMIENTO

A mi alma mater la Universidad Inca Garcilaso de la Vega por la formación académica brindada.

A la Mg Maritza Ruiz Sánchez, por su apoyo, motivación, paciencia e impulsar el desarrollo del presente trabajo.

Al Q.F. Denis Chipana y a todos mis compañeros de trabajo del Departamento de Control de Calidad del Laboratorio, por su apoyo incondicional en el día a día.

Índice de tablas

Tabla 1: Tabla de aceptación de disolución.....	11
Tabla 2: Tolerancias para la variación de peso.....	12
Tabla 3: Tabla de especificación de Uniformidad de unidades de dosificación.....	12
Tabla 4: Pruebas farmacopéicos básicas.....	14
Tabla 5: Tabla de dosificación para niños.....	22
Tabla 6: Operacionalización de variables e indicadores.....	26
Tabla 7: Evaluación de los datos de peso promedio de los tres lotes.....	52
Tabla 8: Evaluación de datos del mínimo y máximo de peso promedio de los tres lotes.....	53
Tabla 9: Evaluación de los datos de friabilidad promedio de los tres lotes.....	55
Tabla 10: Evaluación de los datos de dureza promedio de los tres lotes.....	56
Tabla 11: Evaluación de los datos de valoración promedio de los tres lotes.....	57
Tabla 12: Evaluación de los datos de disolución promedio de los tres lotes.....	60
Tabla 13: Evaluación de los datos de uniformidad de unidades de dosificación promedio de los tres lotes.....	63

Índice de figuras

Figura 1: Síntesis de Paracetamol.....	24
Figura 2: Muestra 1 para análisis.....	38
Figura 3: Muestra 2 para análisis.....	39
Figura 4: Muestra 3 para análisis.....	39
Figura 5: Descripción de muestra 1.....	40
Figura 6: Descripción de muestra 2.....	40
Figura 7: Descripción de muestra 3.....	41
Figura 8: Analista pesando la muestra en la balanza.....	41
Figura 9: Analista realizando el análisis de friabilidad.....	42
Figura 10: Analista realizando el análisis de dureza a las muestras.....	43
Figura 11: Equipo de HPLC para análisis.....	43
Figura 12: Estándar secundario para análisis.....	45
Figura 13: Muestras de la valoración filtradas para el equipo del HPLC.....	46
Figura 14: Equipo de disolución Electrolab en proceso de análisis.....	48
Figura 15: Analista realizando el análisis de disolución.....	49
Figura 16: Equipo espectrofotómetro UV.....	50
Figura 17: Informe de capacidad del proceso de peso de Z-MOL 500 mg tabletas.....	53

Figura 18: Informe de capacidad del proceso de peso del Paracetamol 500 mg tabletas.....	54
Figura 19: Informe de capacidad del proceso de peso de Panadol 500 mg tabletas.....	54
Figura 20: Informe de capacidad del proceso de valoración de Z-MOL 500 mg tabletas.....	58
Figura 21: Informe de capacidad del proceso de valoración de Paracetamol 500 mg tabletas.....	58
Figura 22: Informe de capacidad del proceso de valoración de Panadol 500 mg tabletas.....	59
Figura 23: Informe de capacidad del proceso de disolución de Z-MOL 500 mg tabletas.....	61
Figura 24: Informe de capacidad del proceso de disolución de Paracetamol 500 mg tabletas.....	61
Figura 25: Informe de capacidad del proceso de disolución de Panadol 500 mg tabletas.....	62
Figura 26: Informe de capacidad del proceso de uniformidad de dosis de Z-MOL 500 mg tabletas.....	64
Figura 27: Informe de capacidad del proceso de uniformidad de dosis de Paracetamol 500 mg tabletas.....	64
Figura 28: Informe de capacidad del proceso de uniformidad	

de dosis de Panadol 500 mg tabletas.....65

Índice de Anexos

Anexo 1: Matriz de consistencia.....	75
Anexo 2: Data Consolidada de resultados estadísticos.....	76
Anexo 3: Cronograma del programa experimental.....	88
Anexo 4: Testimonios fotográficos.....	89
Anexo 5: Carta de consentimiento.....	93
Anexo 6: Certificado de reactivos.....	94
Anexo 7: Certificado de columna cromatográfica.....	97
Anexo 8: Certificado de estándar secundario.....	98
Anexo 9: Certificado de verificación del equipo de disolución.....	99
Anexo 10: Certificado de verificación del equipo de HPLC.....	100
Anexo 11: Certificado de verificación del espectrofotómetro UV.....	101
Anexo 12: Certificado de calibración del durómetro.....	102
Anexo 13: Certificado de mantenimiento preventivo del equipo friabilizador.....	104
Anexo 14: Certificado de calibración de la balanza.....	105
Anexo 15: Técnica USP 38 de acetaminofeno tabletas.....	106

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se basó en la cuantificación del Paracetamol 500 mg tabletas obtenida por el método de cromatografía líquida de alta performance y el método espectrofotométrico UV, en concordancia con los valores reportados por la USP 38. El objetivo fue determinar y analizar la equivalencia farmacéutica in vitro de tres formulaciones distintas de Paracetamol 500 mg tabletas. Procedentes de tres laboratorios farmacéuticos extranjeros importados y distribuidos en el Perú, Z-Mol 500 mg comprimidos del laboratorio farmacéutico INDUFAR, Paracetamol 500 mg tableta del laboratorio farmacéutico HEBEI JIHENG GROUP PHARMACEUTICAL y el innovador fue Panadol 500 mg tabletas del laboratorio farmacéutico GLAXO SMITH KLINE, que fueron obtenidos en el distrito de Comas, con la finalidad de establecer su intercambiabilidad. Se realizaron las pruebas fisicoquímicas de aspecto, peso, friabilidad, dureza, disolución, valoración y uniformidad de dosis por variación de peso, determinados por la normativa farmacopea de los Estados Unidos USP 38. Los análisis se realizaron en tres fechas diferentes con el fin de determinar diferencias estadísticamente significativas y factible intercambiabilidad entre los productos valorados con el innovador. Los resultados de la equivalencia farmacéutica in vitro de los productos, permitió evidenciar, en cuanto a la liberación del principio activo, que los productos evaluados, cumplen este importante parámetro de calidad. Se concluyó que todos los medicamentos multifuentes del Paracetamol tabletas estudiados son equivalentes farmacéuticos in vitro porque cumplen con las especificaciones establecidas de peso promedio, dureza, friabilidad, disolución, valoración y uniformidad de unidades de dosificación; encontrándose dentro del criterio de especificación que indica la normativa.

Palabras clave: Equivalencia farmacéutica, in vitro, medicamento innovador, medicamentos multifuentes, Paracetamol.

ABSTRACT

The present study was based on the quantification of paracetamol 500 mg tablets obtained by the high performance liquid chromatography method and the UV spectrophotometric method in accordance with the values reported by the USP 39. The objective was to determine and analyze the pharmaceutical equivalence In vitro of three different formulations of Paracetamol 500 mg tablets. Coming from foreign pharmaceutical laboratories imported and distributed in Peru. The drugs analyzed were: Z-Mol 500 mg tablets from the pharmaceutical laboratory Indufar, Paracetamol 500 mg tablet from the pharmaceutical laboratory Hebei Jiheng group pharmaceutical and Panadol 500 mg tablets from the pharmaceutical laboratory GSK, the latter being the innovative drug. These drugs were obtained in the district of Comas, in order to establish their interchangeability. Physicochemical tests of appearance, weight, friability, hardness, dissolution, titration and uniformity of doses by weight variation were performed; Determined by the United States Pharmacopeia standard USP 38. The analyzes were performed on three different dates in order to determine statistically significant differences and feasible interchangeability between products valued with the innovator. The results of the in vitro pharmaceutical equivalence of the products allowed to show, in terms of the release of the active principle, that the products evaluated, fulfill this important quality parameter. It was concluded that all the multifident Paracetamol tablets studied are in vitro pharmaceutical equivalents because they meet the established specifications of average weight, hardness, friability, dissolution, titration and uniformity of dosage units; Being within the criterion of specification that indicates the normative.

Key words: Pharmaceutical equivalence, in vitro, innovative drug, multi-agent drugs, Paracetamol.

ÍNDICE

Dedicatoria

Agradecimiento

Índice de tablas

Índice de figuras

Índice de anexos

Resumen

Abstract

Introducción.....1

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....3

1.1 Descripción de la realidad problemática..... 3

1.2 Formulación del problema.....5

1.3 Objetivos de la investigación.....5

1.3.1 Objetivo general.....5

1.3.2 Objetivos específicos.....5

1.4 Justificación de la investigación.....6

1.5 Limitaciones de la investigación.....6

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....7

2.1 Antecedentes (nacionales y extranjeros).....7

2.2 Bases legales y/o teóricas.....9

2.2.1 Normas nacionales.....9

2.2.2 Normas internacionales.....10

2.2.3 Bases teóricas.....	12
2.3 Formulación de la hipótesis.....	25
2.4 Definición de términos básicos.....	27
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	33
3.1 Tipo y diseño de investigación.....	33
3.2 Población y muestra	33
3.3 Equipos, materiales y reactivos.....	35
3.4 Procedimiento experimental.....	38
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	51
4.1 Técnicas de procesamiento, análisis de datos y resultados.....	51
4.2 Discusión de resultados.....	66
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	69
5.1 Conclusiones.....	69
5.2 Recomendaciones.....	70
Referencias bibliográficas.....	71
Anexos	

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación tiene la finalidad de aportar información sobre la equivalencia farmacéutica in vitro de medicamentos multifuentes del Paracetamol tabletas disponibles en el distrito de Comas, lugar en el que se centró la investigación. En el ámbito del trabajo científico del Químico Farmacéutico, se busca esclarecer el problema planteado con base en la información teórica y el trabajo de otros investigadores que han permitido la consolidación del marco teórico que sustenta la presente tesis.

Esta problemática fue atendida a través de una propuesta que se inclinó a determinar y analizar la equivalencia farmacéutica in vitro de tres formulaciones de Paracetamol tabletas, para establecer su intercambiabilidad entre el medicamento innovador con los medicamentos multifuentes, ya que su implicancia farmacológica y su amplio margen terapéutico requieren supervisión.

Para medir si existe equivalencia entre el medicamento innovador y los de referencia, se han utilizado instrumentos calibrados y calificados para su óptimo desempeño como el equipo de cromatografía líquida de alta performance (HPLC), espectrofotómetro UV-visible, equipo de disolución, friabilizador, durómetro, balanza analítica, micro balanza analítica, material de vidrio y uso de farmacopeas oficiales; recopilándose los resultados en los formatos respectivos para cada ensayo.

Los resultados de este estudio servirán como proposición para que otros investigadores realicen análisis de cuantificación y equivalencia en otras especialidades farmacéuticas comercializadas en nuestro país, a fin de determinar si los multifuentes podrán ser intercambiables con el medicamento innovador.

La presente investigación consta de cinco capítulos y anexos.

En el capítulo I, se encuentra el planteamiento del problema, se describió la realidad del problema y se identificó el problema de estudio. Se reconoció el empleo de medicamentos multifuentes sin conocer su equivalencia respecto al medicamento innovador, no es una situación aislada, sino que es una problemática que afecta a los

pacientes de las entidades públicas y privadas. Aquí se describieron los objetivos de la investigación, la justificación y la limitación de la investigación.

En el capítulo II, se encuentra el marco teórico, aquí se detallaron los antecedentes nacionales e internacionales de la investigación y las bases legales que sustentaron el presente trabajo.

En el capítulo III, se expone la metodología de la investigación, el tipo de investigación y la forma de recolección de datos. La metodología se realizó en las instalaciones de un laboratorio Farmacéutico, con las muestras del medicamento innovador y los medicamentos multifuentes,

En el capítulo IV, se presenta los resultados del análisis. Se utilizó la herramienta estadística Minitab versión 17, para el análisis, organización y presentación de datos, tales como promedio y desviación estándar así mismo se realizó la discusión de los resultados obtenidos.

En el capítulo V, se exponen las conclusiones a las cuales se han arribado en la investigación y las recomendaciones para futuros estudios sobre temas similares.

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

En el Perú se está en búsqueda de medicamentos genéricos o multifuentes de bajo costo pero de probada calidad, calidad asegurada por la Ley N° 29459, “Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios” que exija a los importadores de medicamentos contar con certificación de buenas prácticas de manufactura (BPM) para poder importar de los laboratorios extranjeros productos farmacéuticos.

Hasta el 10 de noviembre del 2016, la autoridad nacional del medicamento (ANM) a través de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) reporto que de 414 laboratorios extranjeros registrados solo han sido certificados 77 (19%) estando en espera 318 (77%) y han sido denegadas 19 (4%). Es decir que desde que se reglamentó la ley en el 2011 a la fecha solo se han podido evaluar para la certificación el 23% (1).

Lamentablemente muchos de los medicamentos multifuentes son importados de países que no son de alta vigilancia y que no tienen certificación de BPM en el país.

En Europa y en los Estados Unidos de Norteamérica, países de alta vigilancia, la autorización de medicamentos genéricos descansa en la demostración de la bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad comparada in vivo. Estos argumentos son imprescindibles para la autorización de la comercialización de los fármacos genéricos por parte de las autoridades sanitarias europeas y norteamericanas.

Sin embargo, la FDA acepta que la biodisponibilidad y la bioequivalencia se pueden documentar utilizando enfoques in vitro, estos sólo se pueden aplicar cuando nos encontramos con fármacos que corresponden a la clase uno del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (2).

Conociendo que los medicamentos de clase uno son aquellos cuyos principios activos poseen una amplia ventana terapéutica, se acepta una variabilidad de hasta un 20% entre genéricos y marcas de referencia puesto que carecen de relevancia clínico-terapéutica debido a que las dosis son elevadas, por lo que la posible diferencia de absorción enteral no es esperable que ocasione cambios relevantes en su eficacia terapéutica o tóxica. Existen otros fármacos que poseen alta variabilidad del rango terapéutico, que no pertenece a la clase uno que obliga a la demostración rigurosa de que hay bioequivalencia entre el preparado de referencia y el genérico revistiendo la máxima importancia clínica.

Ante el hecho que DIGEMID aún no ha podido certificar en BPM a la gran cantidad de laboratorios que importan al país, no existe la garantía de que todos los fármacos comercializados tengan la calidad requerida, pudiendo producir un mayor gasto en la salud pública, por ello es necesario verificar la bioequivalencia ó equivalencia de los productos multifuentes, para verificar que los bajos costo de los productos no sean finalmente origen de grandes gastos en la población.

Siendo los costos muy altos en los estudios de bioequivalencia se buscan realizar solo estudios de equivalencia in vitro en los medicamentos, como las tabletas orales de clase I según la clasificación de SCB, es decir especialidades medicinales sólidas orales de liberación inmediata (> 85% liberados en 30 minutos), las cuales están exceptuadas de realizar estudios de equivalencia en humanos; por lo que la demostración de paralelismo entre el medicamento multifuente (equivalente farmacéutico) y el medicamento de referencia o comparado es importante.

Es necesario mencionar que el estudio de bioequivalencia puede documentarse con estudios in vitro solo cuando los productos de clase uno contiene excipientes que no afecten la absorción de la droga, como es el caso del presente estudio.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Problema general

¿Qué relación existe en el estudio de equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas, en el año 2017?

Problemas específicos

¿Son equivalentes farmacéuticos in vitro los medicamentos multifuentes comerciales de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas, en el año 2017?

¿Son equivalentes farmacéuticos in vitro los medicamentos multifuentes genéricos de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas, en el año 2017?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas, en el año 2017.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes comerciales de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas, en el año 2017.
2. Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes genéricos de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas, en el año 2017.

1.4 JUSTIFICACIÓN

La justificación de esta investigación se centra en lograr bajos costos en los productos multifuentes del Paracetamol tabletas orales con la garantía de calidad requerida. Garantía que hoy no se tiene debido a las políticas de gobierno de los años noventa, que en la búsqueda de tener productos farmacéuticos al alcance de la población permitieron importaciones sin mucho control, ingresando productos no solo de países de alta vigilancia, poseedores de certificados de BPM (Buenas prácticas de manufactura) y BPA (Buenas prácticas de almacenamiento), sino otros con certificaciones de BPM y BPA conseguidos sin la rigurosidad requerida, lo que hoy en día DIGEMID busca corregir con las certificaciones de BPM de los laboratorios de los países que no sean de alta vigilancia para que los productos farmacéuticos puedan ser importados al Perú. Dicha certificación por DIGEMID está en inicios, por lo que no se tiene la garantía de calidad, bioequivalencia y biodisponibilidad.

La importancia de la presente investigación radica en demostrar que la equivalencia de los medicamentos genéricos es básica porque teóricamente, cualquier medicamento genérico debe ser equivalente con su contraparte registrada y por tanto podría ser intercambiado.

Existiendo una controversia internacional de que todos los medicamentos se les debe exigir las pruebas de bioequivalencia para garantizar su calidad. En el Perú, DIGEMID aplica el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) como una herramienta para justificar la demostración de equivalencia mediante estudios in vitro (bioexenciones). Como exigencia de la obtención del registro sanitario de los productos farmacéuticos.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

El alto costo de la investigación no permitió realizar la prueba a todos los medicamentos multifuentes que existen en el mercado peruano, debiendo elegir un medicamento de marca y un medicamento genérico además del innovador.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES (NACIONALES Y EXTRANJEROS)

CAMPOS, V. VALVERDE, G. (2010) TESIS DE “EQUIVALENCIA QUÍMICA DE TABLETAS DE PARACETAMOL DE DOS FORMULACIONES MULTIFUENTE FRENTE AL PRODUCTO INNOVADOR”, TRUJILLO, PERÚ.

Este estudio fue realizado en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Trujillo en el año 2010. Realizaron la equivalencia química de tabletas del Paracetamol de dos formulas diferidas del multifuente contra un innovador, las muestras fueron obtenidas en la ciudad de Trujillo. Se analizaron con el método de HPLC, dispuesto por la USP XXIX. Los resultados obtenidos de los multifuentes fue 98.14% y 97.88%, mientras que el innovador fue 105.88%, esto quiere decir que están dentro del parámetro fijado por la USP que es de 90% a 110%, concluyendo que el multifuente con el innovador tienen equivalencia química (3).

ESCOBAR, G. SANCHEZ, E. (2013) TESIS DE “ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA DE RISPERIDONA 2mg EN TABLETAS”, TRUJILLO, PERÚ.

Resumen: La finalidad de esta tesis fue realizar un análisis de comparación de Risperidona 2 mg en tabletas provenientes de tres laboratorios farmacéuticos para verificar la equivalencia farmacéutica. Para la cuantificación de Risperidona 2mg en tabletas, se analizó tres muestras de cada producto de Farminindustria, Marfan y Medrock, los resultados promedios que obtuvieron respectivamente fue 104.58%, 110.12% y 104.25% de la cantidad declarada (2 mg), encontrándose dentro del rango de la farmacopea oficial para la Risperidona en tabletas, $100 \pm 10 \%$ (90 – 110%); se concluye que las tres muestras contienen 2 mg de risperidona, en su forma farmacéutica y cumplen con los criterios de equivalencia farmacéutica (4).

LEÓN, G. OSORIO et al. (2015) REVISTA CUBANA DE FARMACIA: “ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO COMPARATIVO DE TABLETAS DE ACETAMINOFÉN 500 mg DISPONIBLES EN EL MERCADO COLOMBIANO”, COLOMBIA.

Resumen: objetivo: En este trabajo se determinó la equivalencia biofarmacéutica de once marcas comerciales de acetaminofén 500 mg tabletas que se expenden en el mercado del país de Colombia. El método empleado fue de la siguiente manera; utilizaron once muestras de medicamentos comerciales de acetaminofén 500 mg tabletas, obtenidos de farmacias y droguerías de las ciudades de Cali, Medellín, Bogotá, Cartagena y Barranquilla; se examinaron las propiedades físicas, químicas y biofarmacéutica, mediante la farmacopea USP 37 como el peso, dureza, desintegración, disolución, uniformidad y valoración. Con la finalidad de obtener resultados que permitan la intercambiabilidad de las muestras evaluadas. Los resultados de comparación de las muestras les permitieron demostrar evidencias muy marcadas en la cuantificación del activo y ninguna de las muestras estudiadas, infringe las especificaciones para la calidad del producto. Los autores concluyen que los productos farmacéuticos examinados cumplen con las especificaciones de la monografía oficial (5).

2.2. BASES LEGALES Y/O TEÓRICAS

2.2.1 NORMAS NACIONALES:

Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. La Ley N° 29459, publicado el 26 de noviembre del 2009 en el artículo 10 menciona que “para la inscripción y reinscripción en el registro sanitario, se requiere los estudios de intercambiabilidad, en las condiciones y prioridades que establece el reglamento respectivo, de acuerdo a lo acordado con la organización mundial de la salud (OMS), solamente son exigibles estudios de bioequivalencia in vivo a productos de riesgo alto y considerado excepciones de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica atendiendo al principio de gradualidad” (6).

Decreto Supremo N° 016-2011-SA: Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines. Lima: MINSA; 2011 (7). Un medicamento innovador, es aquel que ha demostrado eficacia terapéutica, seguridad clínica, y además está protegido con una patente y registro.

Todos los fármacos, sean genéricos o innovadores, están obligados al cumplimiento de los estándares de eficacia, seguridad y calidad, permitiendo evidenciar la equivalencia terapéutica de los medicamentos que pretendan la inscripción y reinscripción del registro sanitario a exigencias de la autoridad nacional reguladora de medicamentos.

Decreto supremo 001-2012-SA. Artículo 40° Requisitos para la inscripción y reinscripción de especialidades farmacéuticas (8).

A.Categoría 1: Inscripción y reinscripción de especialidades farmacéuticas cuyos ingrediente(s) farmacéutico(s) – IFA(S) o agrupaciones estan

comprendidas en el petitorio nacional único para medicamentos esenciales: en este caso el interesado debe presentar: certificado de buenas prácticas de manufactura (BPM) del fabricante nacional o extranjero emitido por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), como autoridad nacional de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Se aceptan BPM emitidos por la autoridad competente de los estados de elevada supervisión sanitaria o de los estados donde coexista reconocimiento recíproco (8).

Se aceptan las farmacopeas: de los Estados Unidos (USP), Británica, Europea (Unión Europea), Japonesa, OMS, Alemana, Helvética, Belga (7).

2.2.2 NORMAS INTERNACIONALES

a. Farmacopea oficial de los Estados Unidos USP 38

Disolución <711>

Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual; se cumplen los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajustan a la Tabla 1 de Aceptación Continuar con las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a S1 o a S2 La cantidad, Q, es la cantidad de ingrediente activo disuelto especificada en la monografía individual; expresada como un porcentaje del contenido declarado de la unidad de dosificación; los valores de 5%, 15% y 25% en la Tabla de Aceptación 1 son los porcentajes del contenido declarado de forma que estos valores y que están expresados en unidades equivalentes. (9). Se observa en la Tabla 1.

Tabla 1

Tabla de Aceptación de Disolución

Etapa	Nº de Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación
S_1	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$.
S_2	6	El promedio de 12 unidades ($S_1 + S_2$) es igual o mayor que Q , y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$.
S_3	12	El promedio de 24 unidades ($S_1 + S_2 + S_3$) es igual o mayor que Q , no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$, y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$.

Fuente: USP 38.

Dosaje o valoración de paracetamol tabletas

Las Tabletas de Acetaminofeno contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de acetaminofén ($C_8H_9NO_2$). (9)

Friabilidad <1216>

Para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1,0%. (9)

Peso promedio <2091>

Tabletas sin cubierta y tabletas recubiertas con película pesar individualmente 20 tabletas enteras y calcular el peso promedio. Los requisitos se cumplen si los pesos de no más de dos de las tabletas difieren del peso promedio en más del porcentaje especificado en la tabla 2 y ninguna tableta difiere en peso en más del doble de ese porcentaje (9).

Uniformidad de unidades de dosificación <905 >

Este capítulo de pruebas generales ha sido armonizado con los textos correspondientes de la Farmacopea Europea y la Farmacopea japonesa.

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, uniformidad de contenido o variación de peso. (9). Tabla Nº 3

Tabla 2

Tolerancias para la variación de peso

Tolerancias para la Variación de Peso de Tabletas sin Cubierta, Tabletas Recubiertas con Película y Tabletas Recubiertas (A Excepción de las Tabletas Recubiertas con Película)

Peso Promedio de las Tabletas, mg	Diferencia Porcentual
130 o menos	10
De 130 a 324	7,5
Más de 324	5

Fuente: USP 38.

Tabletas sin cubierta o recubiertas con película

Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente. Calcular el contenido, expresado como porcentaje de la cantidad declarada, a partir del peso de la tableta individual y del resultado de la valoración. Calcular el valor de aceptación. Se cumple con los requisitos de uniformidad de dosificación si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a L1%, L1 es 15,0 (9). Ver tabla 3.

Tabla 3.

Tabla de especificación de Uniformidad de unidades de dosificación

<p>Si $98,5\% \leq \bar{x} \leq 101,5\% \Rightarrow VA = ks$</p> <p>Si $\bar{x} < 98,5\% \Rightarrow VA = (98,5 - \bar{x}) + ks$</p> <p>Si $\bar{x} > 101,5\% \Rightarrow VA = (\bar{x} - 105.0) + ks$</p>
--

Fuente: USP 38.

2.2.3 BASES TEÓRICAS

La administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos de Norteamérica (FDA) menciona que los medicamentos o productos farmacéuticos son reconocidos como equivalentes farmacéuticos si presentan iguales componentes activos en igual forma farmacéutica, manteniéndose la vía de administración y ser semejantes en su concentración. Estos medicamentos equivalentes se encuentran formulados para mantener la dosis del principio activo y proceder con el reglamento de la farmacopea o diferentes reglamentos farmacopeicos (calidad, valoración, identificación y pureza), sin embargo en sus características físicas logran diferenciarse en la estructura de sus ranuras, en su forma, en el envasado, su función de liberación, en la fecha de expira, en los excipientes y, finalmente, en el etiquetado de los productos farmacéuticos; mientras que la OMS define que a los medicamentos farmacéuticos como equivalente si mantiene la misma proporción molar semejante o semejantes ingredientes farmacéuticos activos (API) que están presentes en su forma farmacéutica del medicamento; si se ejecutan o realizan con los patrones de comparación para ser dirigidos por igual vía de administración.

No precisamente la equivalencia farmacéutica compromete a la equivalencia terapéutica, ya sea porque las desigualdades en los procesos de elaboración y/o en los excipientes y otras variantes nos pueden conducir a la disconformidad en el cumplimiento del producto.

Todo medicamento farmacéutico de diversos orígenes es intercambiable porque también es terapéuticamente equivalente. La demostración de la equivalencia terapéutica de los productos farmacéuticos sin necesidad de efectuar estudios comparativos in vivo, es lo que se conoce como bioexención, la que constituye una prueba in vitro y cuyos fundamentos teóricos se encuentran en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) (10).

El desempeño in vivo, en términos de biodisponibilidad (BA) y bioequivalencia (BE) BA/BE, puede considerarse un aspecto de la calidad del producto que

proporciona un enlace con el desempeño del fármaco utilizado en los ensayos clínicos, y por lo tanto con la base de datos que contiene evidencia de inocuidad y eficacia. La Bioequivalencia como la Biodisponibilidad de calidad del producto se enfoca en la liberación de una sustancia farmacológica de un medicamento y su absorción posterior en la circulación sistémica. Por este motivo, se seguirán generalmente enfoques similares para medir la BA para demostrar la BE. El establecimiento de BA de calidad del producto es un esfuerzo de referencia con comparaciones a una formulación en solución oral, suspensión oral o intravenosa. Por el contrario, por lo general la demostración de BE es una prueba comparativa más formal que utiliza criterios especificados para las comparaciones y límites de BE predeterminados para los criterios.

Los estudios de BE constituyen un componente crítico de las presentaciones es demostrar la BE entre un fármaco genérico farmacéuticamente equivalente y el fármaco autorizado de referencia correspondiente. Junto con la determinación de equivalencia farmacéutica, el establecimiento de BE permite llegar a una conclusión reguladora acerca de la equivalencia terapéutica (11).

Pruebas farmacopéicas básicas, parámetros de comprobación de calidad (controles). Ver Tabla 4.

Tabla 4

Pruebas Farmacopéicas Básicas

BRITANICA	U.SP.
UNIFORMIDAD DE PESO	VARIACIÓN DE PESO
CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO	ENSAYO
UNIFORMIDAD DE DOSIS	UNIFORMIDAD DE DOSIS
DESINTEGRACIÓN	DESINTEGRACIÓN
DISOLUCIÓN	DISOLUCIÓN

FUENTE: Formas farmacéuticas sólidas comprimidos.

Pruebas de calidad y desempeño de medicamentos

Según las farmacopeas en general, así como la farmacopea USP 38 nos señala que la demostración de desempeño de los productos farmacéuticos están proyectado para determinar la liberación in vitro de los fármacos desde su forma farmacéutica, teniendo como ejemplo a la Disolución y liberación del principio activo (12).

Estas pruebas con las pruebas de calidad, determinan las características universales para la calidad del medicamento como el desempeño del medicamento que es una característica específica de calidad frecuentemente relacionado a los ensayos de bioequivalencia y biodisponibilidad. Por ello todos los medicamentos farmacéuticos autorizados están obligados en realizar el ensayo oficial, los ensayos de desempeño y cumplir con los estudios de calidad de los productos farmacéuticos (12).

Los estudios de la calidad del medicamento oral se encuentran divididos en dos niveles.

- Estudios universales aplicados a todos los medicamentos orales.
- Estudios específicos cuya incorporación obliga a considerarse para las muestras determinadas de medicamentos orales.

Pruebas universales de calidad

Estas valoran:

Descripción: Es un ensayo de aspecto general, el cual no establece una normativa semejante. Esta notifica la presentación de un capítulo que se da efecto con los patrones de la monografía (13).

Identificación: Esta prueba se fundamenta en contrastar el tiempo de retención obtenido de la muestra con las inyecciones del estándar de un método cromatográfico del ensayo de contenido. Existen otros procedimientos usados a

menudo para convalidar ortogonalmente el reconocimiento del componente activo, como: El ensayo de identidad por cromatografía en capa fina, el ensayo de identidad por espectrofotometría, etc. El método de análisis empleado, está en la capacidad de diferenciar al principio activo como también los demás excipientes presentes o de los elaborados de degradación latentes que puedan estar presentes. Se tiene que asegurar que el método cromatográfico logre separar al activo de otros fármacos, impurezas y aditivos que se encuentran en relación. Los datos obtenidos del ensayo de identidad tienen que compararse con los datos que se obtiene de un adecuado estándar de referencia siendo preparado de igual manera (13).

Contenido (valoración): Es un ensayo específico y una guía en la estabilidad para diagnosticar el valor (contenido) del producto. Al evidenciar un ensayo de valoración no establecida (volumetría), se obliga a garantizar mediante otros métodos analíticos que sustenten la capacidad de revelar cualquier otro activo interceptado. El criterio general para la aprobación del producto tiene una variante de más menos 10% en las condiciones de una característica de calidad (valoración) a partir de la dosis revelada esperada (100%) en la totalidad de los sucesos se procura tener en cuenta la variación de la manufactura y la estabilidad hasta la fecha de expira del producto y se justifica especialmente en el principio de que tal alteración en una característica de calidad tiene una mínima expectativa de provocar un impacto desfavorable evidente en el rendimiento clínico. El criterio de aprobación es de 95% a 105% se usan con argumentación para productos farmacéuticos con un registro de estrecho margen terapéutico. Se aceptan también las valoraciones de contenido absoluto y las de actividad siempre que se demuestre (13).

Impurezas: En este ensayo se determina las impurezas, impurezas orgánicas e inorgánicas y subproductos sintéticos que podrían presentarse en el principio activo y en los excipientes empleados en el desarrollo del producto farmacéutico. Las condiciones para el ensayo de impureza del principio activo y de los excipientes están definidas en su monografía. Cabe la probabilidad de

que el activo se degrade en pleno proceso de elaboración y antes de su fecha de vencimiento, entre otras circunstancias surge de la degeneración del activo o de la acción ejercida entre el principio activo y su excipiente. En las técnicas y reglas de aprobación se debe condicionar precisamente a los elementos tóxicos (13).

Pruebas específicas de calidad

Determinan:

Uniformidad de Unidades de dosificación: Esta prueba se fundamenta en la evaluación para definir si cada uno de los contenidos en particular son convenientemente cercanos a la medida que se espera. Este ensayo solo es aplicado a los productos farmacéuticos que contengan solo una dosis en cada uno. Este ensayo se demuestra mediante el método por variación de pesos o uniformidad de contenido; el primero es usado para valorar en ciertas condiciones si es uniforme el contenido, mientras que el otro se fundamenta de las valoraciones de una cantidad muestras de individual unidad de dosis (13).

Contenido volátil: En esta prueba se tiene que tener en cuenta únicamente a todos los productos farmacéuticos según su forma, que contenga agua, por ser una latente característica de calidad, como también el uso de disolventes volátiles en la elaboración de los medicamentos. Si la humedad u otro elemento volátil se torna crítico, el analista lo determina con el ensayo de pérdida por secado u otro método apropiado.

Desintegración: Característica principal para las formas solidas orales, a excepción de aquellos designados a ser masticable previo a ser tragado y las formas solidas de liberación prolongada o retardada. Este ensayo calcula el momento en que demora en disgregarse la muestra dosificada en una solución determinada. Para algunas formas farmacéuticas, la farmacopea Europea explica de forma puntual el ensayo de desintegración por ejemplo para tabletas de desintegración, tabletas solubles, tabletas efervescentes, etc. La verificación

de desintegración implica en facilitar la asesoría con plenitud, para determinada forma farmacéutica de sólidos orales.

El análisis de desintegración constantemente, siempre que se incorpore, se emplea solamente como un ensayo de control de calidad mas no como un ensayo de desempeño de la muestra, y debe satisfacer los parámetros establecidos en la monografía oficial. El análisis de desintegración permite emplearse como un ensayo de desempeño del producto, debiendo cumplir con las especificaciones de la monografía. Una prueba de desintegración puede usarse como una prueba de desempeño de la muestra, precisamente en el tiempo en que la desintegración se encuentra vinculada con la disolución de la muestra solida. Deberá considerarse un ensayo de disolución como un ensayo de desempeño de la muestra.

Friabilidad: Prueba aplicada generalmente a las tabletas comprimidas no recubiertas. Este ensayo nos permite determinar la amplitud de los comprimidos para mantener la presión mecánica y su fortaleza a la abrasión y creación de astillas en su superficie.

La friabilidad se determina usando como Instrumento el friabilizador el cual consta de una tambora que luego de llevar a rotación en un tiempo establecido, se retira las tabletas limpiándolo con una brocha el excedente de las tableta para luego proceder a pesar (peso final).

$$\text{Cálculo} = \frac{\text{Peso Inicial} - \text{Peso Final}}{\text{Peso Inicial}} \times 100 =$$

Fuerza de ruptura (dureza): Ensayo que evalúa el mecanismo integro de la tableta, eso quiere decir que requiere de una fuerza externa para estimular la ruptura de la tableta. El instrumento usado para determinar la prueba es el durómetro.

Las pruebas de desempeño de medicamentos, son atributos específicos de calidad que miden: el activo liberado in vitro desde su forma farmacéutica.

Liberación de fármacos

Disolución: La semejanza del perfil de disolución que se da entre contenidos menores y mayores, de la muestra de un fabricante dado y la linealidad de igualdad entre el producto de referencia y el producto genérico, se utiliza para el permiso de bioexenciones.

La disolución es una prueba in vitro que inicialmente se desarrolló como un instrumento de control de calidad para certificar la calidad de los productos farmacéuticos y la trazabilidad entre ellas (13).

Medicamentos multifuentes

Según CENADI (Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos) Los medicamentos, ya sean innovadores o genéricos (hoy denominados de fuentes múltiples o multifuentes), deben ser eficaces, de calidad y seguros. Garantizar la calidad de los medicamentos implica un sistema integral, continuo y sostenible de inspección, vigilancia y control.

Los medicamentos multifuentes deben cumplir los siguientes requisitos según la UE:

- Contener los mismos principios activos que el medicamento original de referencia.
- Tener la misma dosificación, forma farmacéutica (por ejemplo: comprimidos, cápsulas etc.) y misma vía de administración.
- Demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia.
- Cumplir con todos los requisitos para cada lote de: identidad, dosificación, pureza y calidad.

Que sea fabricado con los mismos estándares de BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) (11).

Paracetamol ó Acetaminofén:

Es un antipirético y analgésico eficiente para controlar el dolor leve a moderado, originado por otalgias, dolencias articulares, cefaleas, neuralgias, procedimiento quirúrgico menor, dolor odontogénico, etc. Es seguro también en procesos febriles como la fiebre post vacunación e infecciones de origen viral. Se presentan en Tabletas de 500 mg (14).

Como todo producto farmacéutico se debe discontinuar el medicamento de inmediato si ocurre una rara reacción de sensibilidad. No debe usarse simultáneamente con otros medicamentos que contengan paracetamol, ni con alcohol. La medicación recomendado no debe pasar los 10 días. Pacientes con daño hepático se suministrara con precaución, asimismo a aquellos pacientes que padecen de nefropatía o están recibiendo medicamentos hepatotóxicos. Este medicamento, no se debe suministrar por largos periodos de tiempo.

No hay evidencias de los efectos carcinogénicos ni mutagénicos ni de infertilidad con Paracetamol, en cambio se encuentra restringido su uso mientras dura la lactancia y el embarazo esto se debe a que es de Categoría de riesgo B ya que a dosis terapéuticas se considera un producto farmacéutico seguro mientras dure el embarazo, no se han presentado consecuencias ni efectos perjudiciales en los estudios con animales y durante el embarazo, sin embargo no existen pruebas clínicas perfectamente verificadas el cual manifieste que el medicamento es inocuo para el feto y la madre, por lo que se sugiere para su uso del criterio medico en esta situación (14).

Reacciones adversa

El Acetaminofén se encuentra vinculado al crecimiento de la agranulocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia. Se han reportado en raras ocasiones dolor epigástrico, náuseas, somnolencia, vómitos, ictericia, daño hepático y

renal, anemia hemolítica, neumonitis, metahemoglobinemia y erupciones en la piel.

Al metabolizarse en el hígado al ser ingerido continuamente por largo tiempo nos produce daño hepático inclusive necrosis hepática, pero también se ha reportado daño renal y hepático a alcohólicos.

Interacciones medicamentosas y de otro género

- El Diflunisal eleva de manera significativa las concentraciones plasmáticas del paracetamol por lo que se puede producir daño hepático.
- Puede disminuir la depuración del Busulfán.
- La Carbamacepina puede aumentar el efecto hepatotóxicos, pero a dosis habituales esta interacción carece de importancia clínica.
- Altera los niveles del Cloranfenicol al ser tomados juntos por lo que se debe vigilar su dosis.
- La Colestiramina reduce su absorción, por lo que es necesario administrar Paracetamol una hora antes o tres horas después de la Colestiramina.
- Hepatotoxicidad con Isoniacida, por lo que se recomienda restringir el uso de ambos agentes.
- Con Warfarina no deben ingerir más de dos gramos de Paracetamol al día durante unos pocos días,
- Se debe evitar el uso simultáneo de Zidovudina y Paracetamol por el riesgo de neutropenia o hepatotoxicidad.

Administración (Dosis y vía)

Paciente con falla renal: Es recomendable incrementar la distancia de suministro a 6 horas a pacientes con daño renal moderado (índice de osmosis de los glomérulos es de 10 a 50 mililitros por minuto), y en los pacientes con

índice de osmosis de los glomérulos menor a 10 mililitros por minutos se le incrementa a 8 horas.

Adultos: La dosificación habitual para tratamientos febriles y analgesia es de 325 a 1,000 mg por cada 4 horas, como máximo a cuatro gramos por día.

El tiempo de eliminación del Paracetamol (vida media) se alarga en los pacientes con daño hepático, no obstante está definida la exigencia de hacer ajustes en la dosificación del medicamento a estos pacientes por lo habitual, es considerado seguro al suministrar la dosis común en pacientes que padecen hepatitis crónico estable (14). La dosis que se sugiere para niños se muestra en la tabla 5.

Tabla 5
Tabla de dosificación para niños

Edad	Dosis	Intervalo de administración
0-3 meses	40 mg	4-6 horas
4-11 meses	80 mg	4-6 horas
1-2 años	120 mg	4-6 horas
2-3 años	160 mg	4-6 horas
4-5 años	240 mg	4-6 horas
6-8 años	320 mg	4-6 horas
9-10 años	400 mg	4-6 horas
11-12 años	480 mg	4-6 horas

Fuente: Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

Los datos clínicos de toxicidad por Paracetamol, en general, se hacen aparentes a las 12 ó 48 horas post ingestión, e incluyen daño o alteraciones hepáticas, acidosis metabólica, insuficiencia o daño renal, daño miocárdico manifestado por alteraciones del electrocardiograma y elevación de la CPK, MB, toxicidad neurológica, incluyendo coma, alteraciones hematológicas como trombocitopenia, pancreatitis y vómito.

Se recomienda realizar una determinación del nivel de Paracetamol a las cuatro horas post- ingestión para interpolarla en el nomograma de Rumack-Matthew y determinar la necesidad de utilizar el antídoto. El nomograma de Rumack-Matthew es una herramienta que se usa como guía de manejo después de una sobredosis aguda de acetaminofén. Según los primeros estudios realizados con este nomograma, los niveles séricos de acetaminofén que están por encima de la línea trazada para conectar el punto correspondiente a la concentración de 200 mg/mL, obtenida a las cuatro horas post ingestión, al correspondiente a 6,25 mg/mL obtenida a las 24 horas post ingestión, se asociaban o eran predictivos de hepatotoxicidad (14).

Los niveles previos no se pueden usar para predecir la necesidad del antídoto, o la gravedad de la intoxicación.

El antídoto específico es la Acetilcisteína que se debe administrar a dosis de carga de 140 mg/kg y a una dosis de mantenimiento de 70 mg/Kg. Este tratamiento se debe iniciar en las 10 primeras horas posteriores a la ingestión. No se recomienda inducir emesis, ya que esta medida puede dificultar la administración posterior, de Acetilcisteína. Lo mejor es administrar carbón activado a la brevedad y el antídoto, en caso de que hayan transcurrido entre 8 a 12 horas de la ingestión.

La Acetilcisteína también se debe administrar a todas las personas que hayan ingerido más de 7.5 gramos, en caso de que no se puedan medir los niveles de Paracetamol en sangre. Se deben realizar determinaciones diarias de Paracetamol en sangre, enzimas hepáticas, bilirrubina, pruebas de función renal, glucemia y electrolitos hasta que el nivel de Paracetamol sea inferior a 100 mg/litro.

A pesar de que el tratamiento con Acetilcisteína se debe iniciar, de preferencia en las primeras ocho horas después de la ingestión, sigue siendo efectivo cuando se administra hasta 24 horas después de la ingestión. Si el paciente no tolera el medicamento por vía oral éste debe administrarse por sonda duodenal.

Química y síntesis del paracetamol

El Paracetamol o acetaminofén, proceden de la nomenclatura orgánica tradicional, N- acetil para-aminofenol, y para- acetil- aminofenol. A partir del año de 1993, la IUPAC, nombró al paracetamol como N- (4-hidroxifenil) etamida. En el año de 1873 se sintetizó por primera vez por H. Morse de Northrop, reduciendo el p-nitrofenol, a ácido acético glacial, pero dicho fármaco no fue empleado como medicamento hasta después de 20 años. Fue aislado de la orina de algunos pacientes que habían tomado fenacetina, viéndose que era un compuesto blanquecino y con un sabor bastante amargo. Más adelante, se afirmó que el paracetamol era un metabolito de la acetanilida, aunque este hallazgo inicialmente no fue tomado en consideración (15).

En el año de 1955 este medicamento se colocó a la venta inauguralmente en los Estados Unidos con el nombre comercial de Tylenol. Posteriormente al año fue distribuido como comprimidos con dosis de 500 mg en el Reino Unido con el nombre comercial de Panadol. En el año de 1963 el acetaminofén es añadido al vademécum británico (15).

En la síntesis de paracetamol se hace reaccionar con anhídrido acético el p-aminofenol. Esta reacción química se obtiene como resultado debido a la acetilación del p-aminofenol al ácido acético y al paracetamol (15). Ver figura 1.

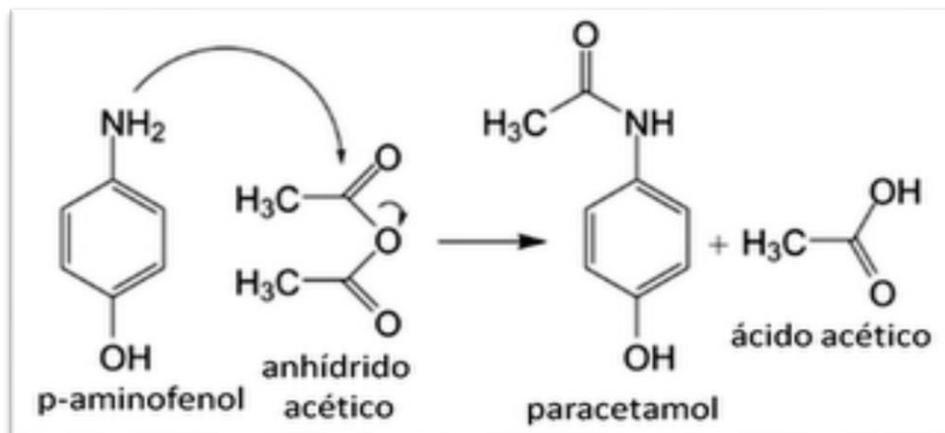


Figura 1. Síntesis de Paracetamol.

Fuente: La Guía de Química (15).

Mecanismo de acción

Los AINES son agentes con efectos antiinflamatorios y analgésicos mediados por un mecanismo periférico de inhibición del enzima ciclooxigenasa (COX) que facilita el paso de ácido araquidónico a endoperóxido PGG₂ disminuyendo la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, resultando de dicha acción la reducción de la concentración tisular de compuestos capaces de sensibilizar o activar los nociceptores periféricos. Además poseen un efecto inhibitor de la COX a nivel del sistema nervioso central reduciendo la formación de prostaglandinas en la médula espinal y en el cerebro disminuyendo los procesos de sensibilización central (16).

2.3 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

2.3.1 HIPÓTESIS GENERAL

- Los medicamentos multifuentes de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas son equivalentes farmacéuticos in vitro.

2.3.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- Los medicamentos multifuentes comerciales de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas son equivalentes farmacéuticos in vitro.
- Los medicamentos multifuentes genéricos de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas son equivalentes farmacéuticos in vitro.

a. Operacionalización de variables e indicadores

- Variable Independiente: Estándar.
- Variable Dependiente: Medicamentos multifuentes.

Según Tabla 6.

TABLA 6

Operacionalización de variables, indicadores y dimensiones

VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS	FUENTE	INSTRUMENTO
VI Estándar	- Innovador - Marca - Genérico	- Aspecto		OMS FDA	
VD Medicamentos multifuentes		-Peso promedio	No más del doble del 5%.	USP 38	-Balanza analítica Sartorius
		-Determinación de la dureza			Ficha de cotejo -Durómetro
		-Friabilidad	No mayor de 1%.		Manesty Ficha de cotejo
		-Disolución	No < 80%		-Friabilizador
		-Valoración	(Q). 90% a 120%		Manesty -Espectrofotómetro
		-Uniformidad de dosificación. (Variación de Pesos)	L1 ≤ 15.0		UV- Visible Ficha de cotejo -Equipo HPLC Ficha de Cotejo

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

2.4 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

Alternativa farmacéutica: Los productos medicinales son alternativas farmacéuticas si mantiene igual al principio activo sin embargo se diferencia en su estructura química o en la dosificación o concentración. El principio activo puede ser utilizado en forma de sales, ésteres, etc. (17).

Biodisponibilidad (BA): Es la velocidad y la medida en que se absorbe el ingrediente o la parte del activo del fármaco, se mantiene libre en el punto de acción. Para los productos farmacéuticos no destinados a ser absorbidos en la corriente sanguínea, se puede evaluar la biodisponibilidad por medio de mediciones adecuadas que pudiera evidenciar la velocidad como también la medida en que el ingrediente o parte del activo se encuentra disponible en el punto de acción. Esta definición enfoca los procesos por los cuales se liberan los ingredientes activos o las fracciones activas de una formulación farmacéutica oral y se desplazan al sitio de acción (11).

Bioequivalencia (BE), Se define a la desaparición de una disconformidad característico en la velocidad y en la medida donde la parte activo, farmacéuticamente equivalente el fármaco se encuentra disponible en el lugar de acción cuando se suministra en igual dosis molar a la misma circunstancias en un examen adecuadamente diseñado (FDA). De acuerdo a la explicación de la OPS. Se describe en otras palabras como la biodisponibilidad comparada entre dos productos, uno de prueba (test) y un producto de referencia para el cual la eficacia y seguridad ya han sido demostradas (18).

Bioexención: Es la demostración de la equivalencia terapéutica de los productos farmacéuticos sin necesidad de efectuar estudios comparativos in vivo la que constituye una prueba in vitro y cuyos fundamentos teóricos se localiza en la Clasificación Biofarmacéutica (BSC) (19).

BCS: Es el recuadro científico para ordenar los componentes de los medicamentos teniendo como principios a su absorción intestinal y su divisibilidad acuosa. Cuando se acopla con la disolución del medicamento, el

BCS tiene en cuenta tres elementos importantes que administran el alcance de la filtración del fármaco y la velocidad a partir de formas orales sólidas dosificadas de: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal (19).

Calidad: Es el conjunto de características de un producto que determina su aptitud para el uso. En un medicamento la calidad está determinada por sus características de identidad, pureza, contenido, potencia, estabilidad, seguridad y presentación (20).

Categoría de riesgo B: La Administración de alimentos y drogas (FDA) ha establecido para los fármacos de categoría B lo siguiente: los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no se reporta evidencias apropiadas, en gestantes; o bien la investigación en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios realizados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo sobre el feto en ningún trimestre del embarazo. En este grupo se incluyen los fármacos sobre los que no existe evidencia de riesgo fetal. El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo (21).

Comprimidos: Los comprimidos son de formas sólidas, generalmente de forma redonda con una dosificación exacta del medicamento en su interior, que en términos médicos se le denomina “principio activo”. Además de esto, los comprimidos contienen una serie de sustancias que ayudan a la formación de su estructura, necesarios para que puedan preservar su forma y características inalteradas durante el tiempo. Al momento de su elaboración, regularmente se les añade sustancias lubricantes, deslizantes, antiadherentes que ayudan a que el polvo del medicamento fluya de forma correcta, y ayuda a evitar fricciones y adherencias en su recorrido y que no se apelmace durante su recorrido (22).

Control de calidad: Es parte de las BPM que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, y a los procedimientos de organización, documentación y aprobación que garantizan la ejecución real de los ensayos necesarios y pertinentes, y que las materias primas y material de acondicionamiento no quedan aprobados para su uso ni lo productos aprobados

para su distribución y venta, hasta que sus calidad haya sido considerada satisfactoria (23, 24, 25).

Control de calidad de medicamentos: La alteración en las características físicas de los productos origina la alteración si se ingresa a estudio de estabilidad a largo plazo o estabilidad acelerada influyendo terminantemente en la biodisponibilidad del fármaco. Eso quiere decir que en su mayoría las monografías oficiales requieren idénticos modelos de ensayos diferenciándose en condiciones y equipos que se requieren para cada una (20).

Equivalencia farmacéutica: Se refiere a dos productos farmacéuticos con la misma forma farmacéutica y la misma potencia. Los equivalentes farmacéuticos están definidos por la OMS como aquellos productos que mantiene igual medida del principio activo, en la igual forma farmacéutica, para suministrarse por igual vía. Cumpliendo con estándares de calidad idénticos o comparables (13).

Equivalente farmacéutico: Si el medicamento contiene igual sustancia activa para las mismas dosificaciones que cumplen los mismos estándares. La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica bioequivalencia, ya que la desigualdad ya sea en los ingredientes o en el desarrollo de manufactura puede llevar a más rápida o más lenta disolución y/o absorción (17).

Equivalente terapéutico: Un producto medicinal es terapéuticamente equivalente con otro si contiene la misma sustancia activa o grupo activo, y clínicamente muestra la misma eficacia y seguridad que el primer producto, cuya eficacia y seguridad ya han sido establecidas (17).

Equivalencia terapéutica: Se refiere a tratamientos que tienen suficiente similitud, o que sus diferencias son tan discretas. Por tanto, el concepto de equivalencia terapéutica, lleva implícito el de intercambiabilidad. Es decir que si es posible demostrar equivalencia terapéutica entre dos medicamentos por ejemplo, podrá permitirse su uso indistinto en situaciones clínicas similares (26).

Excipientes: Se definen coloquialmente como cualquier otro componente de un medicamento que no es ni principio activo ni material de envasado. Se seleccionan debido a sus propiedades físico-químicas, pero no ejercen ningún efecto terapéutico por sí mismos. La estructura química de los excipientes varía desde una molécula pequeña hasta mezclas complejas de polímeros naturales o sintéticos. Hoy en día existen alrededor de 1200 excipientes diferentes utilizados en los medicamentos con aproximadamente unas 200 compañías fabricantes de los mismos. Los más comúnmente utilizados como almidón, lactosa, talco, y sacarosa (27).

Medicamento innovador: Es aquel que ha demostrado eficacia terapéutica, seguridad clínica, y además está protegido con una patente y registro (4).

Medicamento multifuente o especialidad farmacéutica genérica, al ser un medicamento desarrollado a partir de la experiencia de un medicamento innovador (especialidad de referencia), ya que contiene su mismo principio activo en igual cantidad y con la misma forma farmacéutica. Tiene un tiempo de desarrollo y costo menor que en medicamentos originales porque se respalda en la experiencia del medicamento innovador u original para avalar su seguridad y eficacia, y sólo la calidad la avala mediante nuevos estudios químicos, farmacéuticos y biológicos (4.)

Paracetamol o Acetaminofén: Es un medicamento analgésico puro, es decir, no posee efecto antiinflamatorio. Al ser administrado es capaz de actuar a nivel de los centros del dolor en el sistema nervioso central para bloquear la señal del dolor así como a nivel de los centros encargados de regular la temperatura corporal que se ubican en el hipotálamo con el fin de activar los mecanismos que llevarán a la disminución de la temperatura. Ambos efectos, el analgésico y el antipirético, son llevados a cabo gracias a la capacidad que tiene este medicamento de inhibir o bloquear la producción de unas sustancias llamadas prostaglandinas (15).

Principios de calidad: Es producir productos que respondan a las necesidades para la cual fueron producidas (28).

Principio de eficacia: Es el beneficio de la persona basado en estudios clínicos y preclínicos (28).

Principio de seguridad: Significa que el producto es usado en condiciones reales sin presentar riesgo para la salud (28).

Producto esencialmente similar: Una especialidad medicinal registrada será considerada como esencialmente similar a otro producto si tiene la misma composición cuali-cuantitativa en términos de los principios activos (sustancias activas), y la forma farmacéutica es la misma y, cuando fuere necesario, se haya demostrado la bioequivalencia con el primer producto por apropiados estudios de biodisponibilidad (29).

Producto farmacéutico alterado: Es el que se encuentra en una de las siguientes situaciones:

Cuando hubiere sufrido transformaciones en sus características fisicoquímicas, biológicas, organolépticas, o en su valor terapéutico por causa de agentes químicos, físicos o biológicos. Cuando se encuentre vencida la fecha de expiración correspondiente a la vida útil del producto.

Cuando el contenido no corresponde al autorizado o se hubiere sustraído del original, total o parcialmente. Cuando por su naturaleza no se encuentre almacenado o conservado con las debidas precauciones. Cuando se le hubiere sustituido, sustraído total o parcialmente o reemplazado los elementos constitutivos que forman parte de la composición oficialmente aprobada o cuando se le hubieren adicionado sustancias que puedan modificar sus efectos o sus características farmacológicas, fisicoquímicas u organolépticas (30).

Tabletas: Es la forma solida del fármaco de única dosis que se logra a la comprensión directa de polvos secos, cristales o granulados, que contienen uno

o más principios activos con o sin excipientes. Son pastillas para desleír en la cavidad bucal. Son disconformes con la píldora respecto a la dimensión y al comprimido por el método de fabricación. Los ingredientes primordiales de la tableta son uno o varios activos, la sacarosa y el aglutinante (31).

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Investigación descriptiva correlacional ya que permitió determinar la equivalencia farmacéutica in vitro de medicamentos multifuentes del Paracetamol tabletas disponibles en el distrito de Comas. Permitted evaluar la concentración de los productos multifuentes del Paracetamol tabletas.

3.1.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño empleado es experimental y transversal, porque se realizó en un laboratorio, en un momento determinado.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN

3.2.1 POBLACIÓN

600 tabletas de paracetamol tabletas multifuentes que se comercializa y distribuye en los establecimientos farmacéuticos del distrito de Comas.

a. Muestra

La cantidad de muestra recolectada fue de 200 tabletas por cada uno de los lotes de tabletas multifuentes es decir 20 blísteres.

- 200 tabletas de Z-Mol 500 mg comprimidos procedente de laboratorio farmacéutico Indufar.
- 200 tabletas de Paracetamol 500 mg tableta de laboratorios Hebei Jiheng (group) pharmaceutical co. Ltd jps Distribuciones E.I.R.L.
- 200 tabletas de Panadol 500 mg tabletas como innovador de laboratorio Glaso Smith Kline.

b. Tipo de muestreo

El tipo de muestreo aplicado fue el muestreo probabilístico aleatorio simple (32).

Se agrupó los 20 blísteres y se les enumeró del 1 al 20 a cada blíster, posteriormente se enumeró del uno al veinte en papelitos para ser sorteados. Para obtener una muestra aleatoria simple de 18 elementos, se tuvo que extraer 18 papelitos numerados del sorteo que se seleccionaron completamente al azar a los 18 elementos escogidos para realizar el análisis respectivo.

Para la primera muestra se recolectó 18 blíster de Z-Mol 500 mg comprimidos procedente de laboratorio farmacéutico Indufar del país de Paraguay con número de lote: 10505, registro sanitario: E-22353, fecha de vencimiento: octubre del 2017, adquirido de un establecimiento de venta de medicamentos genéricos ubicado en el distrito de Comas.

La segunda muestra se recolectó 18 blisters de Paracetamol 500 mg tableta de laboratorios Hebei Jiheng (Group) Pharmaceutical CO. LTD JPS Distribuciones E.I.R.L. del país de China con número de lote: 160360, fecha de vencimiento febrero del 2019, registro sanitario: EE-01395; adquirido de una posta de salud ubicada en el distrito de Comas.

El tamaño de la muestra del medicamento innovador se recolectó 18 blisters de Panadol 500 mg tabletas del laboratorio Glaxo Smith Kline, con número de lote PA0180D1, fecha de expira marzo del 2020 adquirido en cadena de Boticas Mi Farma del distrito de Comas.

c. Lugar de la investigación

El proceso de experimentación se realizó en un laboratorio farmacéutico ubicado en el departamento de Lima.

3.3 EQUIPOS, MATERIALES Y REACTIVOS

EQUIPOS

Descripción

Equipo de Disolución Tester Electrolab: Utilizado para realizar pruebas fisicoquímicas de disolución de tabletas o cápsulas atendiendo las recomendaciones del método general de análisis de la farmacopea.

Espectrofotómetro UV-VIS Varían: instrumento usado en los laboratorios para la realización de análisis cuantitativos de sustancias en solución; este instrumento utiliza las propiedades de luz y su interrelación con otras soluciones para saber su origen o que lo constituye. El procedimiento del equipo se da por la luz de un lámpara de características especiales conducida por un dispositivo que la clasifica y la separa para determinar su longitud de onda que pasa por la solución, la magnitud de luz que surge del analito es atraído y comprobado con el que se generó en la muestra.

Equipo de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) Elite Lachrom: equipo que se maneja en el sector industrial farmacéutico, utilizado para la separación, identificación purificación y cuantificación de distintos compuestos de una mezcla, la característica de este equipo es que es altamente sensible y mucho más rápido en emitir resultados. El equipo de HPLC consta de cuatro reservorios, uno de agua, otro de fase móvil y dos modificadores orgánicos que son el acetonitrilo y el metanol, que mediante una bomba que suministra un caudal constante permite pasar por sus conectores el paso del modificador orgánico y el agua a través de todo el sistema a alta presión, se coloca la muestra en un vial para su identificación, al realizar la inyección el agua y a la muestra van a pasar a través de una columna cromatográfica. La columna está compuesta de acero, el cual contiene en su interior un tipo de sílice unida a grupos hidrocarbonados, esto es llamado en cromatografía líquida fase estacionaria, lo que ocurre es que la muestra con el agua o el modificador orgánico va a pasar a través de esta fase

estacionaria y se va a producir un reparto; entre la muestra se va a quedar retenida, bien en la fase estacionaria o en la fase móvil, se seguirá pasando los distintos componentes, si la muestra es más afín al contenido de la fase estacionaria quedara más tiempo retenida en su interior o si la muestra es más afín con lo que hay en la fase móvil pasara rápidamente a través de la fase estacionaria. Luego que haya pasado por completo por la fase estacionaria se necesita un método de detección el cual es variable en cromatografía líquida debido a las propiedades de algunos compuestos o de la fase móvil que nos permita detectar con el detector ultravioleta visible o el detector de diodo array o el de fluorescencia, es por eso que se debe seleccionar bien las condiciones de trabajo según la monografía en función de los componentes que se requiere analizar, por ultimo cuando la muestra ya ha pasado por el detector el cual va a detectar al analito que se absorben a una longitud de onda de excitación y emiten luz a una determinada longitud de onda llamada longitud de onda de emisión y lo que se observa finalmente es un cromatograma típico de HPLC en donde se observa de forma ampliada todos los componentes que están contenidos en la muestra detectado a una longitud de onda seleccionada, a un tiempo determinado según la monografía a utilizada.

Los equipos e instrumentos utilizados en este trabajo de investigación fueron calificados y calibrados respectivamente, para su óptimo desempeño con resultados confiables y de calidad.

- Balanza analítica Sartorius
- Microbalanza analítica Sartorius
- Equipo de disolución Electrolab Tester
- Espectrofotómetro UV- visible Varian
- Equipo de Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) – Elite Lachrom
- Durómetro Electrolab

- Friabilizador Varian
- Ultrasonido Branson

Materiales de laboratorio

Los materiales de vidrio utilizados fueron previamente verificados frente a patrones calibrados.

- Matraz volumétrico de 50 mL
- Matraz volumétrico de 100 mL
- Matraz volumétrico de 200 mL
- Matraz volumétrico de 250 mL
- Matraz volumétrico de 1000 mL
- Pipetas volumétricas de 1 mL
- Pipetas volumétricas de 2 mL
- Pipetas volumétricas de 5 mL
- Beaker de vidrio de 100 mL
- Beaker de vidrio de 1000 mL
- Jeringas de plástico de 5 mL.
- Viales de vidrio
- Filtros Millipore de membrana de 0,45 μm de poro
- Frasco de vidrio de 1 litro
- Equipo de filtración

Reactivos vigentes:

- Fosfato de potasio monobásico
- Hidróxido de sodio
- Agua destilada filtrada
- Metanol grado HPLC p.a.

3.4 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

El control de calidad de los medicamentos fue realizado con técnica verificada en base a la farmacopea de los Estados Unidos USP 38.

Muestras utilizadas:

Producto: Z-mol 500 mg Comprimidos, lote: 10505 y fecha de vencimiento: 10/2017. (Figura 2).



Figura 2: Muestra 1 para análisis

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Producto: Paracetamol 500 mg tableta de laboratorios, lote: 160360 y fecha de vencimiento: 02/2019. (Figura 3)



Figura 3: Muestra 2 para análisis

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Producto: Panadol 500 mg tabletas, lote PA0180D1 y fecha de expira: 03-2020. (Figura 4)



Figura 4: Muestra 3 para análisis.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Se colocó aproximadamente 5 tabletas en una superficie plana y se determinó organolépticamente el aspecto. Se tomó en cuenta las características físicas: forma, aspecto, color, etc.

Descripción:

Z-Mol 500 mg Comprimidos: Tableta circular, biconvexa de color blanco. (Figura 5).



Figura 5: Descripción de muestra 1.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Paracetamol 500 mg Tabletas: Tableta circular plana de color blanco, con ranura de fragmentación en una de sus caras impresa con la letra P y el número 500. (Figura 6)



Figura 6: Descripción de muestra 2.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Panadol 500 mg Tabletas: Tableta circular biconvexa de color blanco, una de sus caras impresa con la palabra Panadol y en la otra cara impresa con el número 500. (Figura 7).



Figura 7: Descripción de muestra 3.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Peso promedio:

Se pesó individualmente 20 tabletas luego el analista calculó el peso total. Se realizó este análisis de pesos para comprobar que los pesos de las tabletas se encuentran dentro de las especificaciones. (Figura 8).



Figura 8: Analista pesando la muestra en la balanza.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Friabilidad:

Se colocó el pool de 10 tabletas previamente pesada (peso inicial), en uno de la tamboras para luego llevar a la rotación, luego de concluido la rotación se retiró las tabletas limpiándolo con una brocha el excedente de las tableta y se procede a pesar (peso final). Este ensayo se realizó a cada uno de los lotes en estudio. (Figura 9)



Figura 9: Analista realizando el análisis de friabilidad.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

$$\text{Cálculo} = \frac{\text{Peso Inicial} - \text{Peso Final}}{\text{Peso Inicial}} \times 100$$

Criterio de aceptación: menor de 1 %.

Dureza:

Las tabletas se colocaron individualmente en el durómetro y se realizó el ensayo de dureza a cada uno de los tres lotes, se tomó de muestra no menos de 10 tabletas y se calculó el promedio de la dureza en el formato respectivo. Este análisis tiene como finalidad de verificar si las tabletas recubiertas tienen la capacidad de resistir o soportar el choque mecánico durante la manipulación de la fabricación, empaque, distribución y uso.

Lo ideal para este tipo de prueba es que se pueda tener una adecuada disolución. Por lo general lo medida de fuerza es en kilopondio (Kp) o Newton. (Figura 10)

La relación es la siguiente: 1 Kilopondio = 1 Kilogramo de fuerza (Kgf) =9.80N.



Figura 10: Analista realizando el análisis de dureza a las muestras.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Análisis de Valoración del principio activo:

Método utilizado: Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC). (Figura 11)



Figura 11: Equipo de HPLC para análisis.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Condiciones del sistema cromatográfico:

- Columna : L1 dimensiones 30cm x 3,9mm
- Flujo : 1,5 mL/minuto
- Temperatura : 30 °C
- Longitud de onda : 243 nm
- Volumen de inyección: 10 µL

Se preparó la fase móvil para el equipo del HPLC de la siguiente manera: Se midió agua destilada 300 ml en una probeta de 500 mL, luego el metanol grado HPLC con otra probeta la cantidad de 100mL, esta solución se colocó en un beaker de 500 mL y se procede a mezclar por unos minutos para después filtrar en el equipo de filtración con una membrana de filtro de celuloide Millipore 0.45 µm de poro. Se calculó y preparó la cantidad suficiente para dos litros, que se necesitó para la preparación del estándar, la muestra y para el equipo del HPLC.

Datos del estándar Secundario:

- Estándar : Estándar secundario de acetaminofén
- Lote : 1504138
- Potencia tal cual: 99.51%
- N° análisis : 01170/2015
- Fecha de expira : 03/05/2018

Preparación de la solución estándar para la valoración: Se pesó con exactitud, aproximadamente 50 mg de acetaminofén estándar de secundario, y se transfirió a una fiola de 100 mL, luego se agregó 60 mL de fase móvil y se llevó a ultrasonido

por 10 minutos, se atemperó antes de diluir y enraso con fase móvil para después mezclarlo suavemente.

Luego se transfirió 2 mL, de esta solución utilizando una pipeta volumétrica de 2 mL medidos exactamente a una fiola de 100 mL, se enraso con fase móvil y mezcló. Se filtró utilizando una jeringa de 5 mL y una membrana de 0,45 μm de poro, descartando los primeros mililitros del filtrado y el siguiente filtrado se colocó en los viales de vidrio para el HPLC. Se utilizó la cromatografía de líquida de alta presión (HPLC), para la cuantificación del analito. (Figura 12)



Figura 12: Estándar secundario para análisis.

Fuente: Elaborado por el propio investigador

La concentración final aproximado del estándar fue: Acetaminofén 0,01 mg/mL.

Preparación de la solución muestra de la valoración: Se redujo a polvo fino utilizando un mortero y un pilón, no menos de 20 tabletas y se peso con exactitud aproximadamente 110,0 mg de una parte del polvo fino equivalente a 100 mg de Acetaminofén. Luego se transfirió a otra fiola de 200 mL, se agrego 100 mL de fase móvil y se agitó mecánicamente por 10 minutos.

Después estas muestras se colocaron en el ultrasonido durante 5 minutos, se atemperaron antes de diluir para enrasar con fase móvil y finalmente se mezclaron.

Luego se diluyó 5 mL, de esta solución, medidos con exactitud usando una pipeta volumétrica, a un matraz volumétrico de 100 mL, para diluir y enrasar con el medio.

Concentración final aproximado fue: Acetaminofeno 0,01 mg/mL

Se filtró utilizando una jeringa de 5 mL y una membrana de 0,45 µm de poro, descartando los primeros mililitros del filtrado y el siguiente filtrado se transfirió en viales de vidrio para el equipo del HPLC. (Figura 13).



Figura 13: Muestras de la valoración filtradas para el equipo del HPLC.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Sistema de aptitud para el análisis de la valoración en el HPLC:

Eficiencia de la columna: No < 1000 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 2,0.

Desviación de estándar: repetición de cinco < 2,0 %.

Cálculos en porcentaje para el análisis de la valoración:

$$\% \text{ de Acetaminofeno} = \frac{\text{AMp} \times \text{WSt} \times 2 \times \text{Pot ST} \times 200 \times 250 \times \text{PP}}{\text{ASt} \times 100 \times 100 \times \text{Wmp} \times 5}$$

Donde:

AMp y ASt: Áreas de los picos de la solución muestra y solución estándar respectivamente.

WSt: Peso del estándar secundario de Acetaminofén.

Wmp: Peso de la muestra equivalente a 100 mg de Acetaminofén.

Pot ST: Potencia de Acetaminofén estándar de referencia, en base tal cual.

PP: Peso promedio

PM: Peso de la muestra, en la solución muestra.

Criterio de aceptación de la valoración: 90,0 % a 110,0 % (450,0 mg/tableta - 550,0 mg/tableta).

Análisis de disolución del principio activo

La prueba de disolución se realizó con la finalidad de que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación sea uniforme para que éstos sean clínicamente efectivos.

Medio : Solución Amortiguadora de fosfato de ph 5,8

Cantidad : 900 mL en cada vaso

Aparato : 2 (paletas)

Revoluciones: 50 rpm

Tiempo : 30 minutos

Preparación del medio: Se disolvió 27,22 g de KH_2PO_4 en agua en un matraz volumétrico de 1,000 mL. Se transfirió 250 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 1,000 mL, se agregó 18 mL de hidróxido de sodio 0,2 M y se diluyó con agua. Se preparó la cantidad suficiente para los tres lotes.

Equipo disolutor Electrolab que se utilizó para la prueba de disolución. (Figura 14)

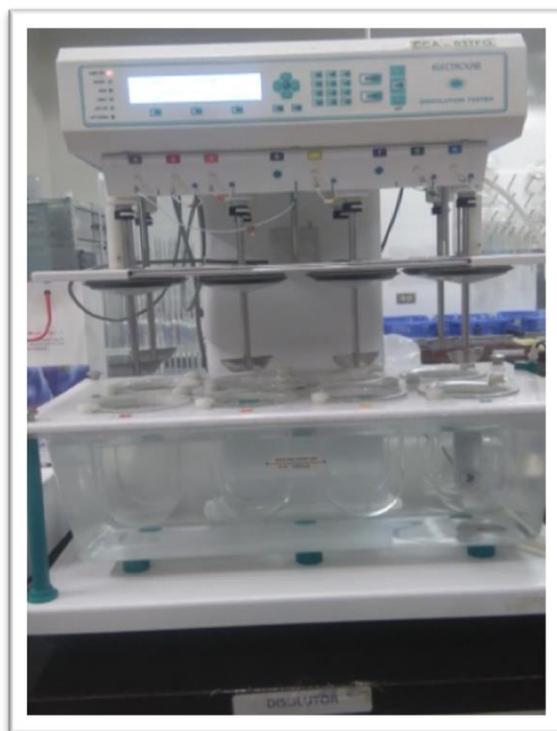


Figura 14: Equipo disolutor Electrolab en proceso de análisis.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Transcurridos los treinta primeros minutos del ensayo se extrajo y se filtró 5 mL del medio de disolución de cada vaso a un vial de vidrio limpio y seco. El muestreo se realizó de un sector medio, dentro de la zona del centro de la disolución y la parte de arriba del asa de la paleta, a más de un centímetro desde la pared del vaso de disolución del Disolutor.

Se transfirió 1 mL de la porción filtrada con una pipeta volumétrica de 2 mL, exactamente medido a una fiola de 100 mL se diluyó y enrasó con medio de disolución.

La concentración final aproximada fue: Acetaminofén 0,00556 mg/mL. (Figura 15)



Figura 15: Analista realizando el análisis de disolución.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Preparación de la solución estándar para el análisis de disolución:

Se pesó con exactitud, aproximadamente 27,8 mg de Acetaminofén estándar secundario, se transfirió a una fiola de 50 mL llevándolo a volumen con el medio de disolución.

Se transfirió 1 mL con una pipeta volumétrica de 1 mL de esta solución medido con exactitud a una fiola de 100 mL se diluyó y enrasó con medio de disolución para luego taparlo y mezclarlo suavemente.

El procedimiento para leer la muestra y el estándar de la disolución en el equipo espectrofotómetro UV fue a una longitud de máxima absorvancia que corresponde a 243 nanómetros. La absorvancia de la solución fue medida en una cubeta de cuarzo de 1,0 cm de longitud.

Posteriormente se realizo los cálculos correspondientes comparando la absorvancia de las muestras con la absorvancia de la solución estándar de la prueba de disolución utilizando el equipo espectrofotómetro UV. (Figura 16)



Figura 16: Equipo Espectrofotómetro UV.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Cálculos en porcentaje del análisis de disolución:

$$\% \text{ de Acetaminofeno} = \frac{\text{Abs MP} \times \text{WSt} \times 1 \times 900 \times 100 \times \text{Pot St}}{\text{Abs St} \quad 50 \quad 100 \quad 1}$$

Donde:

Abs MP y Abs St: Absorvancias de la solución muestra y estándar.

Pot St: Potencia de Acetaminofeno estándar de referencia en base tal cual.

El criterio de aceptación de la disolución: es no \leq de 80% (Q).

Análisis de uniformidad de contenido

Para la realización de este análisis, el método que se empleó fue por variación de peso para tabletas sin cubierta.

Procedimiento: Se pesó con exactitud, individualmente la cantidad de 10 tabletas de cada una de las muestras. Se calculó el contenido que está en porcentaje de la medida revelada a partir del peso unitario de la tableta y el resultado de la valoración.

Fórmula del valor de aceptación:

$$\text{Potencia (\%)} = \frac{\text{Peso de Muestra}}{\text{Peso Promedio}} \times \text{Potencia de la valoración}$$

Criterio: Cumple si es \leq a L 1.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO, ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS

Los datos obtenidos fueron evaluados estadísticamente mediante el software MINITAB versión 17.

4.1.1 Peso promedio

Los resultados muestran que los promedios entre los tres lotes para el peso promedio, no existe diferencias significativas entre ellas, como se muestra en la tabla 7 y tabla 8.

Estadísticamente se obtiene como resultado de los tres lotes en estudio, el Cpk mayor de 1.3 demostrando que el índice de capacidad del proceso de granel fue controlado. Como se muestra en las figuras 17 al 19.

TABLA 7

Evaluación de los datos de peso promedio de los tres lotes

Fecha de análisis	Z-MOL 500 mg Comprimidos	PARACETAMOL 500 mg Tabletas	PANADOL 500mg Tabletas (Innovador)
03/02/2017	552,7 mg	573,2 mg	590,5 mg
07/02/2017	554,1 mg	573,4 mg	588,2 mg
09/02/2017	551,7 mg	571,1 mg	591,2 mg
Promedio	552,8 mg	572,6 mg	590,0 mg
Desviación Estándar	0.2 %	0.2%	0.3%

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

TABLA 8

Evaluación de datos del mínimo y máximo del peso promedio de los tres lotes.

Fechas	Panadol 500mg (Innovador)		Z-Mol 500mg (Marca)		Paracetamol 500mg (Genérico)	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
1ra.	98,6%	101,6%	99,5%	100,60%	98,00%	101,60%
2da.	98,8%	100,6%	99,5%	100,50%	98,70%	101,40%
3ra.	99,4%	100,5%	99,3%	101,00%	96,10%	101,60%
Promedio	98,9%	100,7%	98,9%	100,06%	97,60%	101,60%

Fuente: Elaborado por el propio investigador

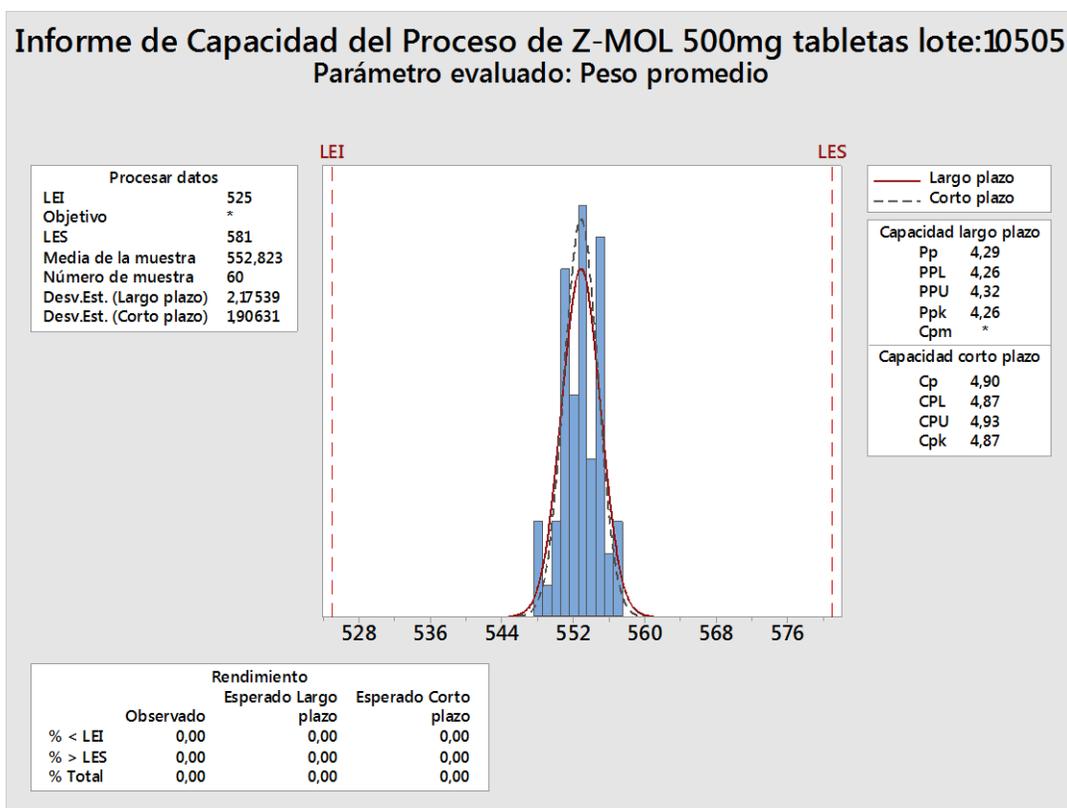


Figura 17. Informe de capacidad del proceso de peso del Z-MOL 500mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

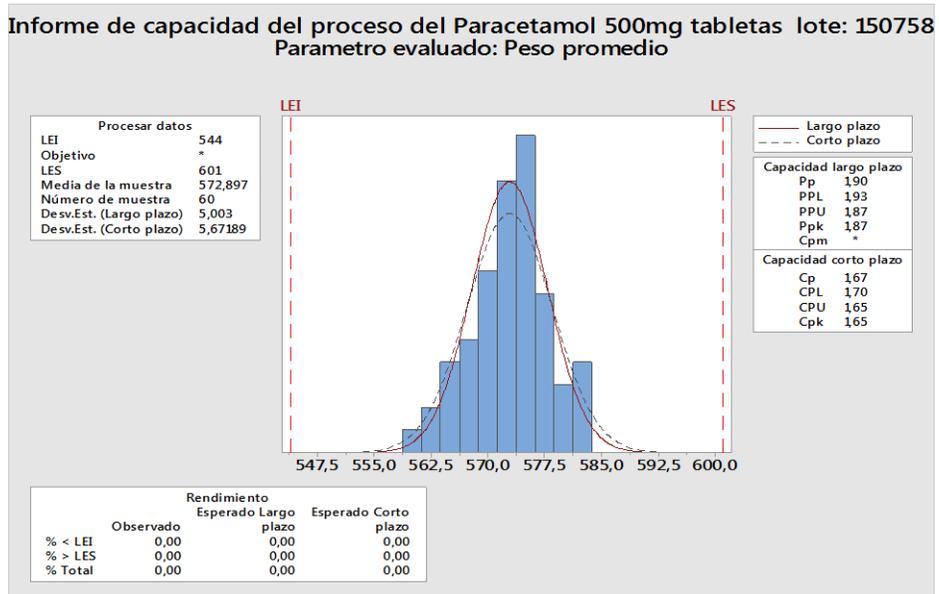


Figura 18. Informe de capacidad del proceso de peso del Paracetamol 500mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

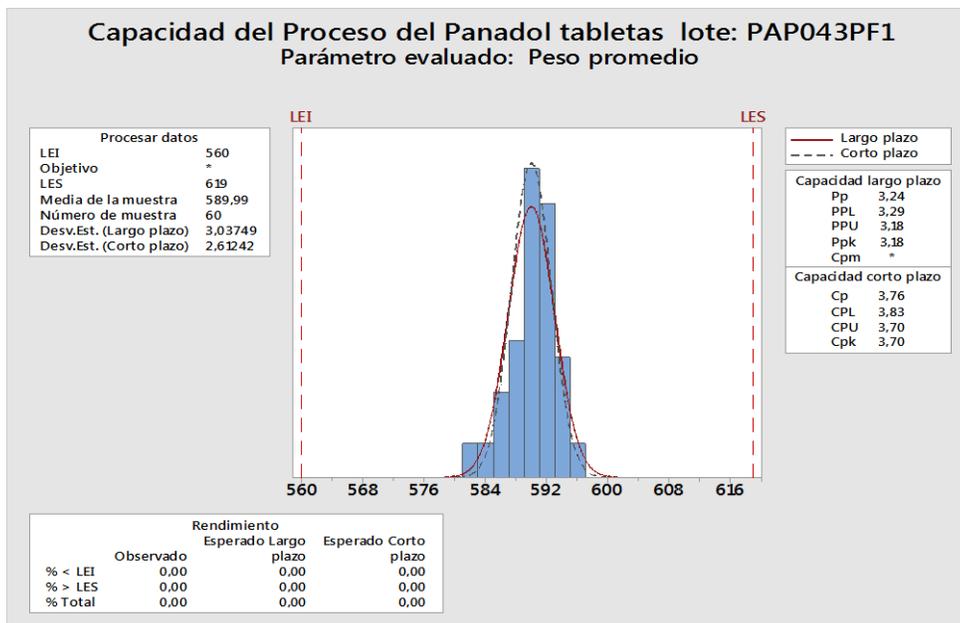


Figura 19. Informe de capacidad del proceso de peso del Panadol 500mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

4.1.2 Friabilidad

Los resultados de friabilidad de los dos lotes en estudio con el innovador, indican que no existe diferencia significativa entre ellas, como se muestra en la tabla 9.

Tabla 9

Evaluación de los datos de friabilidad promedio de los tres lotes

Fecha de análisis	Z-MOL 500 mg Comprimidos	PARACETAMOL 500 mg Tabletas	PANADOL 500mg Tabletas (Innovador)
03/02/2017	0.4 %	0.4%	0.4 %
07/02/2017	0.4 %	0.6 %	0.7 %
09/02/2017	0.7 %	0.7 %	0.6 %
Promedio	0.5 %	0.6 %	0.6 %

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

4.1.3. Dureza

El promedio de los resultados de las fracciones determinadas de los dos lotes con el innovador en el análisis de la dureza, son parejas de acuerdo al laboratorio fabricante. Como podemos observar en la tabla 10.

Tabla 10

Evaluación de los datos de dureza promedio de los tres lotes

Fecha de análisis	Z-MOL 500 mg Comprimidos	PARACETAMOL 500 mg Tabletas	PANADOL 500mg Tabletas (Innovador)
03/02/2017	10,1 Kp	10,7 Kp	7,9 Kp
07/02/2017	10,4 Kp	10,6 Kp	7,6 Kp
09/02/2017	10,3 Kp	10,0 Kp	7,2 Kp
Promedio	10,3 Kp	10,4 Kp	7,6 Kp
Desviación Estándar	1,5 %	3,6 %	4,6 %

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

4.1.4. Valoración

En la tabla 11 se muestra el promedio de los datos obtenidos del análisis de la valoración. Estadísticamente el Índice de Capacidad de proceso Cpk se utiliza para evaluar cuantitativamente si la variación del proceso se encuentra dentro de las especificaciones. La evaluación del proceso de los dos lotes con el innovador fue de CPk mayor a 1.33 como resultado, eso quiere decir que la capacidad del proceso satisface las especificaciones. Lo podemos observar en las figuras del 20 al 22.

Tabla 11

Evaluación de los datos de valoración promedio de los tres lotes

Fecha de análisis	Z-MOL 500 mg Comprimidos	PARACETAMOL 500 mg Tabletas	PANADOL 500mg Tabletas (Innovador)
03/02/2017	98,0 %	99,0 %	98,0 %
07/02/2017	98,5 %	98,6 %	98,7 %
09/02/2017	99,1%	99,1%	98,8 %
Promedio	98.5 %	98.9 %	98.5 %
Desviación Estándar	0.6 %	0.3 %	0.4 %

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

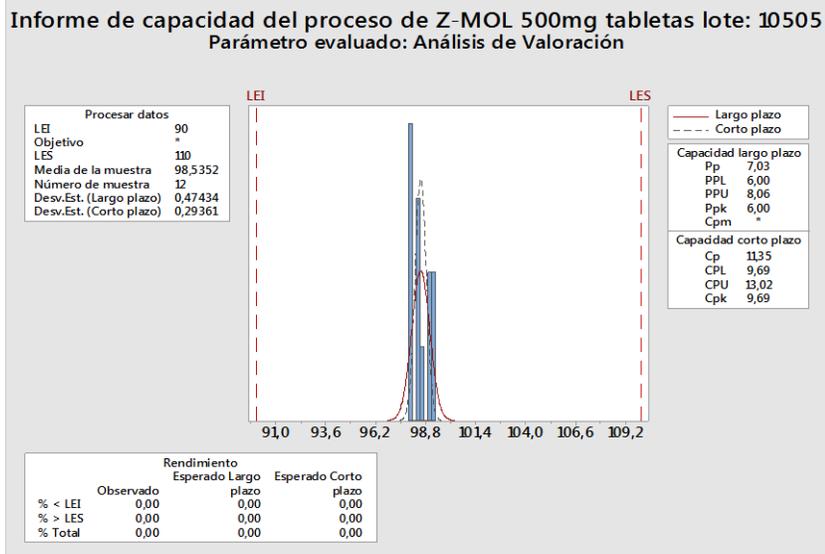


Figura 20. Informe de capacidad del proceso de la valoración de Z-MOL 500 mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

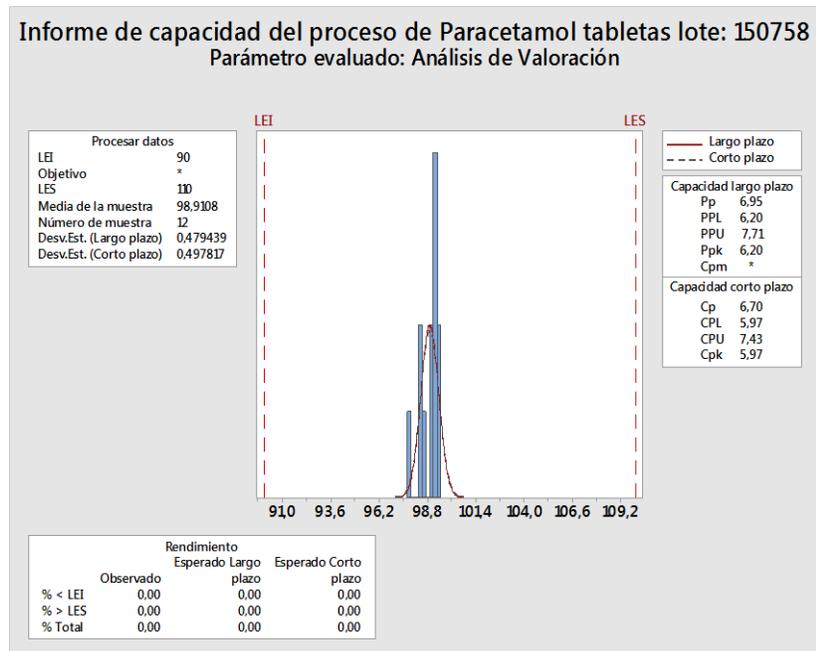


Figura 21: Informe de capacidad del proceso de valoración de Paracetamol 500 mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

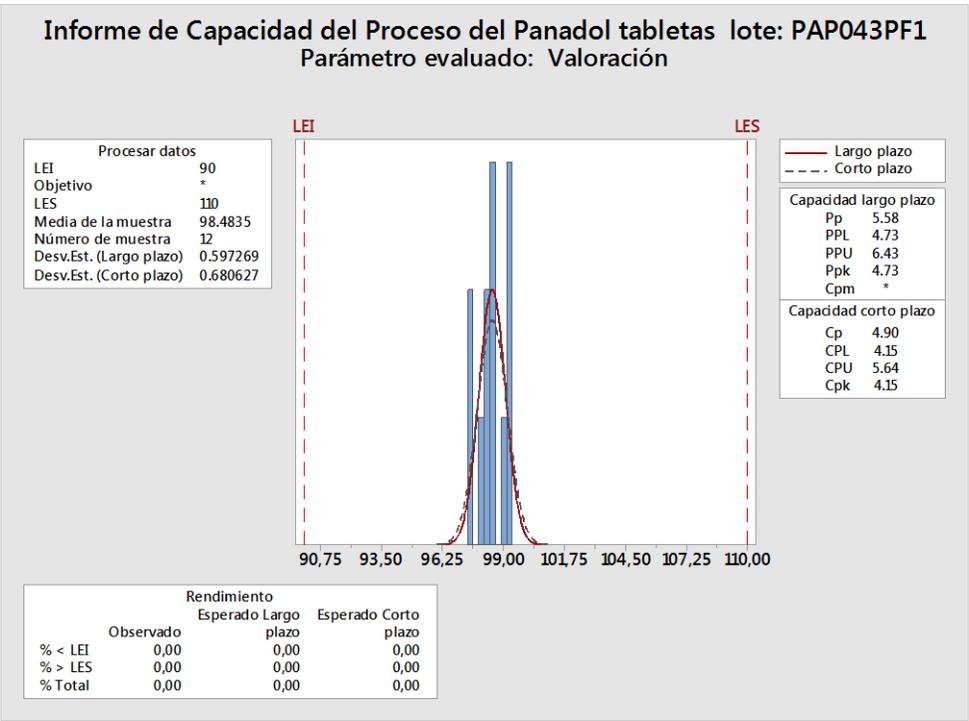


Figura 22. Informe de capacidad del proceso de valoración de Panadol 500mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

4.1.5. Disolución

Los datos promedio del análisis de disolución de los dos lotes con el innovador es el siguiente: Z-Mol 500 mg comprimidos fue 92% en segundo stage, Paracetamol 500 mg tabletas fue 98% y el Panadol 500 mg tabletas (innovador) fue 99%, como se muestra en la tabla 12.

Estadísticamente los resultados del Cpk fue el siguiente: Z-Mol 500 mg comprimidos fue 0.43, Paracetamol 500 mg tabletas fue 2.49 y el Panadol 500 mg tabletas fue 1.39 (innovador). Como se muestra en las figuras 23 al 25.

Tabla 12

Evaluación de los datos de disolución promedio de los tres lotes.

Fecha de análisis	Z-MOL 500 mg Comprimidos	PARACETAMOL 500 mg Tabletás	PANADOL 500mg Tabletás (Innovador)
03/02/2017	92 %	99 %	100 %
07/02/2017	92 %	98 %	99 %
09/02/2017	91 %	97 %	98 %
Promedio	92 %	98 %	99 %
Desviación Estándar	0.6 %	1.0 %	1.0 %

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

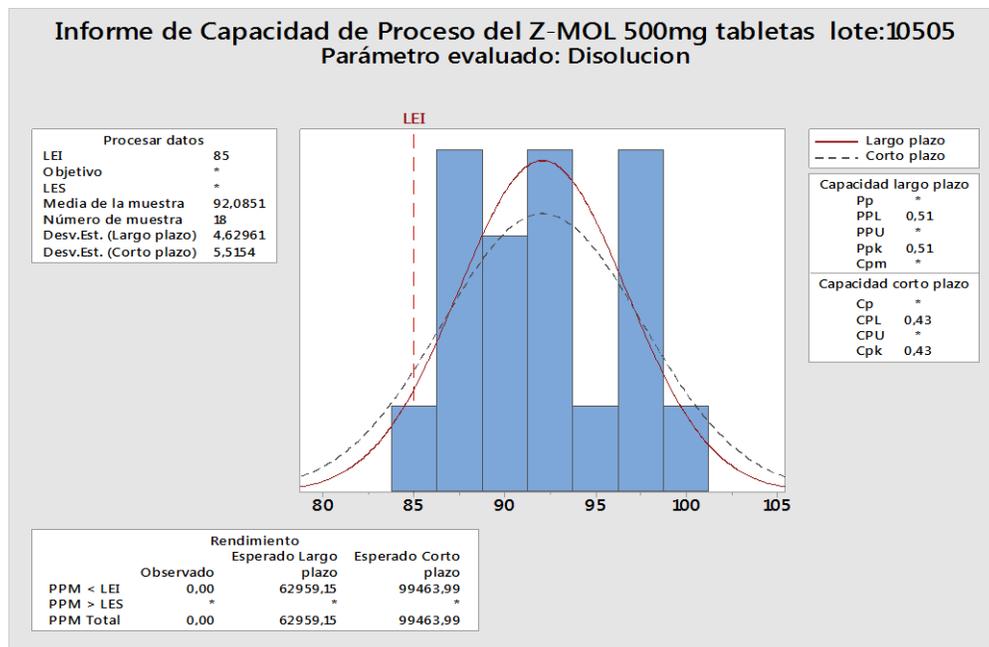


Figura 23. Informe de capacidad del proceso de disolución de Z-Mol 500 mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

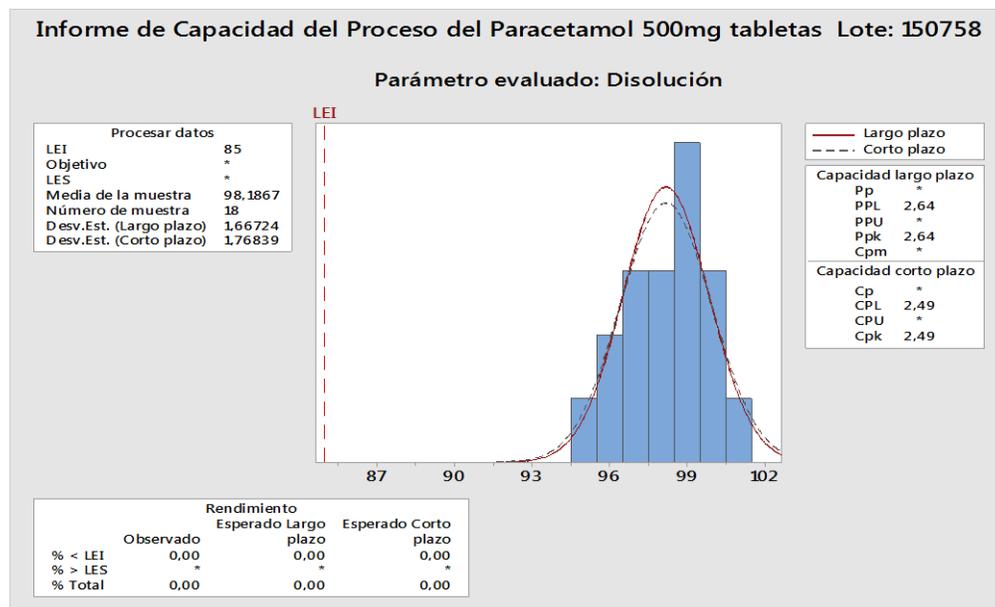


Figura 24. Informe de capacidad del proceso de disolución de Paracetamol 500 mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

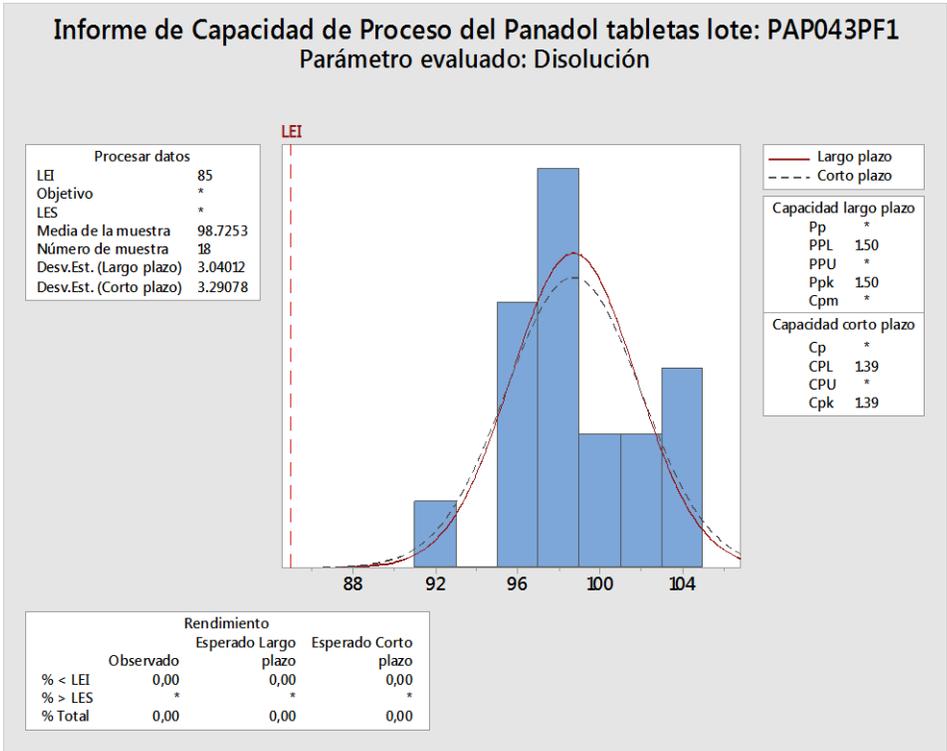


Figura 25. Informe de capacidad del proceso de disolución de Panadol 500 mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

4.1.6. Uniformidad de unidades de dosificación

Los resultados del análisis de Uniformidad de dosificación de los dos lotes con el innovador es el siguiente: Z-Mol 500 mg comprimidos fue 2.5%, Paracetamol 500 mg tabletas fue 2.6% y el Panadol 500 mg tabletas (innovador) fue 1.6%. De acuerdo a los análisis de los tres lotes en estudio, los promedios de la uniformidad de contenido, no presentan diferencias significativas entre ellas y están dentro de las especificaciones técnicas. Estadísticamente la evaluación del proceso de los dos lotes con el innovador tienen de CPk mayor a 1.33 quiere decir que la capacidad del proceso satisface la especificaciones. Como observamos en la tabla 13 y en las figuras del 26 al 28.

Tabla 13

Evaluación de los datos de uniformidad de unidades de dosificación promedio de los tres lotes

Fecha de análisis	Z-MOL 500 mg Comprimidos	PARACETAMOL 500 mg Tabletás	PANADOL 500mg Tabletás (Innovador)
03/02/2017	3.0% (98.0%)	2.2% (99.0%)	1.9% (98.0%)
07/02/2017	2.3% (99.0%)	2.2%(98.6%)	1.4% (98.7%)
09/02/2017	2.3% (99.1%)	3.4% (99.1%)	1.6% (98.8%)
Promedio	2.5%	2.6%	1.6%
Desviación Estándar	15.9% (0.6%)	26.6% (0.3%)	15.4% (0.4%)

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

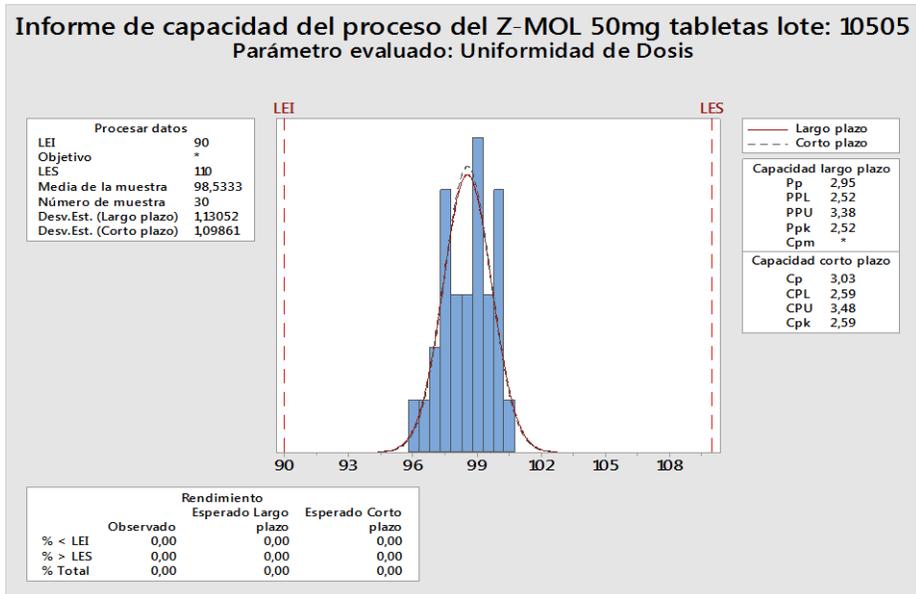


Figura 26. Informe de capacidad del proceso de uniformidad de dosis del Z-Mol 500 mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador

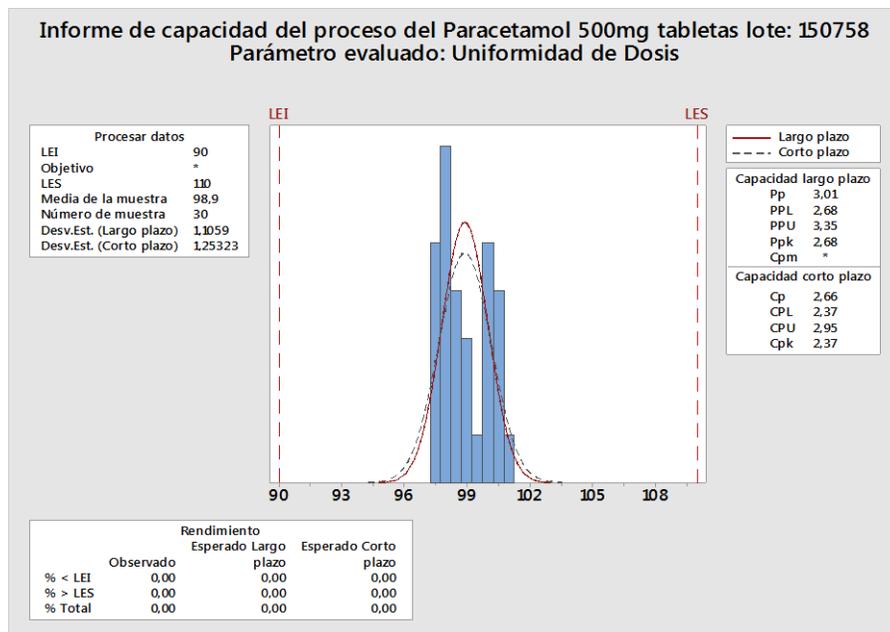


Figura 27. Informe de capacidad del proceso de uniformidad de dosis de Paracetamol 500 mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador.

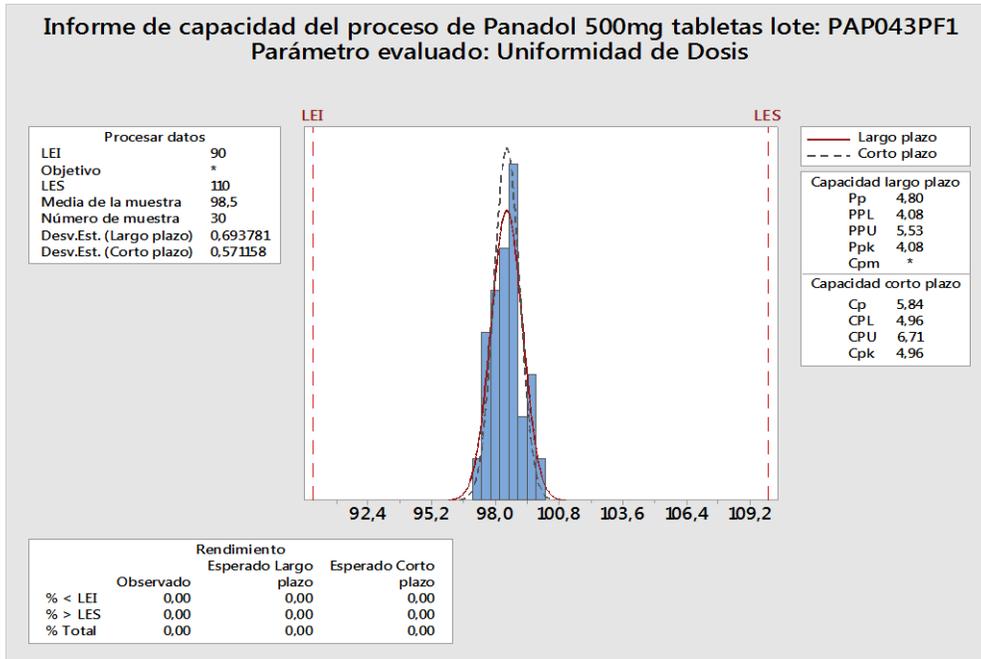


Figura 28. Informe de capacidad del proceso de uniformidad de dosis de Panadol 500 mg tabletas.

Fuente: Elaborado por el propio investigador

4.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Descripción

El aspecto físico es conforme de acuerdo a las características propias de las muestras de Paracetamol sometidas a estudio. Con relación al color de las tabletas, es homogéneo. No se evidenció la existencia de puntos negros, polvillo, deformación, etc. en las tabletas que pudiera alterar la calidad del medicamento.

Peso promedio

Los resultados muestran que el peso promedio de las tres muestras en estudio cumple con las especificaciones del criterio de aceptación que indica el peso solo de dos tabletas es diferente al peso promedio mayor a 5% y que el peso de ninguna tableta sea diferente al doble del porcentaje establecido. Observándose que el peso promedio más próximo al innovador es el genérico. Sin embargo los tres lotes que constituyen la muestra están dentro de las especificaciones, encontrándose el Z-Mol 500mg tabletas (Marca) más cerca al 100%. Por otro lado comparándolo con los resultados según León (5), se encuentra dentro del rango fijado por la USP.

Friabilidad

El análisis de friabilidad de los tres lotes indica que los resultados cumplen con los criterios de aceptación, debido a que no existe una pérdida media máxima de peso mayor a 1,0%.

El Panadol 500 mg tabletas (innovador) tiene una pérdida máxima de peso de 0,6% al igual que el Paracetamol 500 mg tabletas (genérico) mientras que el Z-Mol 500 mg tabletas (marca) presenta una menor pero no significativa pérdida máxima de peso.

Esto nos permite concluir que los tres lotes están dentro de las especificaciones de friabilidad, encontrándose nuevamente al Z-Mol 500 mg tabletas (Marca) que tienen una menor índice de friabilidad.

Dureza

La dureza de los tres lotes de tabletas es diferente, explicable por que son los laboratorios los que determinan la dureza de las tabletas tomando en cuenta que se habla del mismo principio activo y no de los mismos excipientes lo que explicaría tal diferencia sin que los resultados nos indiquen la aprobación o rechazo de los lotes. Sin embargo, se debe mencionar que de los tres lotes la desviación estándar menor es del Z-Mol 500 mg tabletas (Marca). Comparándolo con los resultados, según León (5), se encuentran en el rango establecido por la monografía.

Además se debe mencionar que este dato servirá posteriormente para entender si la formulación es adecuada para una correcta disolución.

Valoración

La prueba del análisis de valoración de los dos lotes en estudio con el innovador (Panadol 500 mg) nos indica que los datos que se obtuvieron cumplen con las especificaciones establecidas (90,0 % a 110,0 %), observándose que el resultado de la valoración del Z-Mol 500 mg tabletas (Marca) se asemeja al Panadol 500 mg tabletas (Innovador), que el Paracetamol 500 mg tabletas (Genérico), como se aprecia en el cuadro 11. Asimismo, comparándolo con los resultados, según Campos (3), los resultados de las muestras son similares, mientras que el innovador presenta una mínima diferencia, pero se encuentra dentro de los parámetros de aceptación y según León (5), los resultados de valoración cumplen con la especificación.

Disolución

Los datos de la disolución de las tres muestras en estudio es el siguiente: el Z-Mol 500 mg comprimidos fue 92%, Paracetamol 500 mg tabletas fue 98% y el Panadol 500 mg tabletas (innovador) fue 99%.

Se observa que el Paracetamol 500 mg tabletas (genérico) es más cercano al resultado del Panadol 500 mg tabletas (innovador) que el Z-Mol 500 mg tabletas (marca), pero, sin embargo, esta dentro de las especificaciones técnicas. Esto quiere decir que las tabletas cumplen con la liberación del activo en la disolución. Asimismo, comparándolo con los resultados según León (5), los resultados fueron satisfactorios, cumpliendo con la especificación técnica de la farmacopea.

Los resultados demuestran por tanto, que las muestras se encuentran dentro de las especificaciones del criterio de aceptación de la disolución, el cual nos indica que no debe ser menor del 80% (Q) de la cantidad declarada de Paracetamol presente en la tableta.

Uniformidad de dosis

El análisis de uniformidad de dosificación de los datos de los datos obtenidos de la las muestras estudiadas con el innovador es el siguiente: Z-Mol 500 mg comprimidos (Marca) fue 2.5%, Paracetamol 500 mg tabletas (Genérico) fue 2.6% y el Panadol 500 mg tabletas (innovador) fue 1.6%. Por tanto, se demuestra que las muestras estudiadas con el innovador cumplen con los requerimientos de la uniformidad; y por consiguiente el resultado obtenido de los tres lotes es menor o igual a L1 (15,0). Por otro lado, comparándolo con los resultados según León (5), los resultados obtenidos también cumplen con el análisis de calidad.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- 1 El medicamento multifuente de marca (Z-Mol 500 mg comprimidos) es equivalente farmacéutico in vitro; determinado por los análisis físicos y químicos realizados, evidencia que las tabletas no tiene, problemas de manufactura, ya que el peso promedio, la dureza, la friabilidad, la disolución, la valoración y la uniformidad de unidades de dosificación; se encuentran dentro de las especificaciones técnicas de la farmacopea.
- 2 El medicamento multifuente genérico (Paracetamol 500 mg tabletas) es equivalente farmacéutico in vitro; determinado por los análisis físicos y químicos realizado evidencia que las tabletas no tiene problemas de manufactura ya que el peso promedio, la dureza, la friabilidad, la disolución, la valoración y la uniformidad de unidades de dosificación; se encuentran dentro de las especificaciones técnicas de la farmacopea.

5.2 RECOMENDACIONES

- Desarrollar la continuación del proyecto de investigación en estudio con la equivalencia terapéutica in vivo para comprobar la concentración del principio activo presente en el plasma del paciente. Realizar los ensayos de equivalencia farmacéutica in vitro a todos los productos farmacéuticos registrados en el Perú cuando pertenezcan al grupo de la lista de bioexención, o en caso contrario realizar los ensayos de bioequivalencia. Se recomienda a la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica contar con los equipos de HPLC, equipo de disolución, espectrofotómetro UV visible, friabilizador, durómetro y sonicador, debidamente calibrados y verificados para poder realizar estudios internos y externos de equivalencia y bioequivalencia.
- Desde el rol del Químico Farmacéutico seguir desarrollando y apoyando actividades en la administración y control como parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), debe vigilar la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DIGEMID: del 10 de noviembre del 2016 anexo del oficio 4409-2016.
2. Juárez JR. Biodisponibilidad y Bioequivalencia: una cualidad o exigencia de registro de los medicamentos. Revista Diagnóstico. 2004 Jul –Set ;04(43).
3. Campos VA, Valverde GJ. Tesis de equivalencia química de tabletas de paracetamol de dos formulaciones multifuente frente al producto innovador. [resumen]. 2010.
4. Escobar VG. Tesis de Estudio comparativo de la equivalencia farmacéutica de risperidona 2 mg en tabletas. [resumen]. Biblio Dig 2013.
5. León MG, Osorio FM, Matiz MG. Estudio biofarmacéutica comparativo de tabletas de acetaminofén 500 mg disponibles en el mercado colombiano. [resumen]. Rev Cub Farm. 2015;49(4):630-640.
6. Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Ley N° 29459 (26-11-2009)
7. Decreto Supremo 016-2011-SA. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines. Lima: MINSA; 2011.
8. Decreto Supremo 001-2012-SA. Artículo 40°. Requisitos para la inscripción y reinscripción de especialidades farmacéuticas. lima: MINSA; (22-01-2012)
9. USP 38-NF 33. Capítulos Generales. 38° ed. vol. 01. Formato pdf; 2015-2016.
10. Moraga M, Gai MN, Costa E. Estudio preliminar de bioequivalencia "in vitro" de comprimidos genéricos de clorfenamina maleato comercializados

en Chile. Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, 2008.

11. Boletín Informativo-DIGEMID. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). 2006;1(2)
12. USP 38-NF 33. Evaluación de desempeño del producto Farmacéutico-Biodisponibilidad, Bioequivalencia y Disolución. 38° ed. vol. 01. Formato pdf. 2015-2016:1175.
13. USP 38-NF 33. Capítulos Generales-Pruebas de Calidad de Productos para Medicamentos Orales. 38° ed. vol. 01. Formato pdf. 2015-2016:72-73.
14. Paracetamol [Monografía en internet] Fuente: S.S.A. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general al 3 de agosto de 2007. [accesado 07 de marzo 2017]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Paracetamol.htm.
15. Paracetamol [Monografía en internet]. La Guía de Química. Publicado; 10 de setiembre del 2010. [accesado 07 de marzo 2017]. Disponible en: http://quimica.laguia2000.com/química-orgánica/paracetamol#ixzz4aPara_cetamol_n3gY1ye.
16. Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol en el tratamiento del dolor. [Monografía en internet]. Mecanismo de acción. Publicado; 10 de abril del 2017. [accesado 02 de marzo 2017]. Disponible en: file:///C:/Users/Marlene/Downloads/S030448580774595X_S300_es.pdf.
17. USP 38-NF 33. Capítulos Generales- Información General. Evaluación de Desempeño. 38° ed. vol. 01. Formato pdf. 2015-2016:1183.
18. Guía de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. [Monografía en internet]. Bioavailability and Bioequivalence Studies

for Oral/y Administered Drug Products. 2003.[accesado el 15 de febrero del 2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/>.

19. DIGEMID .Boletín Informativo- Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). 2006;1(2)
20. DIGEMID. Ministerio de salud dirección general de medicamentos, insumos y drogas. Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos. 1999.
21. Meadows M. Pregnancy and the drug dilemma. FDA. Consumer magazine. 2001; 35 (n. ° 3). [Fecha de consulta 09-02-2017]. Disponible en: http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html#categories
22. Diferencia de comprimido, gragea, cápsula y tableta. Lealtad Landsteiner. [accesado el 10-03-2017]. Disponible en: <http://www.lealtadlandsteiner.com>
23. Vila, JL, Tecnología Farmacéutica. Editorial Síntesis S.A.España, 2000.
24. Sosa, NP, Carneiro, G. Programa armonizado para el aseguramiento de la calidad en radiofarmacia. Sao Paulo, 2000.
25. Tetsuichi A., Kazuo O. Manual de herramientas de la calidad. Tokio: Japanese standars association; 1998.
26. Tamosiunas, G. Boletín Farmacológico. [Monografía en internet]. Equivalencia Terapéutica. 2011. [accesado el 10 de febrero del 2017]. Disponible en <http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy>
27. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Excipiente. Volumen 42. 2011; 1. Enero - Marzo
28. Perú, Congreso de la República. Ley 29459. Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Lima: Congreso de la República; 2009.

29. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Rules Governing Medicinal Products in the European Community, vol III, pp 159-161.
30. Normas de Calidad y Guía de Análisis. INVIMA. Guía técnica de análisis de medicamentos. 2002.
31. Las Tabletas. [accesado el 7 de marzo del 2017]. Disponible en <http://caritohormiga.blogspot.pe/2009>
32. Cuesta M, Herrero F. Universidad de Oviedo. [Monografía en internet]. Introducción al Muestreo. [accesado el 11 de febrero del 2017]. Disponible en <http://mey.cl/apuntes/muestrasunab.pdf>

ANEXOS:

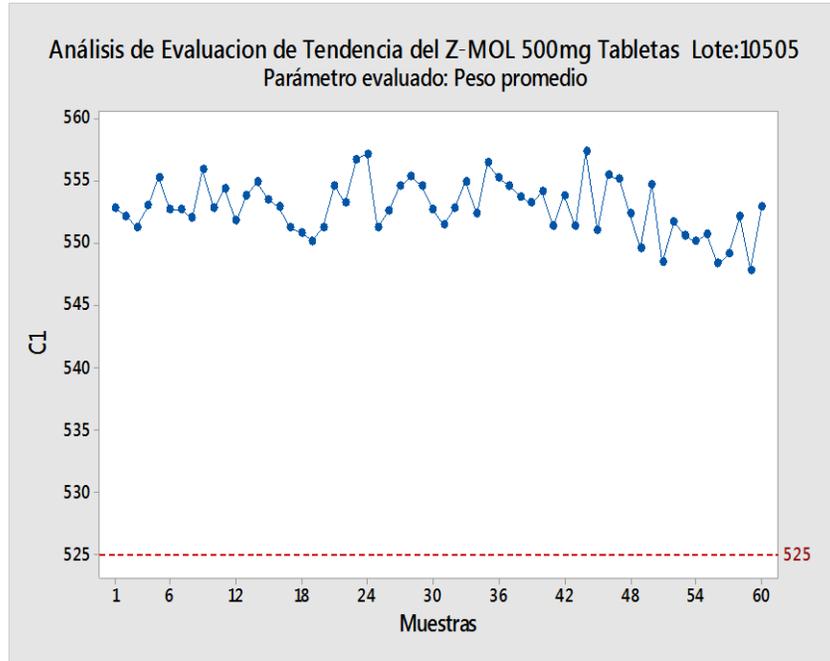
Anexo 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO: ESTUDIO DE EQUIVALENCIA FARMACEUTICA IN VITRO DE MEDICAMENTOS MULTIFUENTES DE PARACETAMOL TABLETAS DISPONIBLES EN EL DISTRITO DE COMAS- 2017						
PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	METODOLOGIA
<p>GENERAL: ¿Qué relación existe en el estudio de equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas?</p> <p>ESPECIFICOS: 1. Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes comerciales de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas.</p> <p>¿Son equivalentes farmacéuticos in vitro los medicamentos multifuentes comerciales de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas?</p> <p>¿Son equivalentes farmacéuticos in vitro los medicamentos multifuentes genéricos de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas?</p>	<p>GENERAL: Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas.</p> <p>ESPECIFICOS: 1. Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes comerciales de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas.</p> <p>2. Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes genéricos de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas.</p>	<p>GENERAL: Los medicamentos multifuentes de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas, son equivalentes farmacéuticos in vitro.</p> <p>ESPECIFICOS: Los medicamentos multifuentes comerciales de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas son equivalentes farmacéuticos in vitro.</p> <p>Los medicamentos multifuentes genéricos de Paracetamol tabletas que están disponibles en el distrito de Comas son equivalentes farmacéuticos in vitro.</p>	<p>VI: Medicamentos multifuentes de Paracetamol tabletas</p> <p>VD: Equivalente farmacéutico</p>	<p>VI Genéricos Comerciales</p> <p>VD Método analítico para la cuantificación del principio activo. En base a la Usp 38.</p>	<p>VI: Características fisicoquímicas: -Aspecto -Peso -Determinación de la dureza -% de Friabilidad -Valoración -Uniformidad de Contenido VD Concentración del principio activo.</p>	<p>Diseño: Transversal experimental. Tipo: Descriptivo, correlacional. Nivel: Explicativo, Descriptivo. Población y muestra: 200 tabletas de los multifuentes. Muestreo Probabilístico -Aleatorio simple. 160 tabletas para análisis. Instrumentos de recolección de datos: Farmacias del distrito de Comas y Centro de Salud de Comas. Técnica: USP-38. Instrumentos: Balanza, Durómetro, Friabilizador, Espectrofotómetro, Disolutor y HPLC. Procesamiento y análisis de datos: Mini tab. Versión 17 y desviación de estándar.</p>

ANEXO 2: DATA CONSOLIDADA DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS

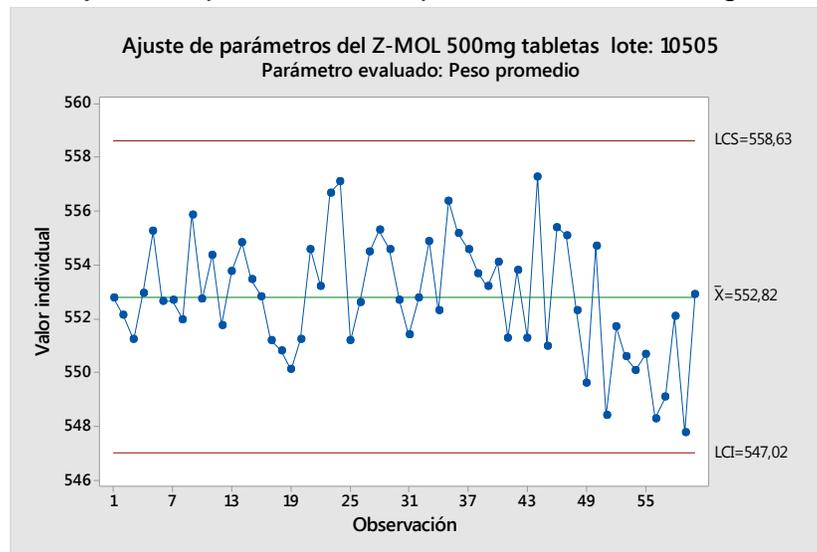
Peso promedio:

Informe de análisis de tendencia de peso de Z-MOL 500 mg tabletas.



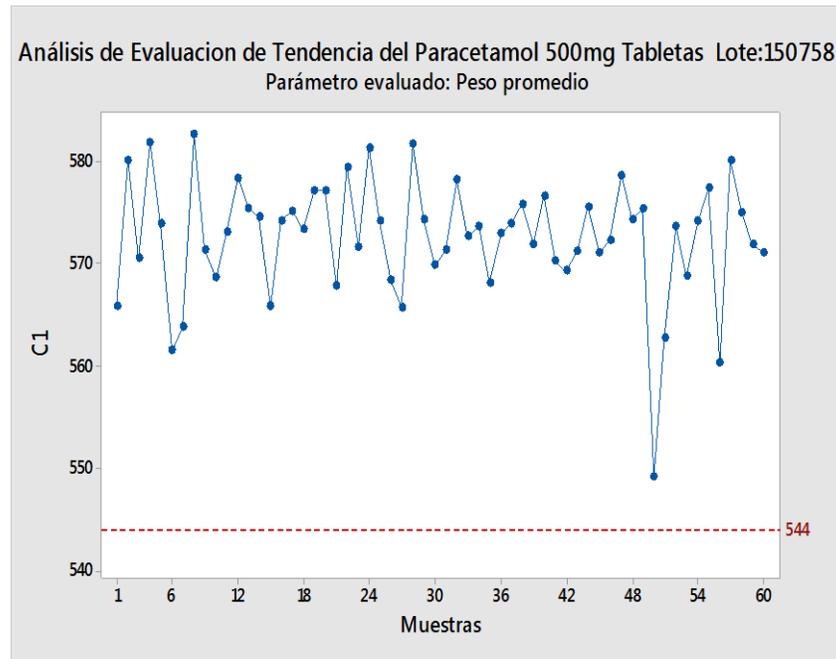
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de ajuste de parámetros de peso de Z-Mol 500 mg tabletas.



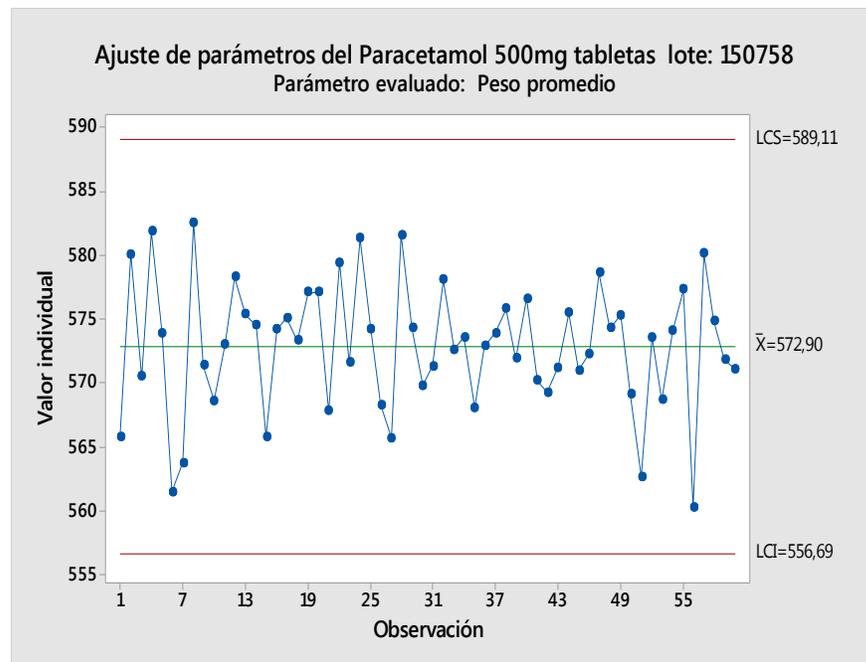
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de análisis de tendencia de peso de Paracetamol 500 mg tabletas.



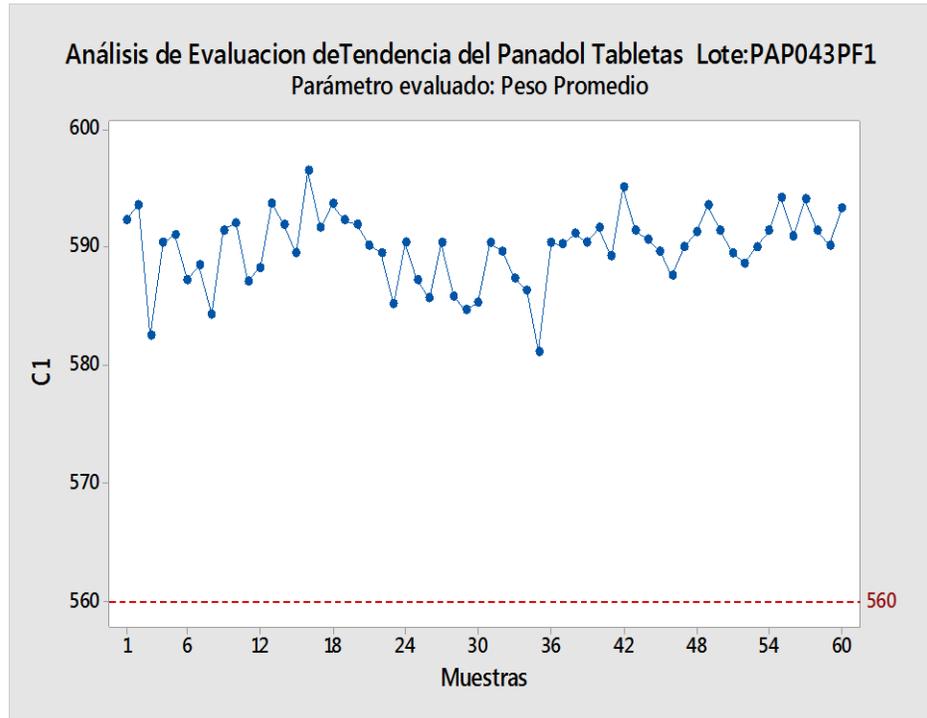
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de ajuste de parámetros de peso de Paracetamol 500 mg tabletas.



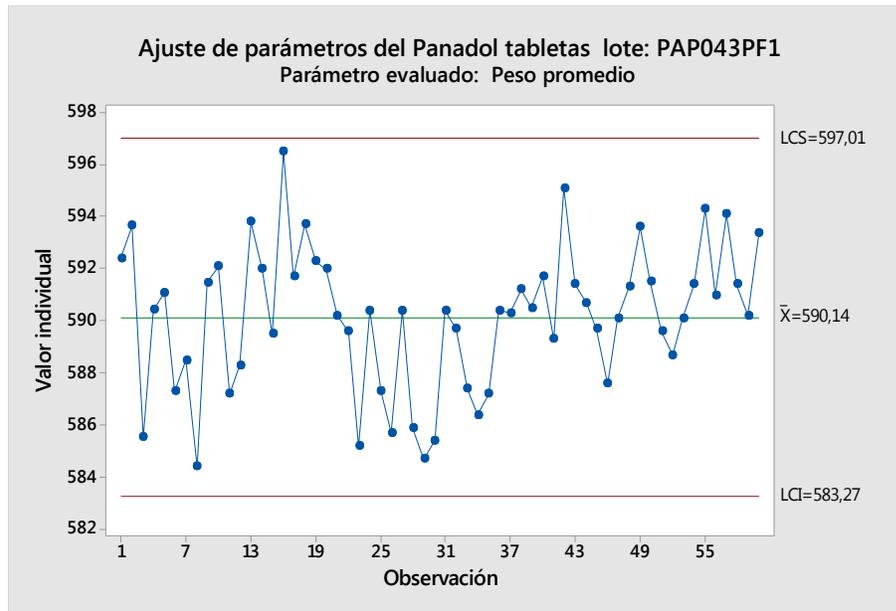
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de análisis de tendencia de peso de Panadol 500 mg tabletas.



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

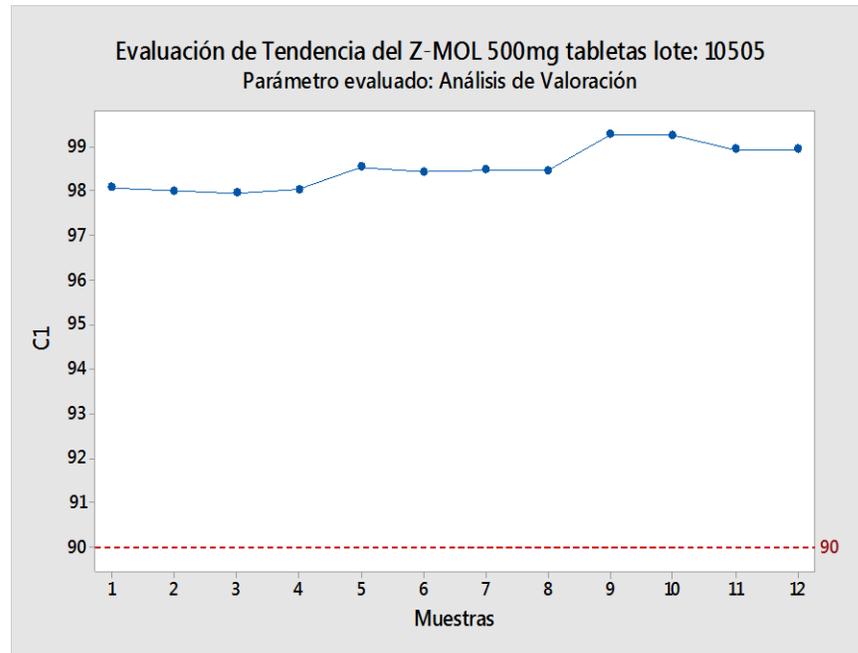
Informe de ajuste de parámetros de peso de Panadol 500 mg tabletas.



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

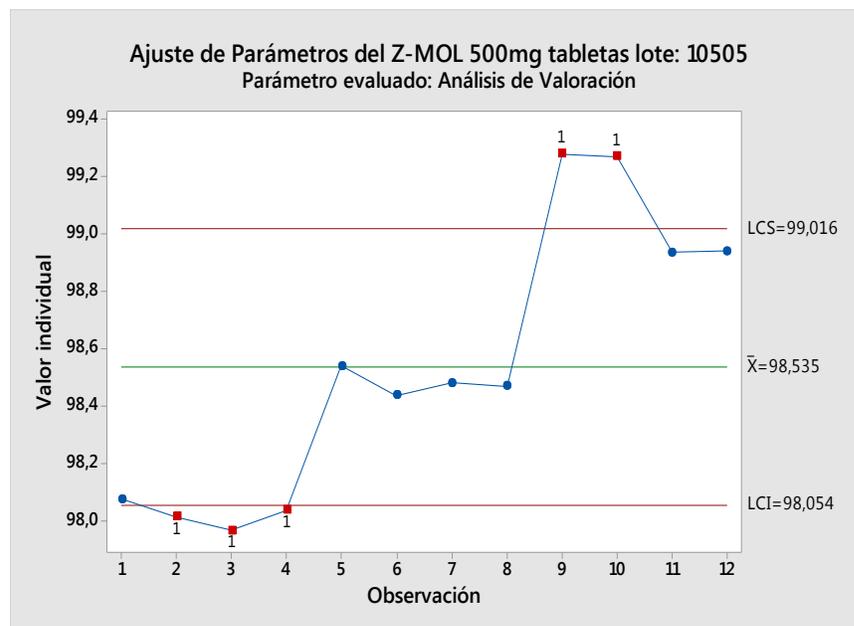
Valoración:

Informe de análisis de tendencia de valoración de Z-Mol 500 mg tabletas.



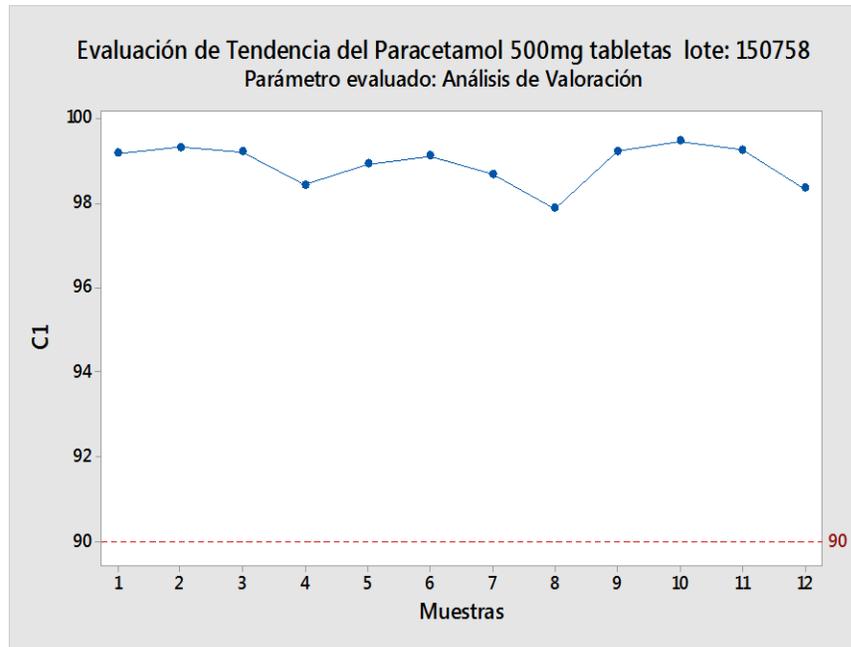
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de ajuste de parámetros de valoración de Z-Mol 500 mg tabletas.



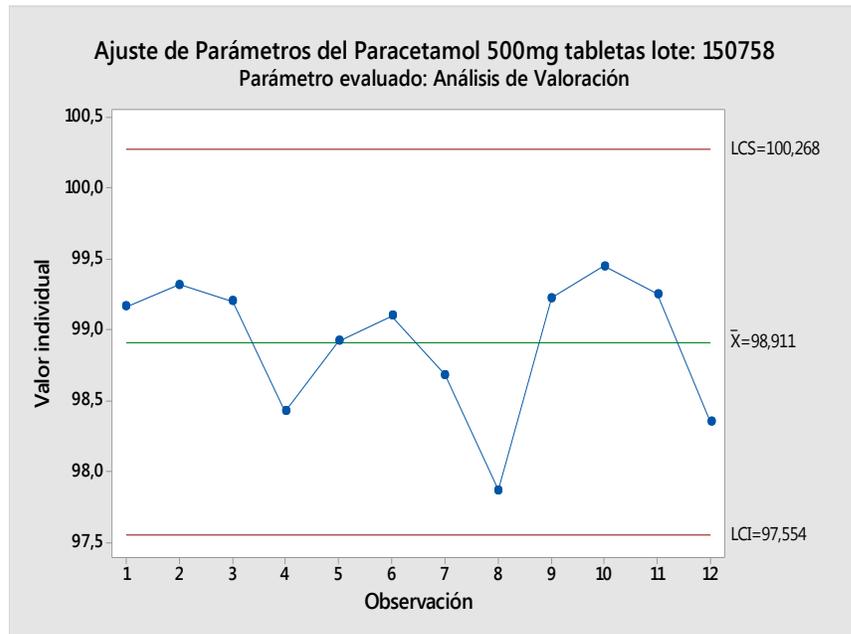
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de análisis de tendencia de valoración de Paracetamol 500 mg tabletas.



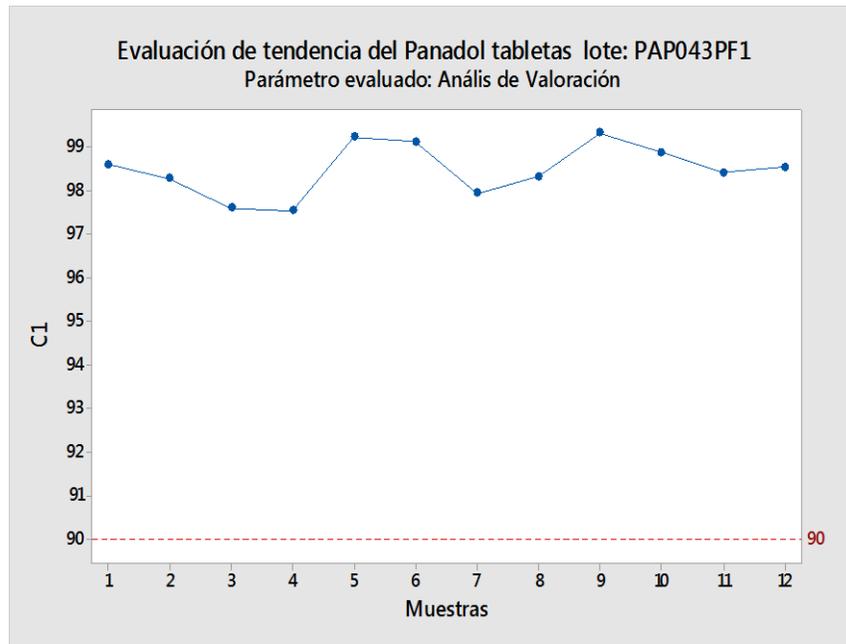
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de ajuste de parámetros de valoración de Paracetamol 500 mg tabletas.



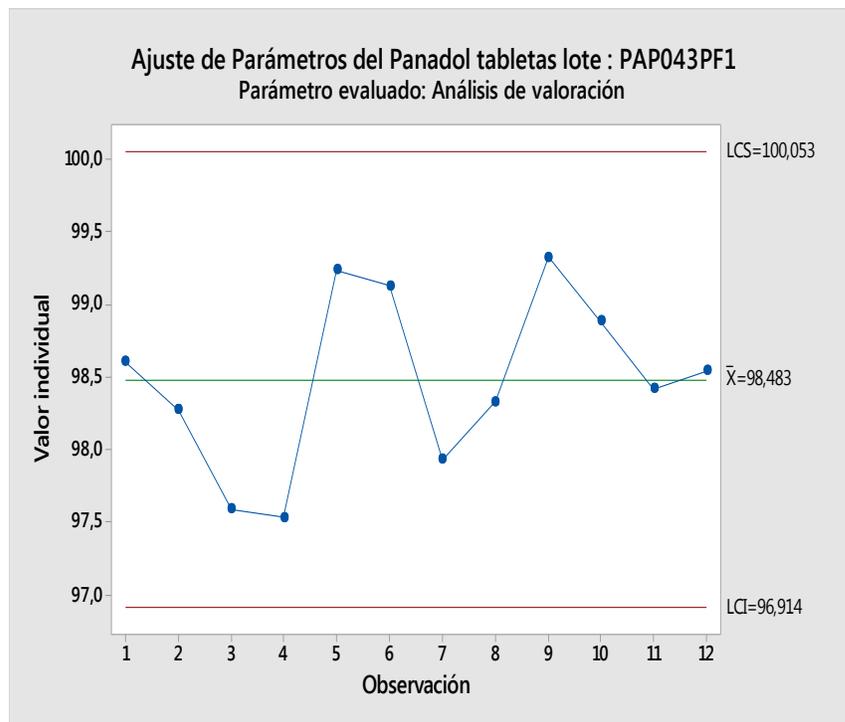
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de análisis de tendencia de valoración de Panadol 500mg tabletas



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

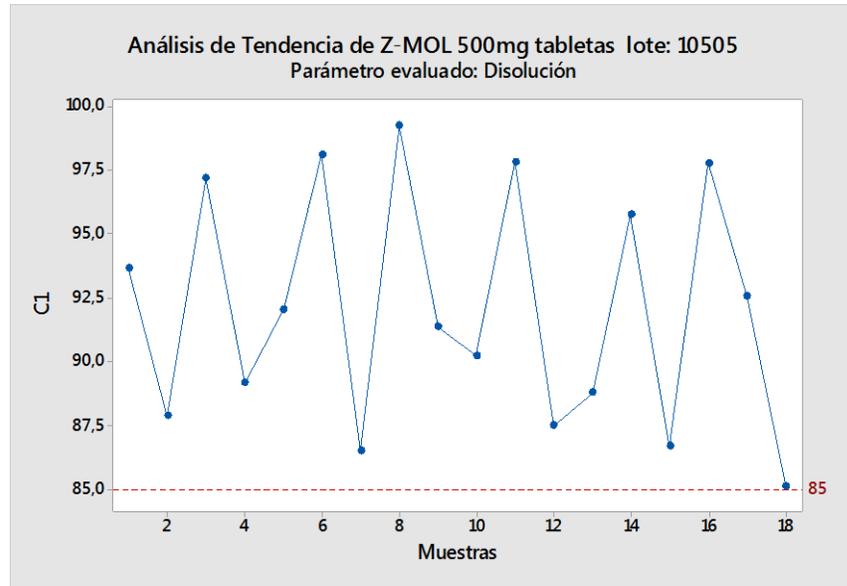
Informe de ajuste de parámetros de valoración de Panadol 500 mg tabletas



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

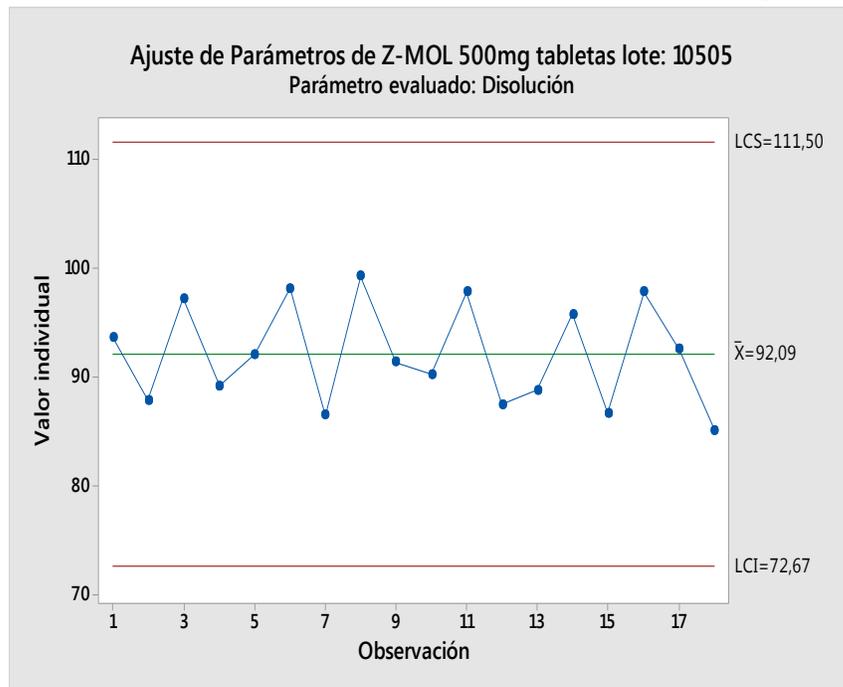
Disolución:

Informe de análisis de tendencia de disolución de Z-Mol 500 mg tabletas.



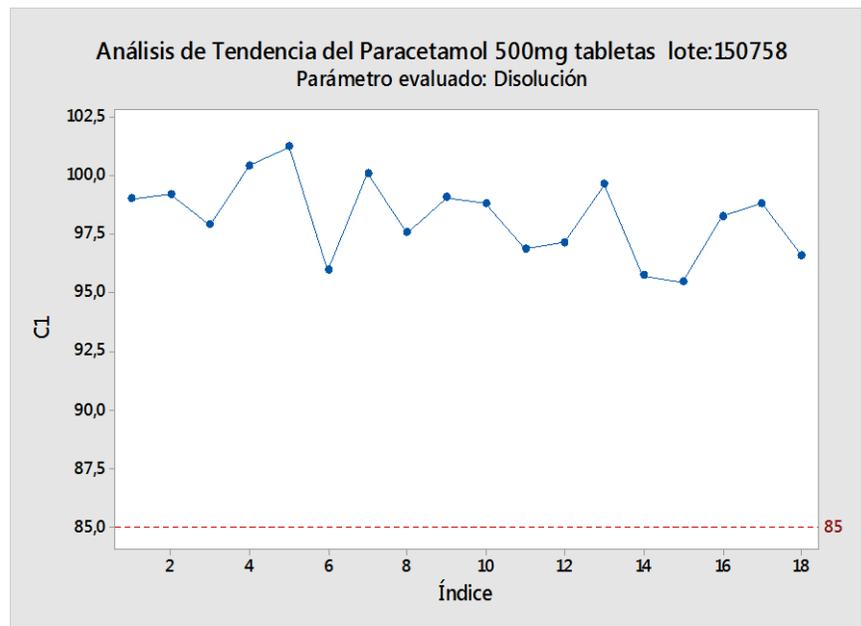
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de ajuste de parámetros de disolución de Z-Mol 500 mg tabletas.



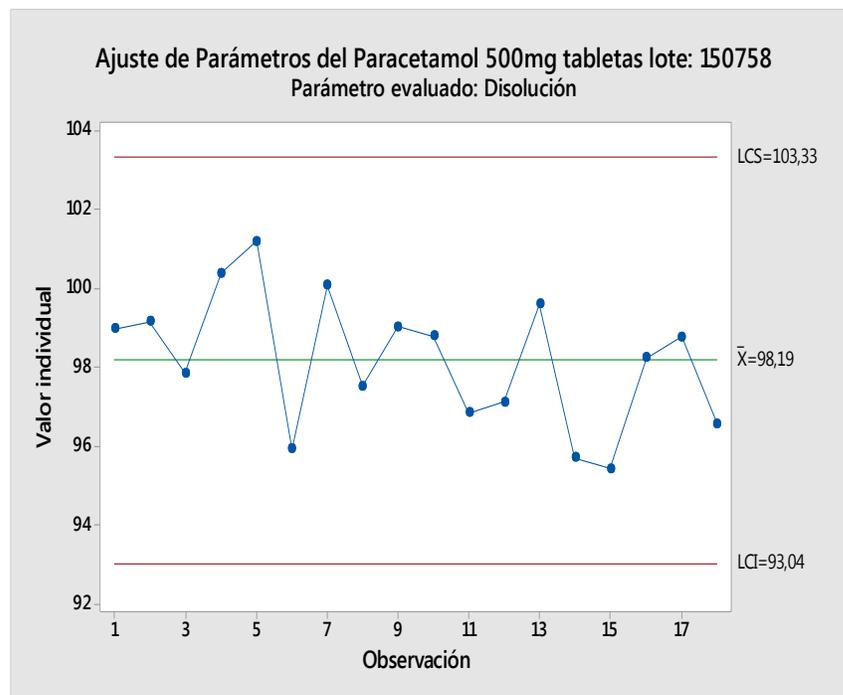
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de análisis de tendencia de disolución de Paracetamol 500 mg tabletas.



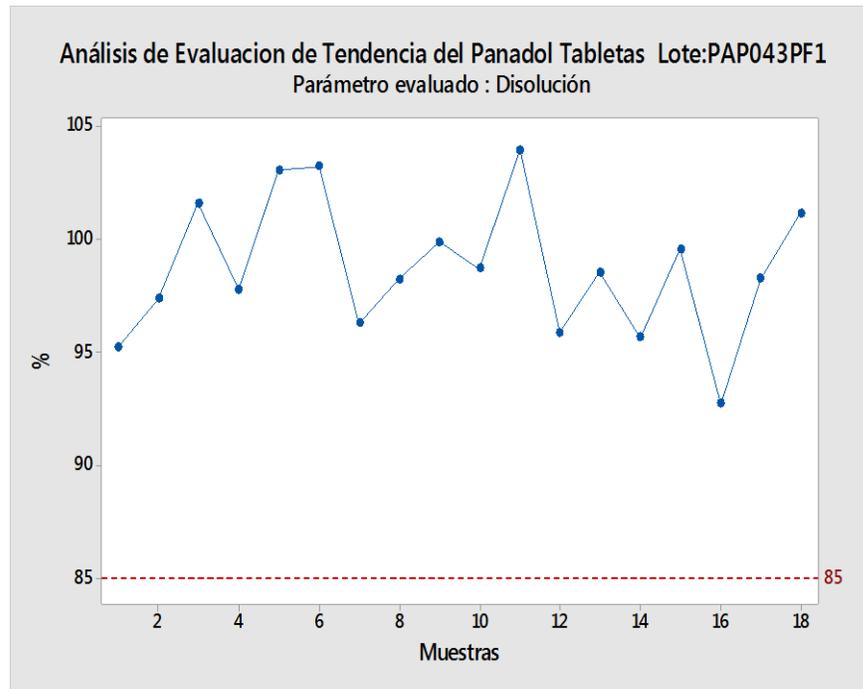
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de ajuste de parámetros de disolución de Paracetamol 500 mg tabletas.



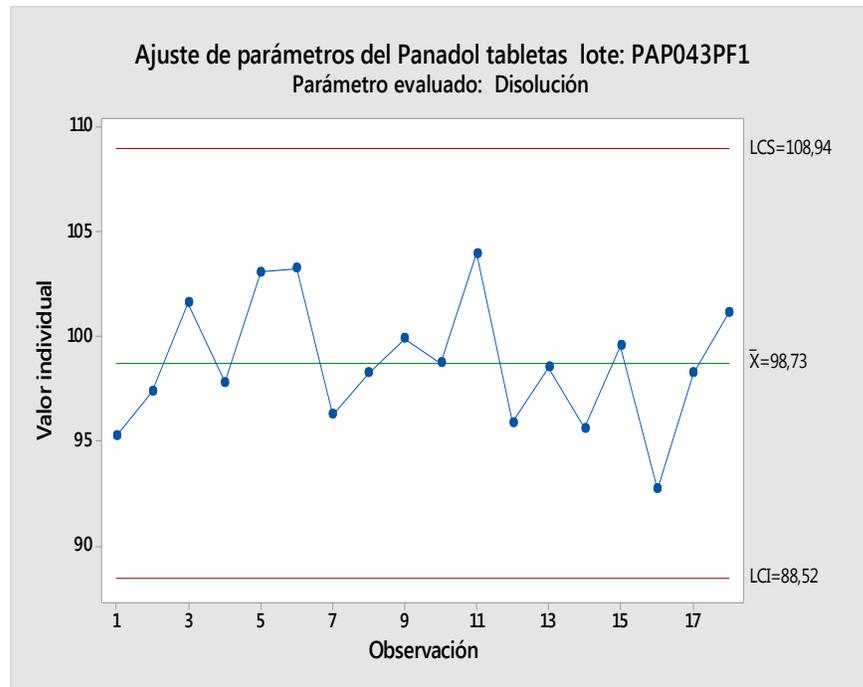
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de análisis de tendencia de disolución de Panadol 500 mg tabletas.



FUENTE: Elaborado por el propio investigador.

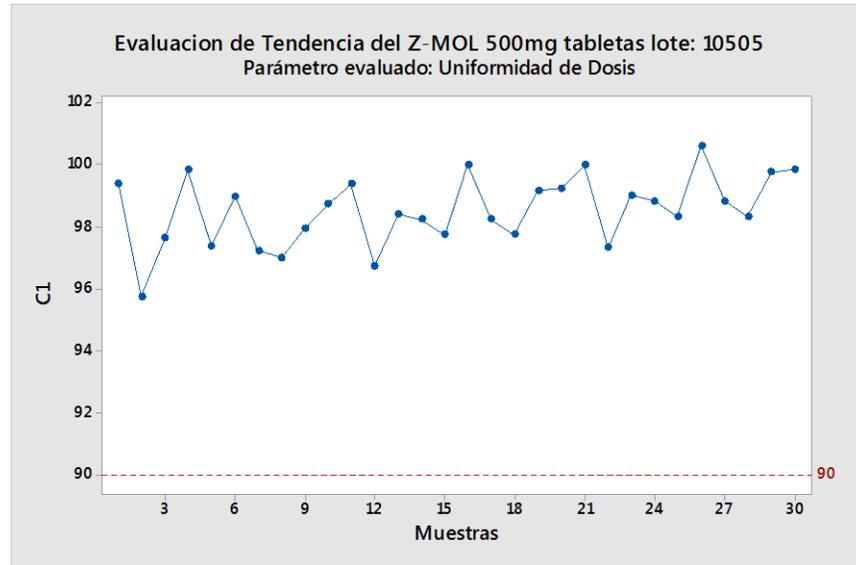
Informe de ajuste de parámetros de disolución de Panadol 500 mg tabletas.



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

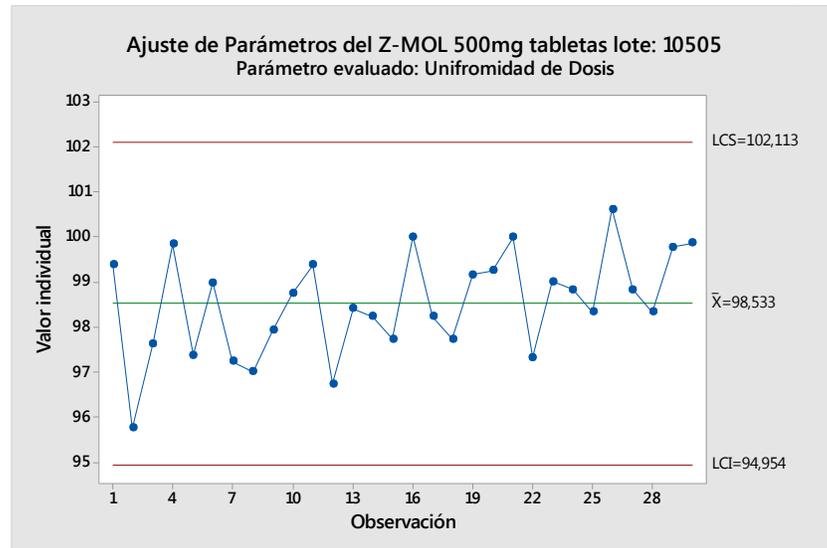
Uniformidad de unidades de dosificación:

Informe de análisis de tendencia de uniformidad de dosis de Z-Mol 500 mg tabletas.



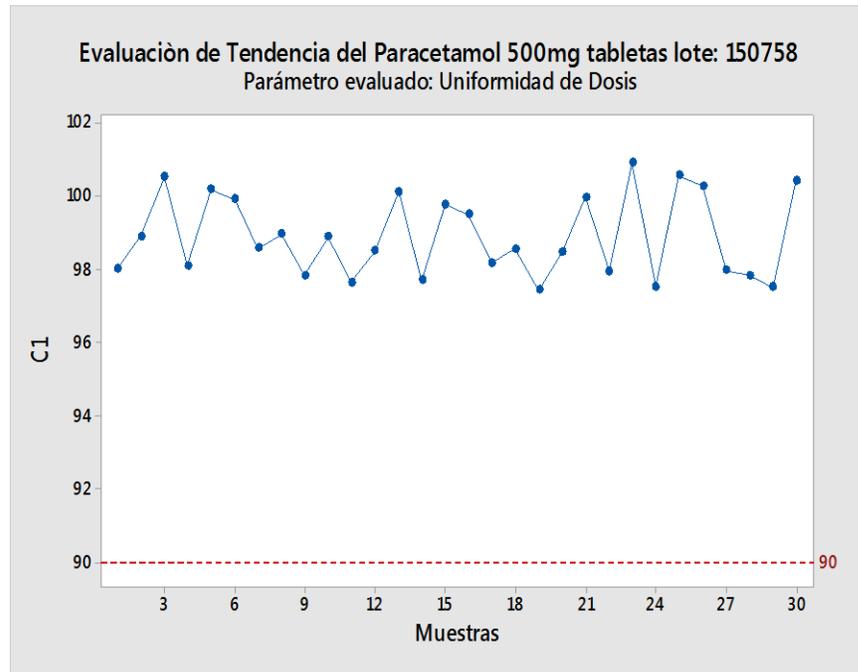
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de ajuste de parámetros de uniformidad de dosis de Z-Mol 500 mg tabletas.



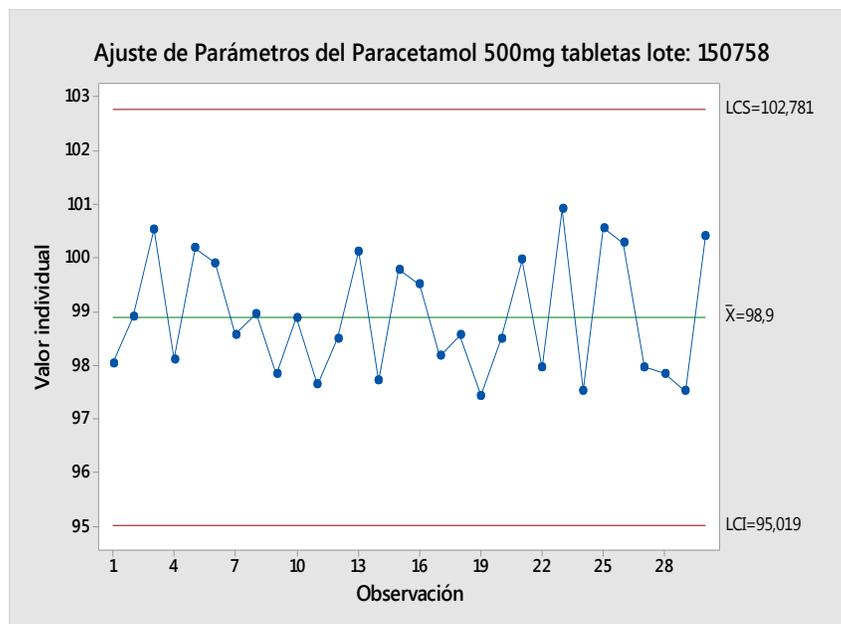
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de análisis de tendencia de uniformidad de dosis de Paracetamol 500 mg tabletas.



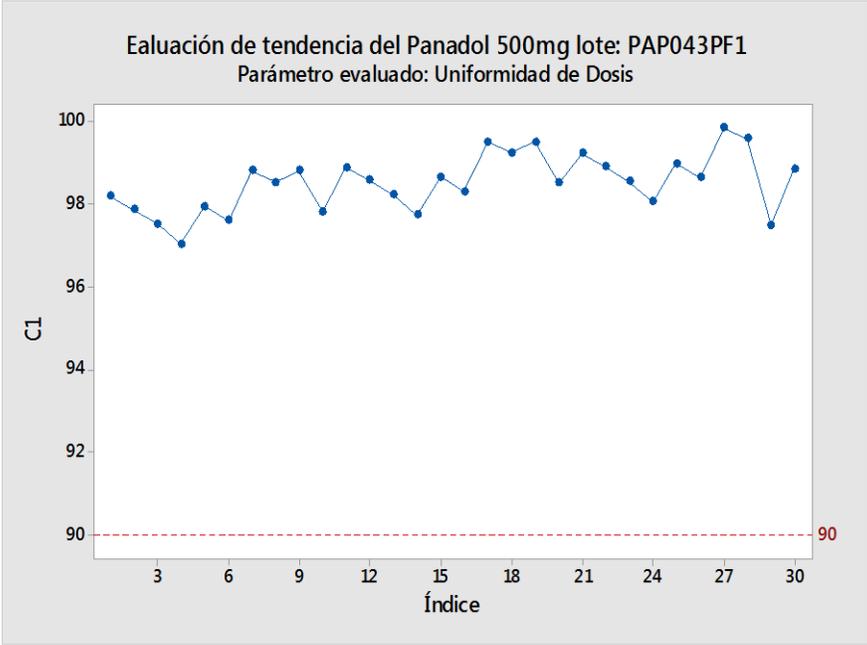
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de ajuste de parámetros de uniformidad de dosis de Paracetamol 500 mg tabletas.



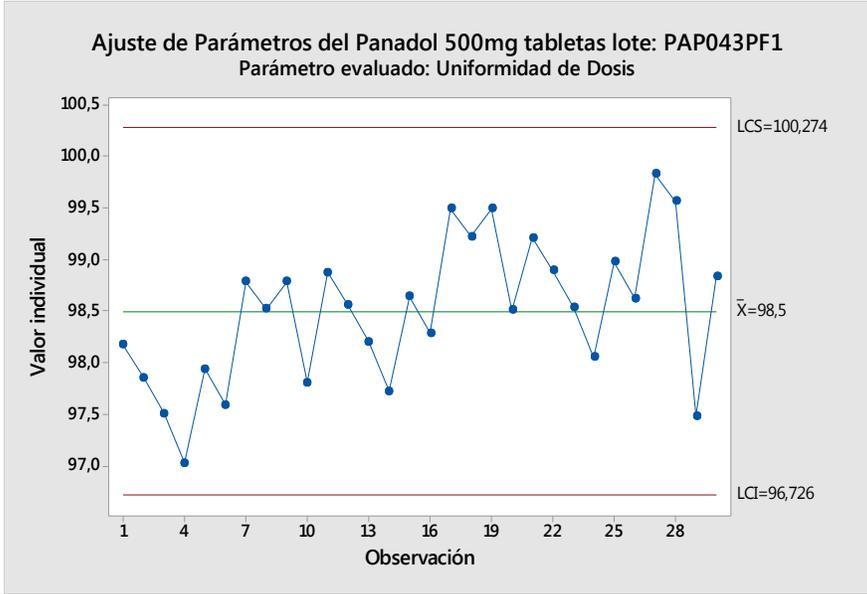
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de análisis de tendencia de uniformidad de dosis de Panadol 500 mg tabletas.



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Informe de ajuste de parámetros de uniformidad de dosis de Panadol 500 mg tabletas.



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

ANEXO 3: CRONOGRAMA DEL PROGRAMA EXPERIMENTAL

ACTIVIDAD	ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Aplicación de los instrumentos	X															
Confiabilidad de los instrumentos		X														
Viabilidad de los instrumentos			X	X												
Análisis de resultados				X												
Coeficiente de consistencia					X											
Estadística descriptiva						X	X	X								
Resultados									X							
Contrastación de la hipótesis										X						
Conclusiones											X					
Recomendaciones												X				
Bibliografía													X	X		
Anexos															X	X

ANEXO 4:

Testimonios fotográficos:

Pesado de estándar en la micro balanza.



Fuente: Elaborado por el propio investigador

Muestras filtradas en viales para el equipo de HPLC.



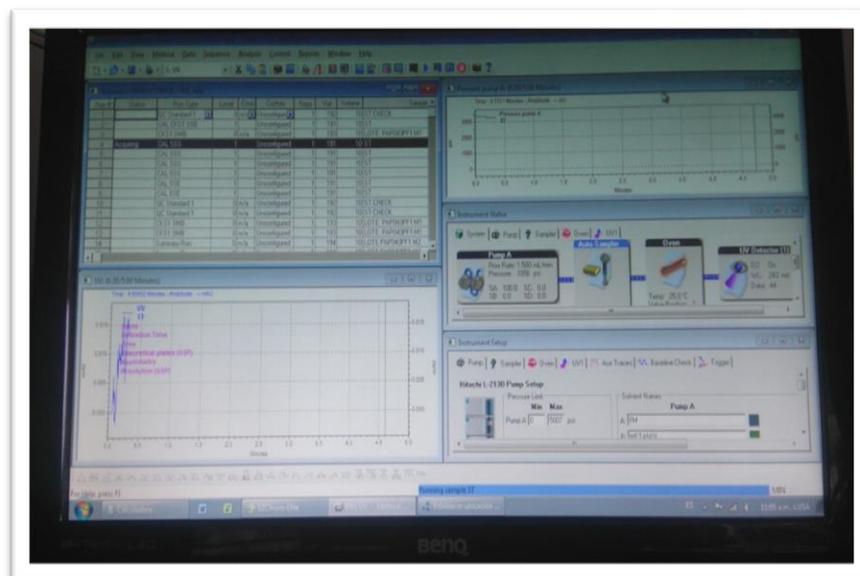
Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Analista culminando el análisis de la valoración.



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Secuencia de las muestras de la valoración en el software del equipo del HPLC.



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Reactivos usados para el análisis de disolución.



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Analista llenando los vasos del Disolutor con el medio de disolución



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

Analista realizando la lectura de la muestras de disolución en el Equipo Espectrofotómetro UV.



Fuente: Elaborado por el propio investigador.

ANEXO 5

Carta de consentimiento



Pueblo Libre, 03 de enero del 2017

Solicito autorización para realizar el trabajo de investigación referido:
"ESTUDIO DE EQUIVALENCIA FARMACEUTICA IN VITRO DE MEDICAMENTOS MULTIFUENTE DE PARACETAMOL TABLETAS"

Jefe de Control de Calidad del Laboratorio Farmacéutico Laboratorios Unidos S.A.

Q. F. Alexander Silva Clausi

Yo, MARLENY CECIBEL ESPINOZA PEÑA, identificada con DNI 09984920, deseando realizar mi tesis para lograr el título profesional es que me presento ante usted para solicitar que se me autorice realizar en el laboratorio de control de calidad el desarrollo de mi practica experimental para la investigación en: "ESTUDIO DE EQUIVALENCIA FARMACEUTICA IN VITRO DE MEDICAMENTOS MULTIFUENTE DE PARACETAMOL TABLETAS" los días y horas fuera de mi horario de trabajo.

Agradeciendo anticipadamente su autorización, me despido de Ud.

LABORATORIOS UNIDOS S.A. 
Q.F. ALEXANDER SILVA CLAUSI
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD
C.Q.F.P. 17314



Certificate of Analysis

1.06469.1000 Sodium hydroxide pellets for analysis (max. 0.02% K) EMSURE® ACS,
Reag. Ph Eur
Batch B1233569

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (acidimetric, NaOH)	99 - 100	%	100	%
Assay (total alkalinity calc. as NaOH)	99 - 100	%	100	%
Identity	passes test		passes test	
Appearance of solution	passes test		passes test	
Carbonate (as Na ₂ CO ₃)	≤ 0.5	%	0.2	%
Chloride (Cl)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Phosphate (PO ₄)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Silicate (SiO ₂)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Sulphate (SO ₄)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.0003	%	≤ 0.0003	%
Heavy metals (as Ag)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Al (Aluminium)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
As (Arsenic)	≤ 0.0001	%	≤ 0.0001	%
Ca (Calcium)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Cu (Copper)	≤ 0.0002	%	≤ 0.0002	%
Fe (Iron)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Hg (Mercury)	≤ 0.00001	%	≤ 0.00001	%
K (Potassium)	≤ 0.020	%	0.012	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Ni (Nickel)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Pb (Lead)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Zn (Zinc)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%

Date of release (DD.MM.YYYY) 30.09.2015
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 30.09.2018

Lina Kehl
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.



Certificate of Analysis

1.04873.1000 Potassium dihydrogen phosphate for analysis EMSURE® ISO
Batch AM0973373

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (alkalimetric, calculated on dried substance)	99.5 - 100.5	%	99.9	%
Assay (alkalimetric; dried substance)	≥ 99.5	%	99.8	%
pH-value (5 %; water)	4.2 - 4.5		4.3	
Chloride (Cl)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Sulphate (SO ₄)	≤ 0.003	%	≤ 0.003	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
As (Arsenic)	≤ 0.0002	%	≤ 0.0002	%
Cu (Copper)	≤ 0.0003	%	≤ 0.0003	%
Fe (Iron)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Na (Sodium)	≤ 0.02	%	≤ 0.02	%
Pb (Lead)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Reducing substances	passes test		passes test	
Loss on drying (110 °C)	≤ 0.2	%	< 0.1	%
Loss on drying (130 °C)	≤ 0.2	%	< 0.1	%

Corresponds to ISO

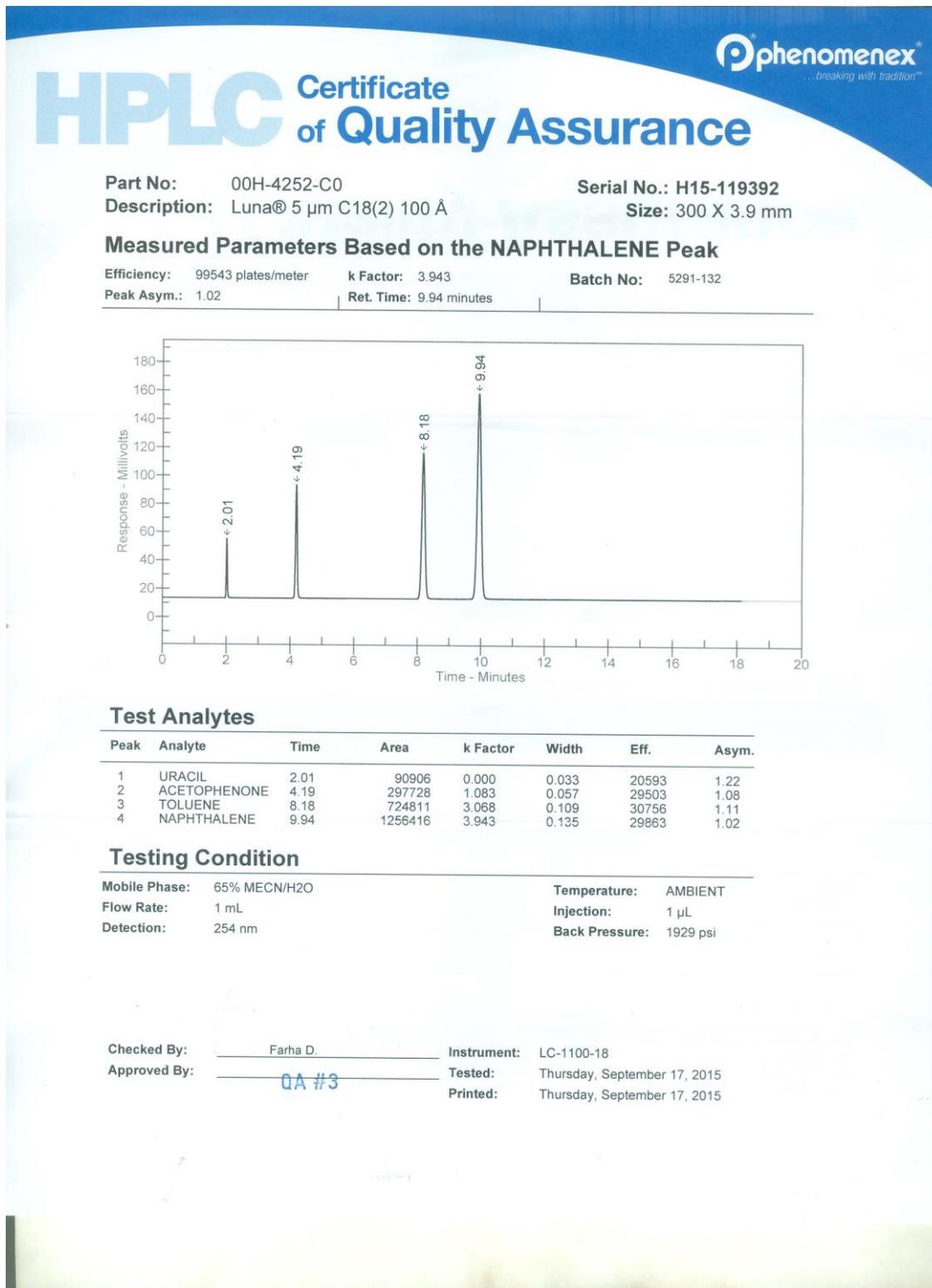
Date of release (DD.MM.YYYY) 12.02.2016
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 28.02.2021

Dr. Matthias Ohm
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

ANEXO 7

Certificado de columna cromatográfica



ANEXO 8

Certificado de estándar secundario

A-ES-01

PROTOCOLO DE ANALISIS

Nombre: ACETAMINOFENO
 Lote: 1504138
 Fecha de análisis: 03/05/16

N° Analisis: 01170/2015
 Vencimiento: 03/05/18
 Norma Técnica: USP-39

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
VALORACION: Acetaminofen (base anhidra) Acetaminofen (base tal cual)	98.0% - 102.0%	99.62% 99.51%
IDENTIFICACION: A: Absorción en el IR	El espectro de absorción IR de la preparación obtenida a partir de la muestra de prueba, presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar del estándar de Referencia USP correspondiente.	Conforme
B. Tiempos de retención en la Valoración:	El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la Solución Estándar, según se obtiene en la Valoración.	Conforme
Pérdida Por Secado:	No más de 0.5%	0.11%

OBSERVACIONES: Estándar secundario Acetaminofén dosado con Estándar USP de Referencia Acetaminofén Lote: K01244, conservar en envase impermeables y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente, Proteger de la humedad y el calor.

Realizado por:
 Q.F. M. Chumbes
 Analista de Control de Calidad

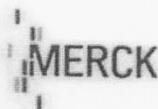
Revisado Por:
 Q.F. A. Silva
 Jefe de Control de Calidad

LABORATORIOS UNIDOS S.A.

Av. Paso de los Andes N° 740 Pueblo Libre - Lima
 Telefax: 204-5600 - 463-6040 - 261-8603
 E-mail: ventas@lusa.pe

ANEXO 9

Certificado de verificación del equipo de Disolución



CERTIFICADO DE VERIFICACIÓN

Merck Peruana S.A.

Certifica que el Sistema conformado por:

Tipo : *Test de Disolución*
Modelo : *EDT-08LX*
Nº Serie : *1303123*

Fue verificado teniendo como base de funcionamiento las normas de SOP (Procedimientos Estándar de Operación), encontrándose totalmente de acuerdo con las especificaciones del Fabricante.

Fecha:

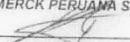
Certificado valido hasta:

15.NOVEMBRE.2016

NOVIEMBRE.2017

Responsable de Verificación

MERCK PERUANA S.A.


PEDRO AVALÓS TASAYCO
Servicio Técnico
División Química

ANEXO 10

Certificado de Verificación del Equipo de HPLC



**CERTIFICADO
DE
VERIFICACIÓN**

Merck Peruana S.A.

Certifica que el Sistema HPLC-Elite CCA-002FQ:

<i>Tipo</i>	<i>Módulo</i>	<i>Nº Serie</i>
<i>Bomba</i>	<i>L-2130</i>	<i>15E02-002</i>
<i>Inyector Automático</i>	<i>L-2200</i>	<i>17E25-014</i>
<i>Horno</i>	<i>L-2300</i>	<i>19E39-034</i>
<i>Detector UV</i>	<i>L-2400</i>	<i>14E03-002</i>
<i>Software</i>	<i>EzChrom Elite</i>	<i>0903041107</i>

Fue verificado teniendo como base de funcionamiento las normas de SOP (Procedimientos Estándar de Operación), encontrándose totalmente de acuerdo con las especificaciones del Fabricante.

Fecha: 22.DICIEMBRE.2016 Certificado valido hasta: DICIEMBRE.2017

Responsable de Verificación




Merck Peruana S.A.
José Muñoz
Servicio Técnico
División Química

ANEXO 11

Certificado de Verificación del Espectrofotómetro UV



ANEXO 12

Certificado de calibración del Durómetro

REPORTE DE SERVICIO TÉCNICO



Servicio Técnico (region):	Tipo de Intervención:	n.º de la Orden:
Pedro Avalos	Validation	WO-01160703
Fecha de aviso:	Fecha de Intervención:	Técnico de Servicio:
07/10/2016	07/10/2016 10:00 AM	Pedro Avalos
Nº Pedido Cliente: 0000000000103	Número Pedido MERCK:	Código FSE:
Responsable de Ventas:	Tag Cliente:	

DIRECCION DE ENVIO

Calle: AV. AVENIDA SIMON BOLIVAR #561, Pueblo Libre	País: Peru
Ciudad: Lima	Código Postal:
Edo./dpto./reg./prov.: Lima	

DIRECCION DE LA INTERVENCIÓN

Compañía: LABORATORIOS UNIDOS S.A.	Contacto: Cristian Uceda
Calle: Av. Simon Bolivar #561, Pueblo Libre	n.º Teléfono: 2045600 – 219
Localización: Laboratorios Unidos S.A.	Email: controlval@lusa.pe
Ciudad: Lima	Usuario: Cristian Uceda
Edo./dpto./reg./prov.: Zip:	n.º Teléfono Usuario: 2045600 – 219
Edificio:	Planta:
Puerta:	

Informaciones del Sistema

Número de catálogo	Número de Serie	Descripción
ELINDUROMEBT2P	1410130	Electrolab Hardness Tester Model EBT-2P. Each

Page 1 of 2 n.º Orden de Servicio: WO-01160703

REPORTE DE SERVICIO TÉCNICO



Listado de Trabajo

Número Catálogo	Descripción	Cant.	Precio ud	SubTotal
				Gran Total: PEN 0.00

Trabajo a realizar

Verificacion Operacional Durometro CCA-040FQ

Trabajo Realizado

Se realiza la verificación operacional del equipo. Se realiza test de verificación de pesada y espesor de pastillas, se realiza prueba de repetibilidad de dureza de pastillas, todas las pruebas pasan satisfactoriamente. Equipo queda operativo.

Cliente: _____ Date: 07/10/2016 12:45 PM

Firma de Cliente:

Date: 07/10/2016 12:45 PM

Firma del Técnico Servicio:

Date: 07/10/2016 12:45 PM

Merck Millipore is a division of Merck KGaA, Darmstadt, Germany

ANEXO 13

Certificado de Mantenimiento preventivo del equipo Friabilizador



REPORTE DE SERVICIO

N° 007 PA		FECHA: 11-01-16		
CLIENTE: LUSA SINTOMAS OBSERVADOS: Mantenimiento Preventivo, Calibración y Verificación.		PERSONAL DE SERVICIO: Pedro Avalos EQUIPO: FRIABILIZADOR MARCA: VARIAN MODELO: FRIABILATOR N° SERIE: DL0902C688		
FECHA SERVICIO:	HSM:	HORA DE INGRESO:	HORA DE SALIDA:	HRM:
11-01-16		2:50 p.m.	4:30 p.m.	
Repuestos utilizados en el presente servicio:			HORAS EMPLEADAS:	
REPUESTO (Cantidad)		N° PARTE	COSTO UNIT.	COSTO TOTAL
TOTAL REPUESTOS:				

REVISION	<input type="checkbox"/>	COSTO MANO DE OBRA:	
REPARACION	<input type="checkbox"/>	SUB - TOTAL	
INSTALACION	<input type="checkbox"/>	I.G.V.	
MANTENIMIENTO	<input checked="" type="checkbox"/>	COSTO TOTAL:	
VERIFICACION	<input checked="" type="checkbox"/>		

CMP O/S P. Venta Garantía x Venta Garantía x Serv. P. Cotizar P. Facturar

DESCRIPCION DEL TRABAJO

Se realizó el mantenimiento preventivo del equipo, el cual consistió de los siguiente: Limpieza interna y externa del equipo, revisión y lubricación de eje mecánico, motor, revisión de poleas OK. Revisión de tarjetas electrónicas, prueba de operatividad de teclado y display OK.

Se realiza luego la verificación del equipo:

Se verificó RPM: 25RPM con tacómetro patrón certificado, dando las siguientes lecturas: 25RPM,25RPM,24.9RPM,25RPM,25RPM.

Se verifica el temporizador y cuentas OK.

Se realiza pruebas de operatividad.

Equipo queda operativo.

RECOMENDACIONES

MERCK PERUANA S.A.

Pedro Avalos T.

Pedro Avalos T.
Servicio Técnico
Life Science

FIRMA DE CLIENTE

Cristian Veda

Cristian Veda
Nombres y Apellidos

De existir alguna observación en el servicio agradeceremos comunicarse al 618-7500 anx. 7311 /618 7530

ANEXO 14

Certificado de Calibración de la Balanza



LABORATORIO DE CALIBRACIÓN

N° de Exp. : 160278
PÁGINA: 1 de 4
Fecha de Emisión:
2016-03-22

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN LCM-002-2016

1.- **CLIENTE** : LABORATORIOS UNIDOS S.A.
2.- **DIRECCIÓN** : Av. Simón Bolívar N° 561 - Pueblo Libre.

3.- **PROCEDIMIENTO DE CALIBRACIÓN** : REFERENCIA INDECOPI-SNM PC-011(4ª Edición Abril 2010),
Procedimiento de Calibración de Balanzas de Funcionamiento No Automático Clase I y Clase II.

4.- **MÉTODO DE CALIBRACIÓN** : Comparación de las indicaciones de la balanza contra cargas aplicadas de valor conocido (pesas patrón).

5.- **PATRONES DE REFERENCIA Y TRABAJO** (VIM3 5.6 y 5.7)

Trazabilidad metrológica (VIM3 2.41)	Nombre del patrón	Código del patrón	Certificado de Calibración
SNM INDECOPI - PERÚ	Juego de Pesas 1 mg a 200 g	MM 001/1	INDECOPI LM-C-261-2015

Las pesas patrón utilizadas durante la calibración del instrumento de pesaje, tienen asegurada su trazabilidad metrológica a los patrones del Servicio Nacional de Metrología Indecopi (SNM INDECOPI).

6.- **INSTRUMENTO CALIBRADO** :

(*) BALANZA	
Marca : SARTORIUS	Capacidad Máxima (Max) : 3,1 g
Modelo : MSU 3.6P-000-DM	Resolución (d) : 0,001 mg / 0,002 mg / 0,005 mg
Serie : 32201690	División de Verificación (e) : 1 mg (**)
Código : CCA-041FQ	Clase de Exactitud : NO INDICA (***)

7.- **CONDICIONES DE REFERENCIA** (VIM3 4.11) :

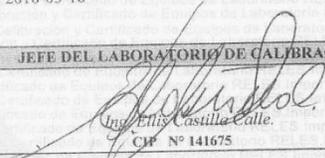
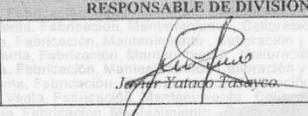
Lugar de Calibración : Laboratorio Físicoquímico - Sala de Pesada.
Laboratorios Unidos S.A.

Condiciones ambientales durante la calibración :

	Inicio	Final
Temperatura Ambiental	25,0 °C	25,1 °C
Humedad Relativa	48,4 %	60,8 %



8.- **FECHA DE CALIBRACIÓN** : 2016-03-18

JEFE DEL LABORATORIO DE CALIBRACIÓN	RESPONSABLE DE DIVISIÓN
 Ing. Ellis Castilla Calle CIP N° 141675	 Jefe de División

Prohibida la reproducción parcial de este documento sin autorización escrita de RELES S.R.L.

Jr. Pomabamba N° 774 - Breña Telf: 4246152 / 3301720 / 6523200 Fax: 6523213 (102) Ventas : Anexo (101)
 metrologia@reles.com.pe ventas@reles.com.pe www.reles.com.pe

Técnica USP 38 de Acetaminofeno tabletas

2192 Acetaminofeno / Monografías Oficiales

USP 38

Modo: HPLC
 Detector: UV 243 nm
 Columna: 3,9 mm × 30 cm; relleno L1
 Velocidad de flujo: 1,5 mL/min
 Volumen de inyección: 10 µL
 Aptitud del sistema
 Muestra: *Solución estándar*
 Requisitos de aptitud
 Eficiencia de la columna: No menos de 1000 platos teóricos
 Factor de asimetría: No más de 2,0
 Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis
 Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
 Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de acetaminofeno (C₈H₉NO₂) en la porción de Suspensión Oral tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_s = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Acetaminofeno USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_u = concentración nominal de acetaminofeno en la *Solución muestra* (mg/mL)
 Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):** Para suspensiones orales envasadas en envases unitarios, cumple con los requisitos.
- **VOLUMEN DE ENTREGA (698):** Para suspensiones orales envasadas en envases de unidades múltiples, cumple con los requisitos.

IMPUREZAS

- **4-AMINOFENOL EN MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ACETAMINOFENO (227):** Cumple con los requisitos.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PH (791):** 4,0–6,9

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
 ER Acetaminofeno USP
 ER 4-Aminofenol USP

Acetaminofeno, Tabletas**DEFINICIÓN**

Las Tabletas de Acetaminofeno contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de acetaminofeno (C₈H₉NO₂).

IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- **B. PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN POR CROMATOGRFÍA EN CAPA DELGADA (201)**
Solución muestra: Nominalmente 1 mg/mL de acetaminofeno, que se prepara según se indica a continuación. Triturar 50 mg de acetaminofeno, a partir de Tabletas reducidas a polvo en 50 mL de metanol y filtrar. Usar el filtrado transparente.

Sistema cromatográfico

Fase móvil: Cloruro de metileno y metanol (4:1)
 Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

VALORACIÓN• **PROCEDIMIENTO**

Fase móvil: Metanol y agua (1:3)
Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Acetaminofeno USP en *Fase móvil*
Solución madre de la muestra: Nominalmente 0,5 mg/mL de acetaminofeno, que se prepara según se indica a continuación. Pesar y reducir a polvo fino no menos de 20 Tabletas. Transferir 100 mg de acetaminofeno, a partir de una porción de Tabletas reducidas a polvo, a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 100 mL de *Fase móvil*, agitar mecánicamente durante 10 minutos, someter a ultrasonido durante 5 minutos y diluir con *Fase móvil* a volumen.

Solución muestra: Nominalmente 0,01 mg/mL de acetaminofeno en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre de la muestra*. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 µm o menor, desechando los primeros 10 mL del filtrado. Usar el filtrado transparente.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía (621)*, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 243 nm
 Columna: 3,9 mm × 30 cm; relleno L1
 Velocidad de flujo: 1,5 mL/min
 Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*
 Requisitos de aptitud
 Eficiencia de la columna: No menos de 1000 platos teóricos
 Factor de asimetría: No más de 2
 Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
 Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de acetaminofeno (C₈H₉NO₂) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_s = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Acetaminofeno USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_u = concentración nominal de acetaminofeno en la *Solución muestra* (mg/mL)
 Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO• **DISOLUCIÓN (711)**

Medio: *Solución amortiguadora de fosfato de pH 5,8* (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones Amortiguadoras*); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución estándar: Una concentración conocida de ER Acetaminofeno USP en *Medio*

Solución muestra: Una porción filtrada de la solución en análisis, adecuadamente diluida con *Medio* para obtener una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: Máxima absorbancia a aproximadamente 243 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
 Calcular la cantidad disuelta de acetaminofeno (C₈H₉NO₂) como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de acetaminofeno ($C_8H_9NO_2$)

Para Tabletas etiquetadas como masticables

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 5,8 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones Amortiguadoras*); 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 45 min

Solución estándar, Solución muestra, Condiciones instrumentales y Análisis: Proceder según se indicó anteriormente.

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de acetaminofeno ($C_8H_9NO_2$)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):** Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

- **4-AMINOFENOL EN MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ACETAMINOFENO (227):** Cumplen con los requisitos.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Etiquetar las Tabletas masticables indicando que deben masticarse antes de tragarlas.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11):** ER Acetaminofeno USP

Acetaminofeno, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Acetaminofeno contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de acetaminofeno ($C_8H_9NO_2$).

IDENTIFICACIÓN

- **A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197K)**
Muestra: Una porción de Tabletas reducidas a polvo
Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.
- **B.** El tiempo de retención de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución A: Ácido fosfórico y agua (1:9)

Fase móvil: Metanol, *Solución A* y agua (300:1:700)

Solución estándar: 0,65 mg/mL de ER Acetaminofeno USP en *Fase móvil*. Preparar disolviendo primero en metanol y luego diluyendo con *Fase móvil* a volumen.

Solución madre de la muestra: Transferir 10 Tabletas a un matraz volumétrico de 250 mL que contenga 50 mL de agua y una barra mezcladora magnética. Mezclar durante al menos 30 minutos o hasta que se haya disuelto el recubrimiento. Agregar 150 mL de metanol y mezclar durante 45 minutos. Los núcleos de las Tabletas se deben desintegrar al menos 15 minutos antes de finalizar el mezclado. Retirar la barra mezcladora magnética y enjuagarla en el matraz con metanol. Diluir con metanol a volumen y centrifugar. Usar el sobrenadante transparente.

Solución muestra: Diluir 5 mL de *Solución madre de la muestra* con *Fase móvil* hasta 200 mL.

Sistema cromatográfico
(Ver *Cromatografía (621)*, *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 295 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 2,0 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 3,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de acetaminofeno ($C_8H_9NO_2$) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Acetaminofeno USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_u = concentración nominal de acetaminofeno en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Fluido gástrico simulado SR (sin enzima); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 15 min, 1 h y 3 h

Solución estándar: Una concentración conocida de ER Acetaminofeno USP en *Medio*

Solución muestra: Una porción filtrada de la solución en análisis, adecuadamente diluida con *Medio* para obtener una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 280 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de acetaminofeno ($C_8H_9NO_2$) como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo	Cantidad Disuelta
15 min	45%–65%
1 h	60%–85%
3 h	No menos de 85%

Las cantidades disueltas de acetaminofeno ($C_8H_9NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a la *Tabla de Aceptación 2* en (711).

Para Tabletas con cubierta de gelatina

Medio, Aparato, Solución estándar, Solución muestra, Condiciones instrumentales y Análisis: Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

Tiempos: 30 min, 90 min y 4 h

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo	Cantidad Disuelta
30 min	40%–60%
90 min	55%–85%
4 h	No menos de 80%