

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
CARRERA DE QUIMICA FARMACEUTICA



TESIS DE GRADO

**Para obtener el título de Licenciatura en
Química Farmacéutica**

**TEMA : CONTROL DE CALIDAD QUIMICO Y
BIOFARMACEUTICO EN TABLETAS DE
NAPROXENO DE 550 MG CON RECUBIERTA**

NOMBRE : SUSAN KATHERINE MOLINA TORRICO

TUTORA : DRA MARIA DAZA

AÑO : 2007

LA PAZ – BOLIVIA

DEDICATORIA

Para la mujer que me dio la vida Teresa,
por confiar y creer en mi siempre, por tu
sacrificio y esmero para sacarnos adelante.

Te amo,
Katty

Agradecimientos:

Agradezco a:

José y Avril por ser el incentivo en mi vida, mi apoyo por brindarme su tiempo y amor para lograr una meta.

A mis papas Mario y Teresa a mis hermanos Karen y Percy, por su apoyo incondicional.

A mi tutora, maestra y amiga Doctora María Luisa Daza por su tiempo paciencia, apoyo y sobre todo su amistad.

Al Doctor Tito Estevez por darme el aliento y la amistad, en estos años de estudio.

A mis compañeros, amigos.

Sobre todo doy gracias a Dios por iluminar mi camino, cada día de mi vida.

“Debemos ser el cambio que deseamos ver en el mundo”

(M. GANDHY)

INDICE

	Pagina
1.- Interrogantes.....	1
2.- Planteamiento del Problema.....	1
3.- Fundamentación.....	3
4.- Objetivos.....	4
4.1.- Objetivos Generales.....	4
4.2.- Objetivos Específicos.....	4
5.-Marco Histórico.....	5
6.- Marco Teórico.....	5
6.1.- Antiinflamatorios No Asteroideo.....	5
Preparación del Naproxeno.....	5
Propiedades Físicas y Químicas.....	6
6.2.- Farmacocinética y Metabolismo.....	7
6.3.- Indicciones.....	7
6.4.-Contraindicaciones y Precauciones.....	8
6.5.- Interacciones.....	9
6.6.- Reacciones Adversas.....	9
6.7.- Sobredosis y Tratamiento.....	10
6.8.- Biodisponibilidad.....	10
6.8.1.- Factores Involucrados en la Biodisponibilidad.....	11
6.9.- Disolución.....	13
6.9.1.- Características Físicoquímicas Implicadas en la Disolución.....	14
6.9.2.- Factores de Formulación que Influyen en la Disolución.....	15
6.9.3.- Prueba de Disolución.....	15
6.9.4.- Métodos de Disolución.....	17
6.9.5.- Criterios de Aceptación.....	17
7.- Estrategia Metodológica.....	18
7.1.- Validación del Método Analítico.....	18
7.2.- Metodología Analítica.....	19
8.- Materiales Requeridos.....	19
8.1.- Equipos.....	19
8.2.- Material de Vidrio.....	19
8.3.- Reactivos.....	20
8.4.- Muestras.....	20
9.- Métodos Generales de Control de Calidad.....	21
9.1.- Selección de los tres Productos de Naproxeno.....	21
9.2.- Protocolo Control Calidad.....	21
10.- Discusión y Resultados.....	22
10.1.- Validación Método Analítico.....	23
10.1.1.- Especificad.....	24
10.1.2.- Determinación del Espectro de Absorción.....	24
10.1.3.- Efectos Auxiliares de formulación.....	24
10.2.- Linealidad.....	25
10.2.1.- Linealidad del Sistema.....	25
10.2.2.- Linealidad del Producto A.....	27
10.2.3.- Linealidad del Producto B.....	29
10.2.4.- Linealidad del Producto C.....	31
10.3.- Exactitud.....	33
10.4.- Precisión.....	33
10.5.- verificación de Rotulación.....	35
10.5.1.- Verificación del Producto A.....	35
10.5.2.- Verificación del Producto B.....	36

10.5.3.- Verificación del producto C.....	37
10.6.- Características Organolépticas.....	38
10.6.1.- Determinación de la Humedad.....	39
10.7.- Cuantificación del Principio Activo.....	39
10.7.1.- Uniformidad de Contenido.....	41
11.- Control de Calidad Biofarmaceutico.....	50
12.- Conclusión.....	52
13.- Bibliografía.....	53

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

Figura 1 Molécula de Naproxeno.....	6
Figura 10.2 Curva de calibración del Sistema.....	25
Figura 10.3 Curva de Calibración del Producto A.....	27
Figura 10.4 Curva de Calibración Producto B.....	31
Figura 10.5 Curva de Calibración Producto C.....	33

Tablas

Tabla 10.1 Máxima Absorbancia.....	24
Tabla 10.2 Linealidad del Sistema.....	25
Tabla 10.2.1 Anova del Sistema.....	26
Tabla 10.2.2 Linealidad del Producto A.....	27
Tabla 10.2.3 Anova del Producto A.....	28
Tabla 10.2.4 Linealidad del Producto B.....	29
Tabla 10.2.5 Anova del Producto B.....	30
Tabla 10.2.6 Linealidad del Producto C.....	31
Tabla 10.2.7 Anova del Producto C.....	32
Tabla 10.3 Exactitud de los Métodos.....	33
Tabla 10.4 Repetibilidad Dentro el Día.....	33
Tabla 10.4.1 Repetibilidad entre días.....	34
Tabla 11 Rotulación del Producto A.....	35
Tabla 11.1 Rotulación del Producto B.....	36
Tabla 11.2 Rotulación del Producto C.....	37
Tabla 12 Evaluación Organoléptica.....	38
Tabla 13 Determinación de la Humedad.....	39
Tabla 14 Cuantificación del Principio Activo.....	40
Tabla 14.1 Uniformidad de Contenido lote A1.....	41
Tabla 14.1.2 Uniformidad de Contenido lote A2.....	42
Tabla 14.1.3 Uniformidad de Contenido lote A3.....	43
Tabla 14.2 Uniformidad de Contenido lote B1.....	44
14.2.1 Uniformidad de Contenido lote B2.....	45
14.2.2 Uniformidad de Contenido lote B3.....	46
Tabla 14.3 Uniformidad de Contenido lote C1.....	47
14.3.1 Uniformidad de Contenido lote C2.....	48
14.3.2 Uniformidad de Contenido lote C3.....	49
Tabla 15 Disolución Etapa Ácida.....	50
Tabla 15.1 Disolución Etapa Amortiguadora.....	51

RESUMEN

Este trabajo realizado en el área de Control de Calidad nace de una inquietud en un día de laboratorio. El cual confirma demuestra que es necesario realizar un riguroso Control Químico y Biofarmaceutico en todos los productos utilizados para curar mitigar o tratar alguna enfermedad. Tal es el caso de los medicamentos en este trabajo se realizo el Control de los comprimidos con recubierta de Naproxeno Sódico de 550 mg en productos importados.

El trabajo se realiza en el laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas. Utilizando el método de Espectrofotometría UV previamente validado, además se usa el test de disolución obteniendo resultados satisfactorios de los tres productos: A (Laboratorio Chile), B (laboratorio Mintlab), C (Laboratorio genérico peruano), el Control de Calidad también incluye características Organolépticas, determinación de la humedad, cuantificación de principio activo, variación de peso.

Todos los resultados obtenidos en el control de calidad de los comprimidos de Naproxeno de 550 mg con recubierta de producción importados en las diferentes etapas estuvieron dentro de los límites de aceptación que especifica la Farmacopea USP 29.

ANEXOS

Anexo 1	
Grafico de Calibración Sistema.....	1
Grafico de Calibración Producto A.....	2
Grafico de Calibración Producto B.....	3
Grafico de Calibración Producto C.....	4
Anexo 2	
Linealidad del Sistema.....	1
Linealidad del Producto A.....	4
Linealidad del Producto B.....	9
Linealidad del Producto C.....	12
Anexo 3	
Repetibilidad del día.....	1
Repetibilidad entre días.....	1
Anexo 4	
Cuantificación Principio Activo.....	1
Anexo 5	
Lecturas de Absorbancias Sistema.....	1
Lecturas de Absorbancias Producto A.....	2
Lecturas de Absorbancias Producto B.....	3
Lecturas de Absorbancias Producto C.....	4
Anexo 6	
Disolución Etapa Acida Producto A.....	1
Disolución Etapa Acida Producto B.....	2
Disolución Etapa Acida Producto C.....	3
Lecturas de Absorbancias.....	4
Anexo 7	
Disolución Etapa Amortiguadora Producto A.....	1
Disolución Etapa Amortiguadora Producto B.....	2
Disolución Etapa Amortiguadora Producto C.....	3
Lecturas de Absobancias.....	4

1. INTERROGANTES

- ✓ El naproxeno sódico de 550 mg con recubierta comercializados en Bolivia deben presentar una eficacia terapéutica óptima cumpliendo con calidad, seguridad, eficiencia, y estabilidad del producto para obtener el registro sanitario en nuestro país.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los derivados del ácido aril propionico constituyen un grupo de antiinflamatorios no esteroideos útiles y eficaces; pueden tener ventajas notables con respecto a la aspirina y a la indometacina en muchos enfermos, por que pueden ser mejor tolerados.

Las indicaciones aprobadas para utilizar algunos de los derivados del ácido aril propionicos incluyen el tratamiento sintomático de artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis gotosa aguda; también se los usa como analgésicos, contra tendinitis y bursitis aguda y en la dismenorrea primaria.

En el cuadro 2.1 se muestra los derivados del ácido aril propionico, presentaciones, y dosis usual antiinflamatoria. (7)

Por todo esto es importante que se verifique el control de calidad químico y biofarmaceutico de todos los medicamentos que se comercializan en nuestro país puesto que la mayoría de estos son de venta libre.

Cuadro 2.1
Derivados del Acido Aril Propionico

Nombre Genérico	Presentación	Dosis antiinflamatoria
Ibuprofeno	Tabletas, suspensión	400 a 800 mg tres a cuatro veces al día.
Naproxeno	Tabletas, suspensión	250 a 500 mg dos veces al día.
Naproxeno Sódico	Tabletas	275 a 550 mg dos veces al día.
Fenoprofeno	Tabletas y Cápsulas	300 a 600 mg tres a cuatro veces al día
Ketoprofeno	Cápsulas	50 a 75 mg tres a cuatro veces al día
Flurbiprofeno	Tabletas	50 a 75 mg dos a cuatro veces al día
Oxaprozina	Tabletas	600 a 1200 mg una vez al día.

Las propiedades farmacológicas y usos terapéuticos de naproxeno han sido revisadas por Segre en 1983, Allison y colaboradores (Rainsford, 1985b) y Todd y Clissold (1990)

Para que un medicamento genérico se comercialice legalmente en nuestro país se debe poner a prueba la calidad del mismo que es avalada en estudios farmacológicos y de control de calidad, para obtener el Registro Sanitario en Bolivia, los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia si bien se describe como requisito, aun no son exigidos por la norma boliviana. (Ley del Medicamento Cap. IV).

Si un medicamento que es de libre acceso y de bajo costo como lo es el Naproxeno Sódico de 550 mg con recubierta se pondría en juego la salud de muchas personas.

Para demostrar que este producto farmacéutico genérico es equivalente desde un punto de vista terapéutico, ahora se cuenta con varios métodos de prueba para evaluar la equivalencia.

- ✓ Estudios de Biodisponibilidad
- ✓ Estudios farmacodinámicos
- ✓ Ensayos clínicos comparativos
- ✓ Pruebas de disolución in vitro

La aceptación de cualquiera de estos métodos depende de muchos factores, entre ellos las características de la sustancia medicamentosa activa, excipientes que intervienen en su preparación, y el producto farmacéutico.

En el marco de la clasificación biofarmaceutico de fármacos de administración oral, basado en la solubilidad y permeabilidad de la molécula, es usado como herramienta para el desarrollo de especificaciones de disolución in vitro para asegurar la bioequivalencia entre dos o tres formas farmacéuticas orales sólidas.

3. FUNDAMENTACION

Conveniencia.

La ejecución de este trabajo evalúa la calidad del producto desde el punto de vista químico, ya que la verificación de la calidad del producto comercializado en Bolivia garantiza su uso para la población, además de ser un producto altamente comercializado por su mejor aceptación entre los pacientes, ser de bajo costo, y tener venta libre.

Relevancia Social.

El pueblo Boliviano se beneficiara de la investigación ya que se comprobara la eficacia, seguridad y confiabilidad del medicamento, puesto que asegura la actividad farmacológica.

Actualidad:

Este trabajo será de aporte para el área de Control de Calidad de Medicamentos, y la entidad reguladora, para coadyuvar al cumplimiento de las normas y por ende a promover la salud y el bienestar de la población, comprobando la eficacia y seguridad de los medicamentos.

4. OBJETIVOS**4.1 OBJETIVO GENERAL**

Realizar control de calidad químico, y biofarmaceutico, del Naproxeno de 550 mg en tabletas recubiertas de procedencia importada comercializada en la ciudad de La Paz el año 2006.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✓ Determinar las muestras de Comprimidos de naproxeno sódico de 550mg con recubierta de importación con Registro Sanitario.
- ✓ Validar el método analítico para cuantificar el principio activo en comprimidos de naproxeno sódico con recubierta de 550 mg por espectrofotometría UV,
- ✓ Cuantificar el principio activo en comprimidos recubiertos de naproxeno sódico de 550 mg según método validado.
- ✓ Determinar variación de peso y uniformidad de contenido.
- ✓ Determinar la calidad biofarmaceutica de los comprimidos de naproxeno sódico a través de la prueba de disolución

5. MARCO HISTORICO

Los organismos de reglamentación deben exigir la documentación que acredite que un producto farmacéutico genere satisfacción a los siguientes tres conjuntos de criterios:

- ❖ Fabricación según Buenas Practicas de Manufactura (BPM) y Control de Calidad
- ❖ Características y etiquetado del producto.
- ❖ Calidad y Cantidad de principio activo declarado.

El naproxeno sódico de 550 mg con recubierta de importación, comercializados en nuestro país deben cumplir los mismos criterios de calidad.

6. MARCO TEORICO

CONSIDERACIONES GENERALES

6.1 Antiinflamatorios No Esteroides

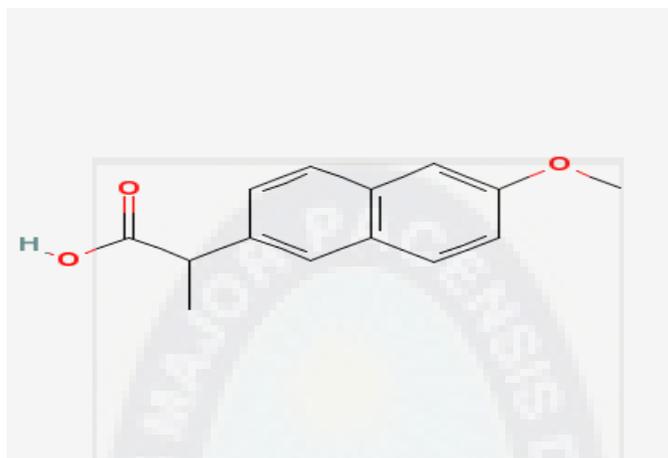
Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (abreviados AINE) interrumpen la acción de las enzimas ciclooxigenasas (abreviadas COX) corporales. Las enzimas COX aceleran la producción corporal de substancias similares a hormonas llamadas prostaglandinas. Las prostaglandinas causan la sensación de dolor al irritar sus terminaciones nerviosas. También hacen parte del sistema que le ayuda a su cuerpo a controlar la temperatura.

Al reducir el nivel de prostaglandinas en su cuerpo, los AINE le ayudan a aliviar el dolor producido por condiciones tales como la artritis. También ayudan a disminuir la inflamación (hinchazón), bajar la fiebre y prevenir la coagulación de la sangre. (1)

PREPARACION DEL NAPROXENO

Se acetila 6-metoxinaftaleno en posición 2 y el grupo acetilo se convierte entonces en –CH (CH₃) COOH en una secuencia de reacciones –esterificación de Willgerodt-Kindler, alquilación e hidrólisis –para obtener dl –naproxeno.

NAPROXENO



Primera Molécula

Peso Molecular: 230.259 g/mol

Formula Molecular: C₁₄ H₁₄ O₃

Nombre IUPAC: 2-(6-methoxynaftalen-2-yl) ácido propanoico (1,2)

Naproxeno Sódico

Propiedades físicas y químicas:

Grupo Químico: Derivados del ácido propionico

Nombre Químico: Ácido 2 Naftalenacetico, 6-metoxi-alfa-metil sal sódica

Formula Empírica: C₁₄H₁₃NaO₃

Peso Molecular: 252.24

Descripción: Polvo cristalino, blanco (3)

Solubilidad Naproxeno: Prácticamente insoluble en agua; fácilmente soluble en cloroformo y en alcohol; bastante soluble en éter.(3)

Solubilidad Naproxeno Sódico: Soluble en agua y en metanol; bastante soluble en alcohol; muy poco soluble en acetona; prácticamente insoluble en cloroformo y en tolueno. (5)

Pka: 4,2

6.2 FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

Después de ingerido el naproxeno se absorbe en su totalidad. La rapidez de la absorción y la magnitud de ella es influida por los alimentos en estomago. Las concentraciones máximas en plasma se obtienen en término de dos a cuatro horas, y a veces un poco mas, después de administrar naproxeno sódico. La absorción puede acelerarse por el suministro concomitante de bicarbonato de sodio o reducirse por el consumo de oxido de magnesio o hidróxido de aluminio. El naproxeno también se absorbe por vía rectal, pero las concentraciones máximas en plasma se logran con mayor lentitud. La vida media de este compuesto en plasma es de unas 14 horas, cifra que aumenta en ancianos de modo que la dosis se debe modificar en ellos. (4)

Los metabolitos de naproxeno se excretan casi por completo en la orina. En promedio, 30% del fármaco muestra 6 desmetilación y gran parte de este metabolito, así como el propio naproxeno se excreta en forma de glucoronido u otros conjugados.(4)

El naproxeno se liga en una forma casi total 99% a las proteínas plasmáticas después del consumo de dosis terapéuticas normales. El medicamento cruza la placenta y aparece en la leche materna, aproximadamente a razón del 1% de la concentración plasmática de la madre.(4)

6.3 INDICACIONES

El naproxeno es un compuesto no esteroideo que posee actividad antiinflamatoria, analgésica, y antipirética.

No se tiene con certeza el mecanismo de acción, salvo que influiría en la síntesis de prostaglandinas. Aunque se evidencian diversas manifestaciones de su acción antiinflamatoria y analgésica en pacientes con artritis reumatoidea que están en tratamiento con naproxeno o sus congéneres, no hay evidencias de que se altere la progresión de enfermedad de fondo.(4)

Esta indicado para paliar los síntomas de artritis reumatoidea en las exacerbaciones agudas en el manejo prolongado de enfermedad. No se a establecido su inocuidad ni su eficacia en pacientes incapacitados, postrados en cama o confinados al sillón de ruedas, con poca capacidad para atender sus necesidades (artritis reumatoidea de clase funcional IV). Cuando esta indicado el uso de esta droga la mejoría sintomática suele empezar a las dos semanas pero puede ser que requiera un periodo de prueba mas prolongado. El naproxeno es comparable a la aspirina en el control de los síntomas de la enfermedad, pero con menor frecuencia de efectos adversos que son menos severos, en el sistema nervioso y en el tracto gastrointestinal. Los efectos adversos, precauciones, contraindicaciones e interacciones con otras drogas prácticamente son iguales para que para el fenoprofeno cálcico. (4)

Indicado para: Artritis reumatoide, u osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis juvenil, artritis psoriasica, tratamiento del dolor, artritis gotosa aguda, inflamación no reumática, fiebre, dismenorrea. (4)

6.4 CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

El naproxeno y el naproxeno sódico están contraindicados en casos de hipersensibilidad conocida y en aquellos en quienes la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos inducen síntomas de asma, urticaria o rinitis.

El naproxeno se usara con precaución en casos con antecedentes de angioedema o enfermedad gastrointestinal, ulcera peptica, o enfermedades renales o cardiovasculares, ya que el fármaco puede agravar estas enfermedades. Evite su uso durante el embarazo (específicamente en el tercer trimestre) porque estos fármacos pueden prolongar el trabajo de parto.

Los enfermos con la conocida “triada” sintomática (hipersensibilidad a la aspirina, rinitis /polipos nasales, y asma) tienen alto riesgo de sensibilidad cruzada al naproxeno, con precipitación de broncoespasmo.

Los signos y síntomas de infección aguda (fiebre, mialgias, eritema) pueden enmascarse con el uso de naproxeno. Valore cuidadosamente a los pacientes con alto riesgo de infección (como los diabéticos).(4)

6.5 INTERACCIONES

El uso conjunto de naproxeno con anticoagulantes y trombolíticos (derivados de la cumarina, heparina, estreptocinasa o urocinasa) puede potenciar los efectos anticoagulantes. Pueden presentarse problemas hemorrágicos si se usa con otros medicamentos que inhiben la agregación plaquetaria, como azlocilina, carbenicilina parenteral, dextran, dipiridamol, mezlocilina, piperacilina, sulfinpirazona, ticarcilina, ácido valproico, cefamandol, cefoperazona, moxalactam, plicamicina, aspirina, salicilatos y otros inflamatorios. El uso simultáneo con salicilatos antiinflamatorios, alcohol, corticotropina o esteroides puede causar aumento de reacciones adversas GI (gastrointestinales), incluyendo ulceración y hemorragia.

La aspirina puede reducir la biodisponibilidad del naproxeno debido a la influencia de las prostaglandinas sobre el metabolismo de la glucosa, el uso conjunto con insulina o hipoglucémicos orales, puede potenciar los efectos hipoglucémicos. El naproxeno puede desplazar los fármacos altamente unidos a las proteínas de sus sitios de unión. Puede ocurrir toxicidad en derivados de la cumarina, fenitoína, verapamilo, nifedipina, puede aparecer aumento de nefrotoxicidad con compuestos de oro otros antiinflamatorios como acetaminofeno. El naproxeno puede reducir la depuración renal de metotrexato y de litio.

También puede disminuir la eficacia clínica de los antihipertensivos de los diuréticos. Su uso conjunto puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.

6.6 REACCIONES ADVERSAS

- ✓ Hematicas: alargamiento del tiempo de hemorragia, agranulocitosis, neutropenia.

- ✓ SCN.: cefalea, letargo, infiltrados pulmonares, aturdimiento, vértigo, excitación, mareo.
- ✓ CV.: Edema periférico, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión palpitaciones.
- ✓ GI.: Nausea dolor epigástrico, dispepsia, vomito, estreñimiento, hemorragia oculta, hemorragia o perforación gastrointestinal.
- ✓ G.U: Hematuria, cistitis, nicturia, nefrotoxicidad.
- ✓ Dermicas: Prurito, erupción, urticaria.
- ✓ Otras: Elevación de enzimas hepáticas.
- ✓ Nota: El medicamento se debe suspender si ocurre hipersensibilidad o signos y síntomas de hepatotoxicidad.(4)

6.7 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Entre las manifestaciones clínicas de sobredosis están letargo, pirosis, indigestión, náusea y vomito.

Para tratar la sobredosis de naproxeno vacíe inmediatamente el estómago produciendo emesis con jarabe de ipecacuana o mediante lavado gástrico.

Administrar carbón activado a través de sonda naso gástrico. Proporcione medidas sintomáticas de sostén (apoyo respiratorio y corrección del desequilibrio hidroelectrolítico). Vigile estrechamente los parámetros de laboratorio y signos vitales. La hemodiálisis es ineficaz para eliminar el naproxeno. (4)

6.8. BIODISPONIBILIDAD

La biodisponibilidad de un medicamento es un concepto relativamente de la calidad de este. Este ha ido cobrando importancia entre las dos últimas décadas tras haberse demostrado en innumerables trabajos que formas farmacéuticas sólidas de administración oral (comprimidos, cápsulas, etc.), si bien eran equivalentes desde el punto de vista de la cantidad del fármaco, no lo eran del punto de vista fisiológico.(9)

La forma en que un medicamento se administra condiciona su actividad farmacológica. Mediante la ciencia conocida como biofarmacia se intenta racionalizar el desarrollo de medicamentos para que el efecto del medicamento sea el máximo y sus efectos secundarios mínimos. (8)

Se define la biodisponibilidad como una medida de la cantidad y velocidad con que un principio activo llega a la sangre. La biofarmacia estudia las características de liberación del principio activo incluido en la formulación y su absorción a través de la membrana, por lo que especial importancia en biofarmacia es el estudio de la biodisponibilidad, hay que tener presente que la mayoría de los medicamentos que se utilizan beben su acción farmacológica a su distribución en organismo a través de la sangre y de esta manera alcanzan su lugar de acción. Por lo tanto cualquier modificación en las concentraciones plasmáticas puede alterar las características farmacodinámicas y toxicológicas del medicamento. (8)

6.8.1 FACTORES INVOLUCRADOS EN LA BIODISPONIBILIDAD.

La absorción de los fármacos de acción sistémica se suele producir como consecuencia de los siguientes procesos

- ✓ Disgregación de la forma farmacéutica y liberación del principio activo.
- ✓ Disolución del principio activo en el medio acuoso fisiológico.
- ✓ Absorción a través de membrana y paso a circulación sistémica.

En este proceso el paso más lento es el que determina la velocidad con que el fármaco alcanza la circulación sistémica (paso limitante).

a.- factores fisicoquímicos del fármaco.-

La liposolubilidad de una molécula es uno de los factores que mas afecta la biodisponibilidad. Así, las moléculas más liposolubles o hidrosolubles, pero a su vez, las disolución en el medio acuoso es menor.

La ionización de un fármaco, especialmente en bases y ácidos débiles, influye en su absorción. La forma no ionizada, debido a su mayor liposolubilidad, tiene mejor absorción y la proporción de esta, está influenciada por el pka del fármaco y el pH del medio en el cual se disuelve.

Otro factor fisicoquímico que puede influenciar el paso de un fármaco por las membranas biológicas es el tamaño de las moléculas, si el fármaco presenta un tamaño molecular pequeño es mas fácil, que penetre en los poros de la membrana.

b. Factores de orden fisiológico

Son casi siempre factores de carácter individual, clínicamente poco manejable, ya que en ellos se juegan factores como la edad, estado de salud del individuo condiciones de reposo, etc. (9)

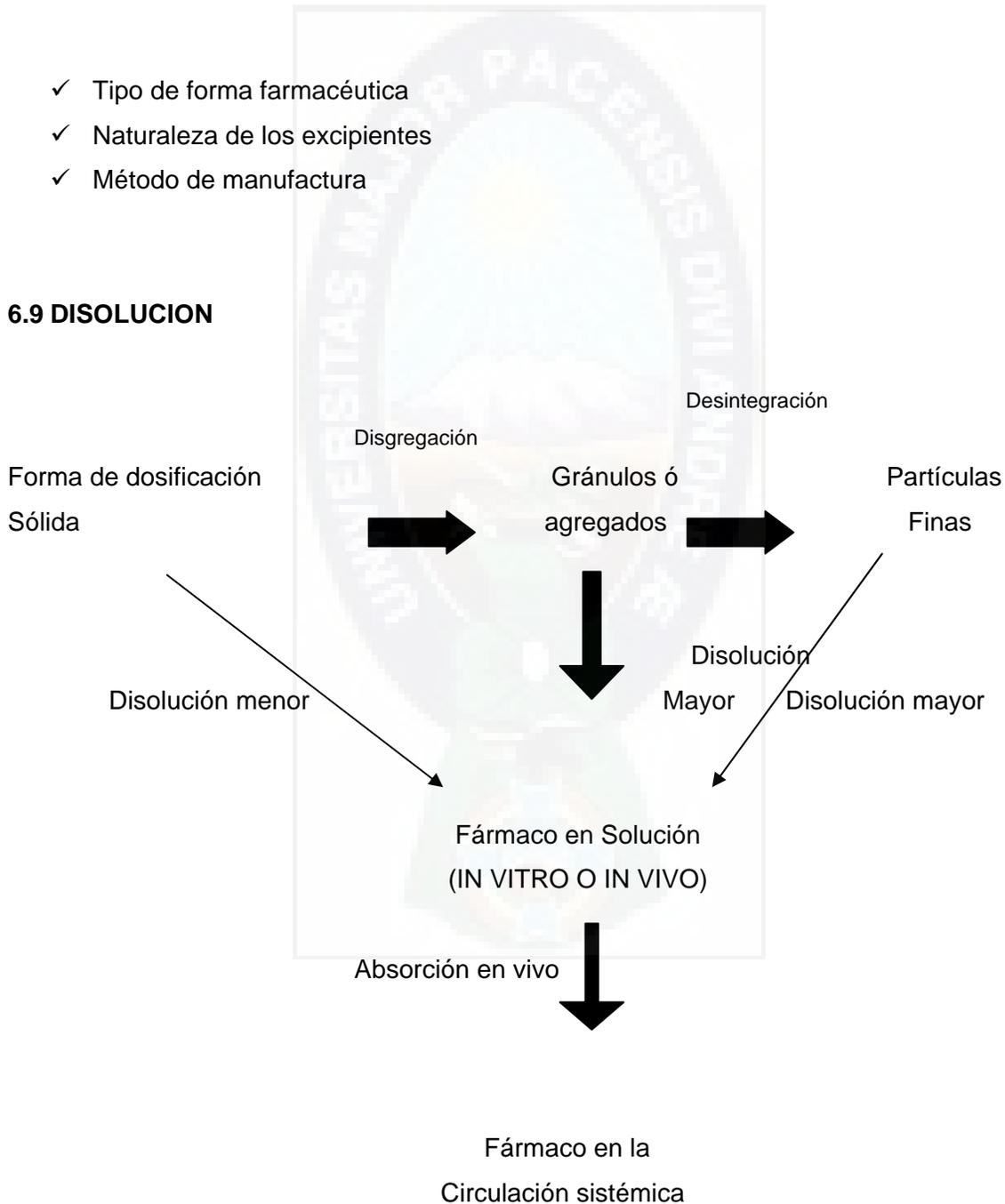
La velocidad de vaciado gástrico reviste gran importancia en los fármacos que deben ser absorbidos en algún sitio específico del tracto gastrointestinal. En el caso de aquellos fármacos que se absorben a través del epitelio se ven favorecidos por el tiempo de permanencia en el estomago. En contraste los fármacos que se absorben mejor en el intestino se encontraran en situación desfavorable por retardo en el paso hacia este. De especial importancia es este factor en la biodisponibilidad de fármacos protegidos de un recubrimiento entérico, el cual debe disolverse en condiciones fisiológicas del intestino. El ritmo de vaciado estomacal puede ser alterado por numerosos factores tanto de orden fisiológico como externos: nerviosismo, hiperacidez, acción con otros fármacos, alimentación, etc. (9)

c. Factores de orden tecnológico

Son mas importantes que los factores fisiológicos, por ser previsible y rectificables son los factores de orden tecnológico y de formulación, los cuales pueden afectar profundamente la biodisponibilidad biológica de los fármacos de una forma farmacéutica. Entre estos podemos considerar los siguientes (9)

- ✓ Tipo de forma farmacéutica
- ✓ Naturaleza de los excipientes
- ✓ Método de manufactura

6.9 DISOLUCION



La disolución es el proceso en el que una sustancia química o fármaco se disuelven en un disolvente en medios biológicos la disolución se realiza siempre en medio acuoso y suele ser un paso previo a la absorción sistémica (algunas sustancias muy lipídicas se pueden absorber por procesos de pinocitosis sin disolución previa). En principios activos con baja hidrosolubilidad la velocidad de disolución es el factor limitante de la absorción. (9)

La velocidad de disolución esta condicionada por una serie de parámetros relacionados mediante la ecuación de Noyes-Whitney:

$$dc/dt = KA (C_s - c)$$

Donde:

dc/dt = velocidad de disolución

K = constante de velocidad que describe su difusión al medio

A = superficie del sólido a disolver

C_s = concentración a saturación en el medio líquido que rodea al sólido

C = concentración en el disolvente

La disolución esta condicionada por distintos factores Físicoquímicos y de formulación que pueden modificar la cantidad disuelta y la velocidad de disolución y por ello la biodisponibilidad. (8)

6.9.1 Características fisicoquímicas implicadas en la disolución

a. Tamaño de la partícula

Según la ecuación de Noyes Whitney, puede aumentar la velocidad de disolución. Al disminuir el tamaño por ejemplo, al micronizar un principio activo, aumenta la superficie específica y la velocidad de disolución. (8)

b. Coeficiente de solubilidad

Depende de que si la molécula puede ser o no solubilizada, si es una sal y el tipo de sal, si es anhidra o hidratada (generalmente las anhidras son mas solubles) (8)

c. Cristalinidad

Que el principio activo este o no cristalinizado también afecta a la solubilidad y velocidad de disolución. Las formas amorfas son más solubles que las cristalinas.

Otra peculiaridad de las formas cristalinas es que pueden formar polimorfos pueden presentar distintas características de solubilidad y, por tanto distinta biodisponibilidad. (8)

6.9.2. Factores de formulación que influyen en la disolución

Todos los excipientes que se utilizan en la elaboración de un medicamento puede afectar a la solubilidad del principio activo y por lo tanto las características de absorción y de biodisponibilidad. (12)

6.9.3 Prueba de disolución

Estas pruebas de disolución miden la velocidad y cantidad de fármaco que se disuelve, contando con un equipo diseñado especialmente para ese trabajo.

Este tipo de pruebas se ha empleado a lo largo del tiempo como:

- ✓ Componentes esenciales de los controles de calidad de los productos terminados asegurando la consistencia lote a lote
- ✓ En el diseño de nuevos medicamentos para encontrar las formulaciones con mejor desempeño
- ✓ En situaciones donde sea necesario detectar la influencia de parámetros de manufactura criterio que haya sido necesario modificar así como el efecto del endurecimiento, el efecto de mezcla, el procedimiento de granulación, parámetros de recubrimiento, tipos de excipientes y en estudios comparativos de diferentes formulaciones.
- ✓ En correlación de estudios in vitro/in vivo

- ✓ Posiblemente como alternativa a ensayos in vivo bajo condiciones estrictamente específicas.(13)

Actualmente, los métodos analíticos para determinar el porcentaje de disolución y la uniformidad e contenido son por lo general la espectrofotometría UV, y el HPLC, no obstante se prefiere la determinación espectrofotometría debido a la economía y rapidez.

Entre los problemas asociados con los medicamentos en el rango UV están las causadas por interferencias y superposiciones de los excipientes (colorantes y materiales de recubrimiento).

Existen varios factores a tener en cuenta cuando se realiza este tipo de ensayos. (12)

- a. El tamaño y forma de los vasos de un equipo de disolución, debe ser estandarizado y seguir las normas de la farmacopea vigente, puesto que este factor puede afectar la velocidad y extensión de la disolución. Para algunos fármacos es probable que se necesite vasos de otra capacidad dependiendo de su solubilidad.
- b. La agitación y la clase de agitador también son variables críticas, cada fármaco tiene sus especificaciones en la USP, Se recomienda una intensidad de agitación lenta, para aumentar la discriminación.
- c. Las velocidades mas comunes son 100 rpm en el método de la canastilla y 50 rpm en el método de las paletas
- d. La temperatura de trabajo también debe ser controlada, este estudio se realiza a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$, temperatura normal del organismo.
- e. El medio de disolución en la prueba de disolución es recomendable que no sea saturado por el fármaco a disolver y para que esto no exceda es necesario conocer la solubilidad del fármaco y su cantidad en la forma farmacéutica. Se utilizan medios como: jugo gástrico intestinal simulado, ácido clorhídrico 0.1 N, buffer de fosfatos y agua. El medio de disolución esta escrito

en cada monografía dependiendo de las características fisicoquímicas del fármaco, del sitio en que se absorbe y de los objetivo de estudio de disolución

6.9.4 Métodos de disolución in Vitro

Los métodos están descritos en las monografías de las farmacopeas, los métodos de disolución para tabletas y capsular son:

- ✓ Método de la canastilla o aparato 1
- ✓ Método de las paletas o aparato 2

6.9.5 Criterios de aceptación

La cantidad de fármaco disuelta en un periodo de tiempo denominada Q, se expresa en porcentaje del contenido etiquetado y su valor ideal es especificado por la USP para cada producto. (10)

Cuadro N° 6.1
Criterios de aceptación en una prueba de disolución
Para Comprimidos de Liberación Retardada
Etapas Acida

Nivel	Cantidad Probada	Criterios
A1	6	Ningún valor individual excede el 10% disuelto
A2	6	El promedio de las 12 unidades (A1 + A2) no es mas del 10 %disuelto y ninguna unidad individual es mayor del 25 % disuelto.
A3	12	El promedio de 24 unidades (A1 + A2 + A3) no es mas del 10 % disuelto y ninguna unidad individual es mayor del 25 % disuelto.

Cuadro N° 6.1.2
Criterios de aceptación en una prueba de disolución
Para Comprimidos de Liberación Retardada
Etapas Amortiguadora

Nivel	Cantidad Probada	Criterios
A1	6	Cada unidad es menor de $Q + 5\%$.
A2	6	El promedio de las 12 unidades (A1 + A2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$.
A3	12	El promedio de 24 unidades (A1 + A2 + A3) es igual o mayor que Q no mas de 2 unidades es menor que $Q - 15\%$ y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$.

Farmacopea USP 29 Oficial a Partir de 1° de Abril de 2006

7. ESTRATEGIA METODOLOGICA

7.1 VALIDACION DEL METODO ANALITICO

a. Validación

La validación de un método analítico es un proceso que establece mediante estudios de laboratorio que características de desempeño cumple los requisitos para aplicaciones analíticas.

b. Características típicas

- ✓ Exactitud.- Es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante un método y un valor verdadero.

- ✓ Precisión.- Es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el método repetidamente a múltiples muestreos.
- ✓ Especificidad.- La capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.
- ✓ Linealidad.- De un método analítico es su capacidad para obtener resultados de la prueba que sean proporcionales ya sea directamente o por medio de una transformación.(3)

7.2 METODOLOGIA ANALITICA.-

- ✓ Cuantificación de principio activo por espectrofotometría UV
- ✓ Prueba de disolución

8. MATERIAL REQUERIDO.-

8.1. EQUIPOS.-

- ✓ Espectrofotómetro UV/VISHJACH DR/4000MODELO 48000 Y 48100
- ✓ Disolutor Pharma test Type PT-DT7 (certificado por ISSO 9001 el 2002)
- ✓ Balanza analítica Sartorius Handy H110 Sensibilidad 0.1mg
- ✓ Baño Maria Vicking S.R,L, Modelo MASSON
- ✓ Agitador magnético Allied Fisher Scientific Modelo 310 T
- ✓ PH metro Modelo 410 A (ORION)

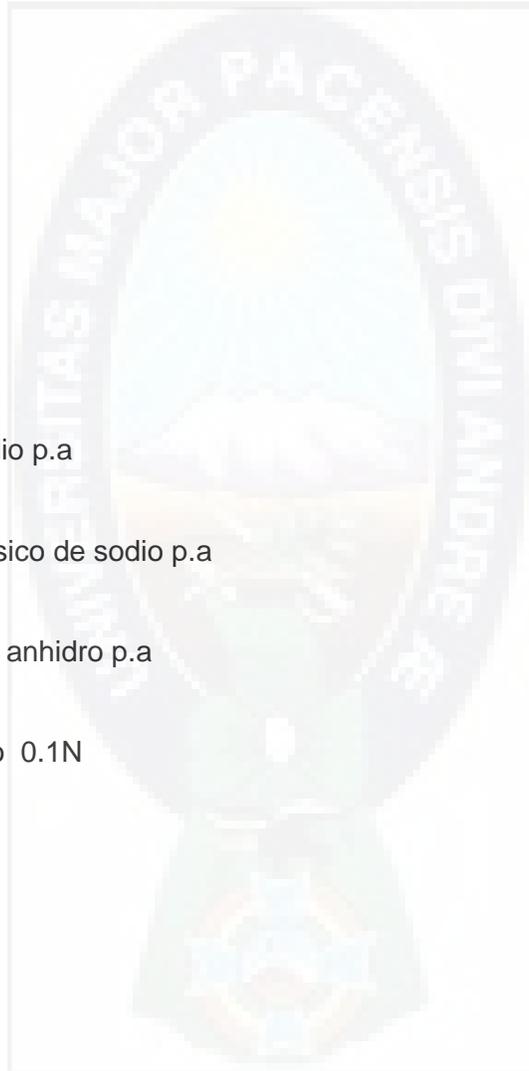
8.2 MATERIAL DE VIDRIO.-

- ✓ Bureta 50 ml

- ✓ Matraz Erlenmeyer de 50,100 y 200ml
- ✓ Vaso de precipitado 50 y 100 ml
- ✓ Matraz aforado 10, 20, 50 y 1000 ml
- ✓ Varilla de vidrio
- ✓ Vidrio de reloj

8.3. REACTIVOS.-

- ✓ Metanol p.a.
- ✓ Agua destilada
- ✓ Hidróxido de sodio p.a
- ✓ Fosfato monobásico de sodio p.a
- ✓ Fosfato de sodio anhidro p.a
- ✓ Ácido Clorhídrico 0.1N



8.4 MUESTRAS

Comprimidos de Naproxeno Sódico de 550 mg

Laboratorio	REG. Sanitario	Nº de LOTE	Fecha de Vencimiento	Distribuido por	País de Producción
1.-Genérico	28594/2003	6060 989600 011154 012846	Septiembre/09 Noviembre/07 Diciembre/09	ORSUD LTDA	Perú
2.-Mintlab	1837/2004	5L003 5I004 6L008	Diciembre/07 Noviembre/08 Agosto/09	SAE S.A	Chile
3.-Lab.Chile	17920/2003	050079424 05091196 05008176	Julio/08 Febrero/08 Marzo/08	Especialidades Farmacéuticas	Chile

9. METODOS GENERALES DE CONTROL DE CALIDAD

9.1. Selección de los tres productos de comprimidos de naproxeno sódico de 550 mg

Para la realización de este estudio los del mercado fueron escogidos sobre la base de los siguientes criterios.

- El principio activo se encuentra como naproxeno sódico
- La forma farmacéutica y la dosificación es de comprimidos de 550 mg. con recubierta

9.2. Protocolo de control de calidad

Descripción de las pruebas

Las muestras de los productos a evaluar serán almacenadas en condiciones de humedad de 70 a 80% y la temperatura entre 15 y 20 °C y protegidas de la luz, para su conservación según normas especificadas en la USP 29.

Las pruebas de control de calidad en este estudio corresponde a las oficiales de la USP última edición

a. Estandarización y Validación del método de Cuantificación

1. Especificidad

- Determinación del espectro de absorción molar
- Efecto de auxiliares de formulación
- Efecto de los comprimidos en tres productos

2. Linealidad

- Linealidad del sistema
- Linealidad para tres productos

3. Exactitud

- Determinación del espectro de absorción
- Efecto de los auxiliares de formulación

4. Precisión

- Repetibilidad
- Repetibilidad del sistema
- Precisión intermedia del sistema

a. Verificación de la rotulación

Según el manual de normas técnicas de calidad.

b. Características organolépticas.

Observaciones directas de la forma, color y olor de los comprimidos.

c. Determinación de la Humedad

Por el método de la termo balanza según las especificaciones de la USP 26

d. Cuantificación del Principio Activo

Según método validado por espectrofotometría UV

e. Variación de Peso

Los ensayos de peso promedio se realizan conforme a lo indicado en la USP 26, pesando individualmente en una balanza analítica. La variación de peso no debe ser mayor al 5%.

f. Uniformidad de Contenido

Pesar exactamente diez comprimidos, triturarlos, disolverlos con solución fosfato y llevar a diferentes concentraciones teniendo una concentración central de 60 microgramos por mililitro, se deberá también tener un estándar (sustancia patrón) p.a. a la misma concentración, por cálculo hallar la cantidad de principio activo, realizar la lectura aproximadamente de 332nm

Se debe hallar dentro del intervalo de 90% y 110% de peso promedio.

g. Pruebas de Disolución

Según monografía para comprimidos de liberación retardada de naproxeno de la USP29

ETAPA ACIDA

Medio: Ácido Clorhídrico 0.1N 1000ml

Aparato: 2 : 50 rpm

Tiempo. 2 horas

ETAPA AMORTIGUADORA

Medio: Solución Amortiguadora de fosfato 0.1 M

Aparato: 2 : 50 rpm

Tiempo: 45 minutos.

Determinar la cantidad disuelta de Naproxeno Sódico en comprimidos de 550 mg por espectrofotometría UV a la longitud de onda de 332nm de porciones filtradas y soluciones diluidas apropiadamente con solución amortiguadora a una concentración de 60 microgramos por mililitro.

Tolerancias: Q no es menos que el 80 %

10. DISCUSION Y RESULTADOS

10.1 Validación del Método Analítico

Según la farmacopea USP29 la longitud de onda esta aproximadamente entre los 332 ni para el aproximado pero esa longitud de onda puede variar, debido a la altura que presenta la ciudad de La Paz, por lo mismo se realizo un barrido para obtener con mayor exactitud la longitud de onda necesaria.

Se realizo el barrido entre las siguientes longitudes de 300 – 340 ni, se prosigió a graficar las mismas se encuentran en el anexo 1.

10.1.1 Especificidad

10.1.2 Determinación del Espectro de absorción

El barrido espectrofotométrico del patrón de aproximado sódico en concentración de (0.06 mg/ml).teniendo en cuenta que la pureza del patrón es del 99 % presenta a 330 ni la máxima absorbencia 438: Todos los productos presentan una máxima absorbencia a 330 nm como se muestra en la tabla en el 10.1

Tabla 10.1
Determinación de la especificidad por espectrofotometría
Máxima absorbancia a 330 nm

Producto	Concentración mg/ml	Longitud de Onda	Máxima Absorbancia
Sustancia Patrón	0.06	330	0.438
A	0.06	330	0.408
B	0.06	330	0.370
C	0.06	330	0.366

Los resultados muestran que los auxiliares de formulación no intervienen en la absorbancia del principio activo de los comprimidos, frente a la sustancia patrón ya que todos presentan sus máximas absorbancias a 330 nm.

10.1.3 Efecto de los Auxiliares de formulación

Los comprimidos presentaban una cubierta de color azul, donde cuidadosamente se retiró la corteza, para evitar que el colorante pueda intervenir, por otro lado se puede comprobar que en la tabla 10.1 que los auxiliares de formulación no intervienen en las lecturas realizadas por el espectro de absorción UV.

10.2 Linealidad

10.2.1 Linealidad del sistema

Se realizó una curva de calibración con siete concentraciones por triplicado, con la sustancia patrón (estándar). Los parámetros de validación se cumplen como se observa en la tabla 10.2

Datos primarios de Linealidad ver Anexo 2.

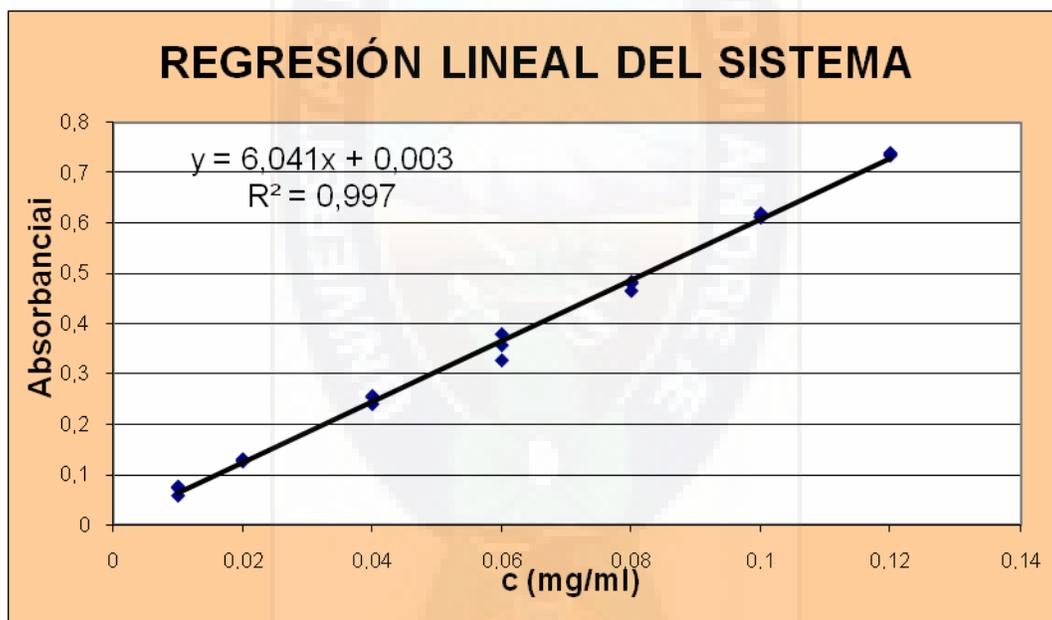
Tabla 10.2
Linealidad del Sistema

Parámetros	Resultados	Observación
Ecuación del sistema	$Y = 6.9146 + 0.02134$	
Coefficiente de correlación	0.9975	
Test de b	T exp= 62.065591 T tabla = 2.16037	Se rechaza Ho
LC de b al 95 %	Superior = 7.155 Inferior = 6.674	
Test de a	T exp = 0.77281	Se rechaza Ho
LC de a al 95%	Superior = 0.081 Inferior = 0.038	
Test de r	T= 62.06 T tabla = 2016	Se rechaza Ho buena correlación
Factor respuesta	Limite superior = 2.2400 Limite inferior = 1.9688 CV = 14.157	

Tabla 10.2.1
ANOVA del sistema

FV	gl	Sde C	CM	Fex	F tabla	Observaciones
Regresión	1	1.44666	1.44666	3852.178	4.381	Hay correlacion 0.05
Error	19	0.00713	0.00037			

Figura 10.2 Curva de Calibración del Sistema



10.2.2. Linealidad del producto A

El producto A (naproxeno sódico de 550 mg L.CH) cumple todos los parámetros que garantiza la linealidad del método, como se demuestra en las tablas

Los que se ratifica en el grafico de la curva de calibración (ver figura)

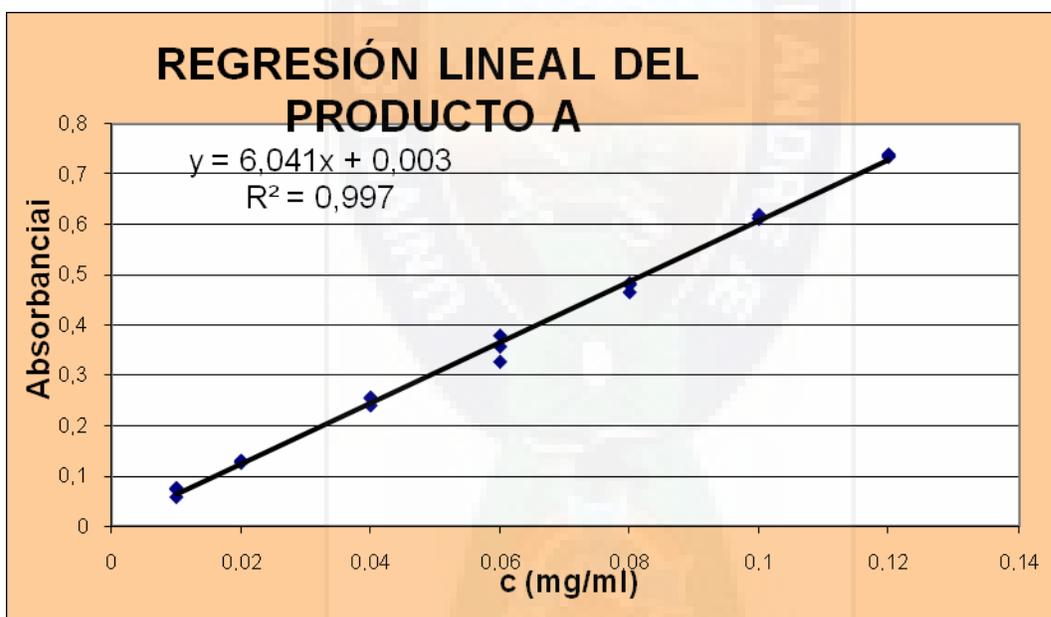
Tabla 10.2.2
Linealidad del producto A

Parámetros	Resultados	Observaciones
Ecuación de sistema	$Y=6.84556+0.0072$	
Coefficiente de correlación	0.9992	
Test de b	Text=116.2892 Tabla =2.16034	Se rechaza Ho
LC de b al 95%	Superior =6.973 Inferior =6.718	
Test de a	T exp= 0.49684 T tabla 2.16037	Se acepta Ho
LC de a al 95%	Superior =0.039 Inferior =0.024	
Test de r	T exp = 116.2892 T tabla = 2.16037	Se rechaza Ho buena correlación
Factor de respuesta	Limite superior =2.13493 Limite inferior =1.80057 CV =18.6642	

Tabla 10.2.3
ANOVA del producto A

FV	gl	Sde C	CM	Fex	F tabla	Observaciones
Regresión	1	1.4179	1.4179	3523.128	4.381	Regresión estadísticamente regresiva
Error	19	0.00199	0.000104			

Figura 10.3 Curva de Calibración del Producto A



10.2.3 Linealidad del producto B

El producto B (naproxeno sódico de 550 mg Mintlab) cumple todos los parámetros que garantizan la linealidad de I método, demostrando en las tablas 10.2.4y10.2.5 y en la grafica de la curva de calibración (ver figura 10.2.4)

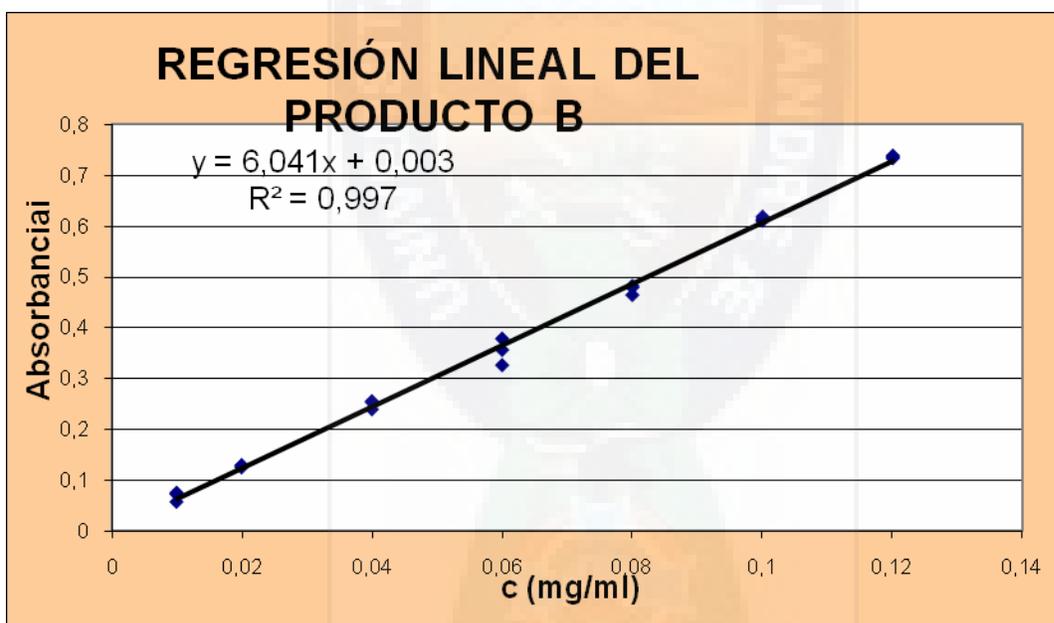
Tabla 10.2.4
Linealidad el producto B

Parámetros	Resultados	Observaciones
Educación del sistema	$Y=6.2939 + 0.01851$	
Coeficiente de correlación	0.9978	
Test de b	T exp = 66.0413 T tabla = 2.16037	Se rechaza Ho
LC de b al 95%	Superior =6.5 Inferior =6.08	
Test de a	T exp = 0.78394 T tabla = 2.12037	Se rechaza Ho
LC de a al 95%	Superior 0.070 Inferior =0.033	
Test de r	T exp = 6604 T tabla = 2.160	Se rechaza Ho hay buena correlación
Factor de respuesta	Limite superior = 2.0314 Limite inferior = 1.7554 CV = 16.008	

Tabla 10.2.5
ANOVA del producto B

FV	gl	Sde C	CM	Fex	F tabla	Observaciones
Regresión	1	1.19858	1.19858	4361.455	4.381	Hay correlación 0.05
Error	19	0.0052	0.00027			

Figura 10.4 Curva de Calibración del Producto B



10.2.4 Linealidad del producto C

El producto C (naproxeno sódico de 550 mg Lab. Genérico Peruano) cumple todos los parámetros que garantizan la linealidad del método, demostrados en las Tablas 10.2.6 10.2.7, y en la grafica de la curva de calibración (ver figura 10.2.6)

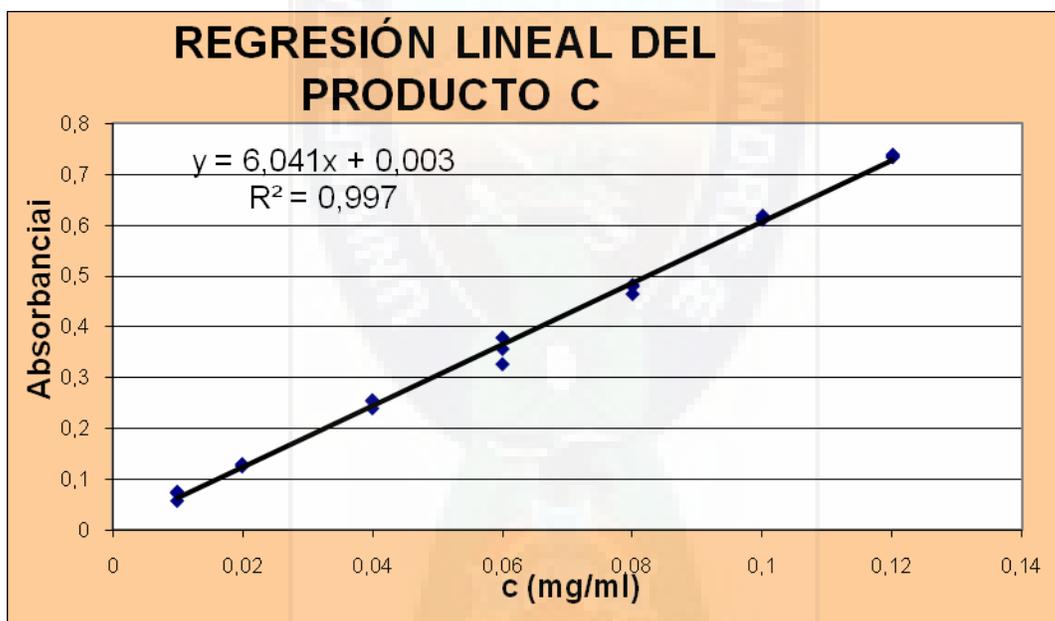
Tabla 10.2.6
Linealidad del Producto C

Parámetros	Resultados	Observaciones
Ecuación de sistema	$Y=6.0417+0.0033$	
Coeficiente de correlación	0.9985	
Test de b	Text=80.96604 Tabla =2.16037	Se rechaza Ho
LC de b al 95%	Superior =6.203 Inferior =5.881	
Test de a	T exp= 0.61806 T tabla 2.16037	Se acepta Ho
LC de a al 95%	Superior =0.043 Inferior =0.037	
Test de r	T exp = 80.96604 T tabla = 2.16037	Se rechaza Ho buena correlación
Factor de respuesta	Limite superior =1.8722 Limite inferior =1.5864 CV =18.151	

Tabla 10.2.7
ANOVA del Producto C

FV	gl	Sde C	CM	Fex	F tabla	Observaciones
Regresión	1	1.1044	1.1044	6555.500	4.381	Regresión estadísticamente representativa
Error	19	0.0032	0.00016			

Figura 10.5 Curva de Calibración del Producto C



10.3 Exactitud

Para determinar la exactitud se compara la pendiente de la curva de calibración del sistema contra las curvas de los productos A, B, C. Los valores se presentan en la tabla 10.3.

Tabla 10.3
Exactitud de los métodos de los Productos A,B,C.

<u>Producto</u>	<u>Exactitud</u>
A	99%
B	91.02
C	87.38%

10.4 Precision

Sobre la base de los datos estimados en la curva de calibración del sistema y de los métodos, se determina los coeficientes de variación (ver Anexo 3)

a) Repetibilidad del sistema y de los métodos dentro el día

Tabla 10.4
Repetibilidad dentro del día

Concentración mg/ml	Estándar C.V.	Producto A C.V.	Producto B C.V.	Producto C C.V.
0.04	0.839	1.106	0.569	1.21
0.08	0.464	0.753	1.017	1.604
0.12	0.769	0.662	0.462	0.899

Los resultados de los coeficientes de Variación C.V. se encuentran dentro del rango permitido ya que es el 6%.

b) Repetibilidad del sistema y de los métodos entre días

Tabla 10.4.1
Repetibilidad entre días

Concentración mg/ml	Estándar C.V.	Producto A C.V.	Producto B C.V.	Producto C C.V.
0.04	4.175	1.614	0.567	3.5
0.08	0.658	0.467	0.752	2.029
0.12	0.237	0.719	2.472	0.343

Como se puede observar en los cuadros 10.5.4, 10.5.5 la respetabilidad del día y entre días se comprueba que todos los productos se encuentran dentro de los límites de aceptación C.V. 6%.

10.5 Verificación de la rotulación

10.5.1 Rotulación del producto A

Tabla 11
Rotulación del producto A

Presentación	Caja de 10 comprimidos, sin folleto de información medica	Caja de 10 comprimidos, sin folleto de información medica	Caja de 10 comprimidos, sin folleto de información medica
Nombre del Producto	NAPROXENO		
Formulación del product	Naproxeno sódico de 550 mg.		
Laboratorio fabricante	Laboratorio Chile S.A.		
Procedencia	Chile		
N° de Registro Sanitario	N° II – 17920/2003		
Distribuido por	Laboratorios Chile		
N° de lote	05079425	05079424	05008176
Fecha de Vencimiento	Julio 2008	Julio 2008	Septiembre 2009
Condiciones de almacenamiento	Lugar seco a menos de 25 ° C.	Lugar seco a menos de 25 ° C.	Lugar seco a menos de 25 ° C.
Blister	Cada blister lleva 10 comprimidos con recubierta.	Cada blister lleva 10 comprimidos con recubierta.	Cada blister lleva 10 comprimidos con recubierta.
Rotulo del Blister	N° de lote , fecha de vencimiento y formula declarada	N° de lote , fecha de vencimiento y formula declarada	N° de lote fecha de vencimiento y formula declarada

10.5.2 Rotulación del producto B

Tabla 11.1
Rotulación Producto B

Verificación	Lote A1	Lote A2	Lote A3
Presentación	Caja de 10 comprimidos, con folleto de información medica	Caja de 10 comprimidos, con folleto de información medica	Caja de 10 comprimidos, con folleto de información medica
Nombre del Producto	NAPROXENO SODICO		
Formulación del product	Naproxeno sódico de 550 mg.		
Laboratorio fabricante	MINTLAB Co.S.A.		
Procedencia	Chile		
N° de Registro Sanitario	N° II – 21609/2000		
Distribuido por	Mintlab Co.S.A.		
N° de lote	5L003	5L004	6L008
Fecha de Vencimiento	Diciembre 2007	Diciembre 2007	Agosto 2009
Condiciones de almacenamiento	Lugar seco a menos de 25 ° C.	Lugar seco a menos de 25 ° C.	Lugar seco a menos de 25 ° C.
Blister	Cada blister lleva 5 comprimidos con recubierta.	Cada blister lleva 5 comprimidos con recubierta.	Cada blister lleva 5 comprimidos con recubierta.
Rotulo del Blister	N° de lote fecha de vencimiento formula declarada y vía de administración	N° de lote fecha de vencimiento formula declarada y vía de administración	N° de lote fecha de vencimiento formula declarada y vía de administración

10.5.3 Rotulación del producto C

Tabla 11.2
Rotulación Producto C

Verificación	Lote A1	Lote A2	Lote A3
Presentación	Caja de 1000 comprimidos, con folleto de información medica	Caja de 500 comprimidos, con folleto de información medica	Caja de 500 comprimidos, con folleto de informacion medica
Nombre del Producto	NAPROXENO SODICO		
Formulación del product	Naproxeno sódico de 550 mg.		
Laboratorio fabricante	Laboratorios Naturales y Genericos S.A.C.		
Procedencia	Peru		
N° de Registro Sanitario	N° II – 28594/2003		
Distribuido por	Laboratorios Naturales y Genericos S.A.C.		
N° de lote	6060989600	011154	012846
Fecha de Vencimiento	Septiembre 2009	Diciembre 2009	Noviembre 2007
Condiciones de almacenamiento	Lugar seco a menos de 25 ° C.	Lugar seco a menos de 25 ° C.	Lugar seco a menos de 25 ° C.
Blister	Cada blister lleva 4 comprimidos	Cada blister lleva 4 comprimidos	Cada blister lleva 4 comprimidos
Rotulo del Blister	N° de lote, formula declarada	N° de lote, formula declarada	N° de lote, formula declarada

10.6 Características Organolépticas

En la tabla 10.9 se muestra los resultados de la evaluación organoléptica, los cuales permiten establecer que todos cumplen satisfactoriamente con los requerimientos.

Tabla 12
Evaluación Organoléptica

Producto	Aspecto	Color	Olor	Concepto
A	Comprimido recubierto de color azul libre de partículas extrañas	Triturado presenta un color blanco uniforme	Característico	Cumple
B	Comprimido recubierto de color celeste libre de partículas extrañas	Triturado presenta un color blanco uniforme	Característico	Cumple
C	Comprimido recubierto de color azul ligeramente claro libre de partículas extrañas	Triturado presenta un color blanco uniforme	Característico	Cumple

10.6.1 Determinación de la Humedad

El contenido de la humedad según la farmacopea USP en la monografía corresponde a no ser mayor a 12%

El método aplicado fue el termo balanza.

Tabla 13
Determinación de Humedad

Producto	% de Humedad	Cumplimiento
A1	9.82	Si
A2	9.87	Si
A3	10.01	Si
B1	9.19	Si
B2	9.32	Si
B3	9.18	Si
C1	9.04	Si
C2	9.09	Si
C3	9.06	Si

Como muestra la tabla 13 todos los lotes de los tres productos cumplen con este requerimiento específico en la monografía correspondiente a comprimidos de naproxeno de liberación retardada de la USP 29, que indica como límite de humedad no más de 12%

10.7 Cuantificación de principio activo

Según metodología Validada (método Espectrofotométrico UV a 330 nm)

- Pesar tres unidades de comprimidos de cada uno de los productos 3 veces
- Triturar y pesar el equivalente a 20 mg de principio activo
- Llevar la cantidad de muestra pasada y aforar a 50 ml
- Tomar una alícuota de 1.5 ml y aforar a 10 ml.
- Concentración final 0.06 mg/ml
- Leer a 330 nm de longitud de onda cada uno de los productos incluyendo el estándar

- Realizar las lecturas por triplicado de cada una de las muestras
- Hallar la cantidad de principio activo del comprimido

Tabla 14
Quantificación del Principio Activo
Muestras: Naproxeno sódico de 550 mg
Método. Disolución

Muestra	Peso tablet (g)	Cantidad de p.a. declarado (g)	Cantidad de muestra pesada	(C) g/ml	A M	Ast	Contenido de naproxeno %	Contenido de naproxeno (g)
A1(a)	0.8235	055g	0.0302	0.06	0.396	0.390	101.538	0.558
A2(B)	0.8322	055g	0.0303	0.06	0.379	0.390	97.182	0.537
A3(C)	0.8327	055g	0.0303	0.06	0.385	0.390	98.718	0.540
X	0.829						99.146	
Ds	0.005						+2.209	
Cv	0.61						2.228	
B1(a)	0.8916	055g	0.0320	0.06	0.396	0.390	101.538	0.558
B2(b)	0.8933	055g	0.0325	0.06	0.388	0.390	99.487	0.547
B3(c)	0.8894	055g	0.0323	0.06	0.376	0.390	96.410	0.530
X	0.891						99.145	
Ds	0.0019						+2.581	
Cv	0.219						2.5	
C1(a)	0.8049	055g	0.0293	0.06	0.358	0.390	91.759	0.505
C2(b)	0.8139	055g	0.0296	0.06	0.363	0.390	93.077	0.512
C3(C)	08111	055g	0.0295	0.06	0.367	0.390	94.102	0.517
X	0.810						92.991	
Ds	0.0046						+1.156	
Cv	0.56						1.243	

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 14 se demuestra los resultados de la cuantificación del principio activo en los diferentes lotes y productos, como se puede apreciar todos cumplen los requerimientos de la monografía correspondiente a la USP 29 donde los límites son no menores al 85% y no mayor al 115% de la cantidad de naproxeno por comprimido, el coeficiente de variación está dentro de lo permitido que es como máximo 6

Para datos primarios ver Anexo 4

10.7.1 Uniformidad de contenido

Tabla 14.1
Uniformidad de Contenido Lote A1

Muestra	Peso tableta (g)	Cantidad de p.a. declarado (g)	Cantidad muestra pesada (g)	A.M.	Ast.	Cantidad de p.a.%	Cantidad de p.a.(g)
1	0.8235	0.55g	0.0302	0.396	0.390	101.538	0.558
2	0.8275	0.55g	0.0309	0.382	0.390	97.949	0.539
3	0.8299	0.55g	0.0302	0.383	0.390	98.205	0.540
4	0.8322	0.55g	0.0303	0.379	0.390	97.182	0.534
5	0.8305	0.55g	0.0302	0.391	0.390	100.54	0.551
6	0.8250	0.55g	0.0300	0.396	0.390	101.54	0.558
7	0.8309	0.55g	0.0320	0.380	0.390	99.487	0.547
8	0.8281	0.55g	0.0301	0.375	0.390	96.153	0.529
9	0.83270	0.55g	0.0303	0.385	0.390	98.718	0.543
10	0.8379	0.55g	0.0305	0.390	0.390	100	0.55
x	0.8298					99.102	
Ds	0.0041					+1.789	
Cv	0.496					1.80	

Elaboración: Propia

La validación de peso según la farmacopea es + 5 % y los resultados se encuentran dentro de los límites permitidos.

Tabla 14.1.2
Uniformidad de Contenido Lote A2

Muestra	Peso tableta (g)	Cantidad de p.a. declarado (g)	Cantidad muestra pesada (g)	A.M.	Ast.	Cantidad de p.a. %	Cantidad de p.a.(g)
1	0.8327	0.55g	0.0303	0.385	0.390	96.153	0.558
2	0.8305	0.55g	0.0302	0.391	0.390	100.25	0.551
3	0.8235	0.55g	0.0302	0.396	0.390	101.538	0.58
4	0.8322	0.55g	0.0303	0.379	0.390	97.182	0.534
5	0.8250	0.55g	0.0300	0.396	0.390	101.54	0.558
6	0.8276	0.55g	0.0309	0.382	0.390	97.949	0.539
7	0.8297	0.55g	0.0302	0.391	0.390	100	0.55
8	0.8299	0.55g	0.0302	0.383	0.390	98.205	0.540
9	0.8281	0.55g	0.0301	0.375	0.390	99.487	0.547
10	0.8309	0.55g	0.0320	0.380	0.390	99.	0.540
x	0.829					99.1804	0.5464
Ds	0.003					1.7877	0.0845
Cv	0.360					1.8	1.55

Elaboración: Propia

La uniformidad de contenido para el lote A2 se encuentra dentro de los límites de aceptación según farmacopea $\pm 10\%$ y $\pm 5\%$ respectivamente.

Tabla 14.1.3
Uniformidad de Contenido Lote A3

Muestra	Peso tableta (g)	Cantidad de p.a. declarado (g)	Cantidad muestra pesada (g)	A.M.	Ast.	Cantidad de p.a. %	Cantidad de p.a.(g)
1	0.8379	0.55g	0.0305	0.390	0.390	100	0.550
2	0.8281	0.55g	0.0301	0.375	0.390	98.72	0.543
3	0.8305	0.55g	0.0302	0.391	0.390	100.25	0.551
4	0.8275	0.55g	0.0309	0.382	0.390	97.95	0.539
5	0.8299	0.55g	0.0302	0.383	0.390	98.205	0.540
6	0.8215	0.55g	0.0301	0.395	0.390	101.29	0.557
7	0.8310	0.55g	0.0302	0.385	0.390	97.042	0.535
8	0.8372	0.55g	0.0305	0.387	0.390	99.025	0.545
9	0.8220	0.55g	0.0302	0.395	0.390	101.359	0.557
10	0.8250	0.55g	0.030	0.396	0.390	101.54	0.557
x	0.829						0.546
Ds	0.0055						0.00745
Cv	0.66						1.36

Elaboración. Propia

En la tabla 14.1.3 se demuestran que el producto A se encuentra dentro los parámetros establecidos de aceptación para uniformidad de contenido ya que la farmacopea tiene como límites $\pm 10\%$ y en los tres lotes del producto A, sobre la variación de peso se encuentran dentro de los límites ya que la farmacopea indica $\pm 5\%$.

Tabla 14.2
Uniformidad de Contenido Lote B1

Muestra	Peso tableta (g)	Cantidad de p.a. declarado (g)	Cantidad muestra pesada (g)	A.M.	Ast.	Cantidad de p.a.%	Cantidad de p.a.(g)
1	0.8916	0.55g	0.0324	0.396	0.390	101.538	0.558
2	0.9021	0.55g	0.0328	0.399	0.390	102.308	0.563
3	0.8849	0.55g	0.0322	0.388	0.390	99.487	0.547
4	0.8933	0.55g	0.0325	0.383	0.390	98.205	0.540
5	0.9042	0.55g	0.0329	0.397	0.390	101.795	0.560
6	0.9002	0.55g	0.03327	0.378	0.390	96.923	0.533
7	0.8979	0.55g	0.0326	0.392	0.390	100.56	0.553
8	0.8894	0.55g	0.0323	0.376	0.390	96.410	0.530
9	0.9019	0.55g	0.0328	0.394	0.390	101.02	0.555
10	0.8940	0.55g	0.0325	0.392	0.390	100.51	0.553
x	0.8959		0.0326	0.3895		99.871	
Ds	0.0063		0.00023	0.008		+2.054	
Cv	0.704		0.709	206		2.062	

Elaboracion: Fuente propia

Los resultados de la uniformidad de contenido y variación de peso para el lote B1 se encuentran dentro de los parámetros de aceptación que la farmacopea especifica para uniformidad de contenido $\pm 10\%$ y variación de peso $\pm 5\%$.

Tabla 14.2.1
Uniformidad de Contenido Lote B2

Muestra	Peso tableta (g)	Cantidad de p.a. declarado (g)	Cantidad muestra pesada (g)	A.M.	Ast.	Cantidad de p.a.%	Cantidad de p.a.(g)
1	0.8959	0.55g	0.0326	0.3895	0.390	99.87	0.549
2	0.9002	0.55g	0.0327	0.378	0.390	98.205	0.540
3	0.8916	0.55g	0.0324	0.396	0.390	101.538	0.558
4	0.9042	0.55g	0.0329	0.397	0.390	101.795	0.560
5	0.8933	0.55g	0.0325	0.388	0.390	99.487	0.547
6	0.8979	0.55g	0.0326	0.392	0.390	100.51	0.553
7	0.8894	0.55g	0.0383	0.75	0.390	99.487	0.547
8	0.8932	0.55g	0.0325	0.388	0.390	96.41	0.530
9	0.8940	0.55g	0.0325	0.392	0.390	100.51	0.553
10	0.8946	0.55g	0.0324	0.389	0.390	99.63	0.548
x	0.8954					99.742	0.5485
Ds	0.0043					1.5724	0.0087
Cv	0.484					1.576	1.586

Elaboracion: Fuente propia

Los resultados sobre la uniformidad de contenido y variación de peso para el lote B2 están dentro de los límites de aceptación según la farmacopea.

Tabla 14.2.2
Uniformidad de Contenido Lote B3

Muestra	Peso tableta (g)	Cantidad de p.a. declarado (g)	Cantidad muestra pesada (g)	A.M.	Ast.	Cantidad de p.a.%	Cantidad de p.a.(g)
1	0.8901	0.55g	0.0319	0.395	0.390	101.538	0.558
2	0.8895	0.55g	0.0323	0.376	0.390	96.41	0.530
3	0.8900	0.55g	0.0323	0.377	0.390	96.47	0.530
4	0.8933	0.55g	0.0325	0.388	0.390	99.5	0.547
5	0.8916	0.55g	0.0320	0.396	0.390	101.54	0.558
6	0.8894	0.55g	0.0383	0.375	0.390	96.40	0.530
7	0.9019	0.55g	0.0328	0.394	0.390	101.02	0.555
8	0.8933	0.55g	0.0325	0.383	0.390	98.205	0.540
9	0.8849	0.55g	0.0322	0.388	0.390	99.487	0.547
10	0.9020	0.55g	0.0328	0.399	0.390	102.300	0.563
x	0.8926			.		99.287	0.5458
Ds	0.0055					2.3100	0.0127
Cv	0.616					2.326	0.30

Fuente: Elaboracion propia

El la tabla 14.2.2 muestran que el lote B3 se encuentra dentro los parámetros establecidos de aceptación para uniformidad de contenido y variación de peso según farmacopea.

Tabla 14.3
Uniformidad de Contenido Lote C1

Muestra	Peso tableta (g)	Cantidad de p.a. declarado (g)	Cantidad muestra pesada (g)	A.M.	Ast.	Cantidad de p.a.%	Cantidad de p.a.(g)
1	0.8049	0.55g	0.0293	0.358	0.390	91.795	0.505
2	0.8156	0.55g	0.0297	0.363	0.390	93.077	0.512
3	0.8081	0.55g	0.0294	0.358	0.390	91.795	0.505
4	0.8139	0.55g	0.0296	0.363	0.390	93.077	0.512
5	0.8050	0.55g	0.0293	0.373	0.390	95.641	0.526
6	0.8105	0.55g	0.0295	0.352	0.390	90.256	0.496
7	0.8169	0.55g	0.0297	0.58	0.390	91.795	0.505
8	0.8111	0.55g	0.0295	0.367	0.390	94.102	0.517
9	0.8150	0.55g	0.0296	0.369	0.390	94.102	0.517
10	0.8034	0.55g	0.0992	0.325	0.390	83.333	0.458
x	0.8104		0.0295	.0359		91.897	0.505
Ds	0.0049		0.00017	0.013		+3.376	0.0186
Cv	0.6		0.594	3.722		3.673	3.685

Fuente: Elaboración propia

Los resultados del producto C1 se encuentran dentro de los parámetros establecidos por la farmacopea, para uniformidad de contenido $\pm 10\%$ y para la variación de peso $\pm 5\%$

Tabla 14.3.1
Uniformidad de Contenido Lote C2

Muestra	Peso tableta (g)	Cantidad de p.a. declarado (g)	Cantidad muestra pesada (g)	A.M.	Ast.	Cantidad de p.a.%	Cantidad de p.a.(g)
1	0.7999	0.55g	0.0292	0.356	0.390	91.208	0.502
2	0.8894	0.55g	0.0323	0.376	0.390	96.430	0.530
3	0.8650	0.55g	0.0293	0.373	0.390	95.641	0.526
4	0.8011	0.55g	0.0295	0.377	0.390	94.102	0.517
5	0.8105	0.55g	0.0295	0.367	0.390	94.032	0.519
6	0.8131	0.55g	0.0294	0.362	0.390	92.82	0.511
7	0.8098	0.55g	0.0294	0.362	0.390	92.820	0.511
8	0.8130	0.55g	0.0296	0.368	0.390	94.322	0.519
9	0.8150	0.55g	0.0296	0.367	0.390	94.101	0.517
10	0.8204	0.55g	0.0298	0.336	0.390	93.846	0.516
x	0.8237			.		93.932	0.517
Ds	0.0294					1.4636	0.0078
Cv	3.57					1.558	1.52

Fuente: Elaboracion propia

Los resultados para el lote C2 se encuentra dentro los límites que especifica la farmacopea para uniformidad de contenido y variación de peso.

Tabla 14.3.2
Uniformidad de Contenido Lote C3

Muestra	Peso tableta (g)	Cantidad de p.a. declarado (g)	Cantidad muestra pesada (g)	A.M.	Ast.	Cantidad de p.a.%	Cantidad de p.a.(g)
1	0.8111	0.55g	0.0295	0.367	0.390	84.102	0.517
2	0.8050	0.55g	0.0293	0.373	0.390	95.64	0.526
3	0.8104	0.55g	0.0295	0.358	0.390	83.33	0.458
4	0.8081	0.55g	0.0294	0.358	0.390	91.79	0.505
5	0.8139	0.55g	0.0296	0.363	0.390	93.08	0.5012
6	0.8115	0.55g	0.0295	0.362	0.390	92.83	0.510
7	0.8049	0.55g	0.0293	0.358	0.390	91.79	0.505
8	0.8105	0.55g	0.0295	0.367	0.390	94.03	0.517
9	0.8204	0.55g	0.0298	0.366	0.390	93.85	0.516
10	0.8150	0.55g	0.0296	0.367	0.390	94.11	0.517
x	0.8112			.		92.45	0.508
Ds	0.0046					3.41	0.018
Cv	5.0					3.69	0.69

Fuente: Elaboracion propia

En esta tabla se muestra que el tercer lote del producto C, se encuentra dentro de los parámetros establecidos de aceptación para uniformidad de contenido +- 10% y variación de peso +-5% según la farmacopea.

11. Control de Calidad Biofarmaceutico

Prueba de disolución

Prueba de disolución según farmacopea USP 29.

Tabla 15
Disolución Etapa Acida

Porcentaje de disolución									
Lote	Comp 1%	Comp 2%	Comp 3%	Comp 4%	Comp 5%	Comp 6%	Promedio %	DS	CV
A1	10.23	8.86	8.86	9.54	8.86	8.18	9.09	0.705	7.76
A2	6.82	8.18	8.86	8.86	6.82	7.50	7.84	0.937	10.7
A3	9.54	8.86	10.23	9.54	6.82	8.86	8.975	1.173	11.5
B1	7.91	8.63	7.12	9.35	7.91	8.63	8.258	0.775	9.38
B2	7.12	8.63	7.12	7.12	7.91	7.91	7.635	0.622	8.15
B3	8.63	10.07	9.35	7.91	8.63	7.12	8.612	1.038	12.04
C1	8.09	9.45	8.77	7.42	8.09	6.75	8.09	0.955	11.79
C2	7.42	8.77	6.75	6.75	9.45	8.77	7.985	1.162	12.01
C3	8.09	7.42	6.75	7.42	6.75	8.77	7.286	0.560	7.68

Fuente: Elaboracion propia

Ver Anexo 6

Los datos que se presentan en la tabla de cada producto muestran resultados en los que se observa una ligera variación a lo que indica la farmacopea, esta desviación puede deberse a no sacar los comprimidos en un mismo momento puesto que se lo realiza de manera simultanea, de cualquier manera la concentración hallada de disolución de principio activo no es estadísticamente representativo.

Criterios de Aceptación para la etapa acida según farmacopea es no mas del 10% disuelto.

Tabla 15.1
Disolución Etapa Amortiguadora

Porcentaje de disolución									
Lot e	Comp 1%	Comp 2%	Comp 3%	Comp 4%	Comp 5%	Comp 6%	Promedio %	DS	CV
A1	97.678	101.123	103.692	100	100.23	98.127	100.142	+1.78	2.175
A2	97.38	100.562	100.33	100.56	99.91	99.87	99.75	+1.196	1.20
A3	100	104.19	100.32	100.56	99.91	100.99	100.995	+1.61	1.60
B1	99.89	100.28	100.16	99.16	100.26	99.937	100.073	+0.18	0.181
B2	99.83	99.87	100.22	100.06	100.26	100.28	100.09	0.199	0.199
B3	99.83	99.85	100.07	100.28	100.19	100.27	100.092	+189	0.187
C1	100.22	89.98	94.81	100.47	99.999	99.99	97.579	+4.3	0.44
C2	101.23	100.21	99.81	101.46	100	97.99	100.11	+1.24	1.239
C3	97.99	100.58	100.22	99.96	100.32	99.96	99.84	+0.935	0.94

Fuente: Elaboración Propia
Ver Anexo 7

Los datos que se presenta en la tabla 15.1 de los productos A, B, C, de distinto lote y diferente laboratorio cumplen con todos los requisitos establecidos para el control de calidad biofarmaceutico según la farmacopea en la etapa amortiguadora, la tabla de aceptación en esta atapa indica ninguna unidad es menor que Q +5 siendo el valor de Q no menos del 80 % .

12. CONCLUSION

En este trabajo se demostró que todos los productos de Naproxeno Sódico en comprimidos con recubierta que ingresan a nuestro país se encuentran dentro de las normas de control de calidad químico y biofarmaceutico establecidas para su comercialización.

Realizando un Control de de Calidad de las muestras de Naproxeno Sódico de 550 mg. de procedencia importados a través de la espectrofotometría UV. Demuestran que, aunque la tecnología avanza día a día y la farmacopea 29 sugiere como método de control el HPLC (cromatografía de alta precisión) con este trabajo se demuestra que validando el método de espectrofotometría es realmente confiable para este tipo de estudios.

Los productos denominados A,B,C en este trabajo, de procedencia importados cumplen con las especificaciones de calidad necesarias para obtener el registro sanitario en nuestro país lo cual se comprueba con los resultados obtenidos:

En cuanto a la variación de peso que fue un parámetro que se controla y según especificaciones de la farmacopea 29 tiene un promedio de +/- 5% de todos los resultados obtenidos.

El producto A con CV = 0.505

El producto B con CV = 0.60

El producto C con CV= 3.05

Se encuentra dentro de los parámetros establecidos.

Sobre la Uniformidad de Contenido según la Farmacopea los parámetros son +/- 10% y todos los resultados se encuentran dentro de los límites de aceptación.

Producto A con CV = 1.728

Producto B con CV = 1.98

Producto C con CV = 2.97

Se pudo demostrar que todos los productos importados A,B,C, de Naproxeno Sódico de 550mg en comprimidos recubiertos para la prueba de disolución tanto en la etapa acida y amortiguada se encontraron dentro los límites de aceptación permitidos, puesto que las indicaciones de la farmacopea 29 en la etapa acida indica que: Para 6 comprimidos ningún valor individual excede el 10% disuelto y en la etapa amortiguadora para 6 comprimidos cada unidad no es menor que Q+5% siendo el valor de Q no es menos del 80%.

13. BIBLIOGRAFIA

1.- Internet www.cheminindustry.com

2.-Internet [httpfamilydoctor.org](http://familydoctor.org)

3.-FARMACOPEA USP XXIX

- TOMO II Págs.1655-1656
- TOMO III Pág.2717-3330
- TOMO IV Págs.3468.

4.- GOODMAN Y GILMAN Las Bases de la Farmacología Terapéutica 10ª Edición Volumen Interamericana.

5.-USP DI: Información de Medicamentos Tomo I España (1989) ED. CINSA.

6.-REMGTON Farmacia tomo II 17º Edición (1987) Buenos Aires – Argentina.

7.- ÍNDICE DE MEDICAMENTOS (1995) ISBN968-426-688-X Bárbara F MC Van Editorial El Manual Moderno, S.A. México DF. – Santa Fe Bogota

8.- JOSE LUIS VILA JATO (1990) Volumen I Editorial Síntesis España

9.-EDISON CID CARCAMO (1981) Introducción a la farmacocinética secretaria de los estados Americano, Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico Washintog, D.C.

10,-UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC (2000) United Status Pharmacopeia XXIV. Philadelphia USA.

11.- LEY DEL MEDICAMENTO Ley N°1737 (2002) Ministerio de Salud y Previsión Social Bolivia.

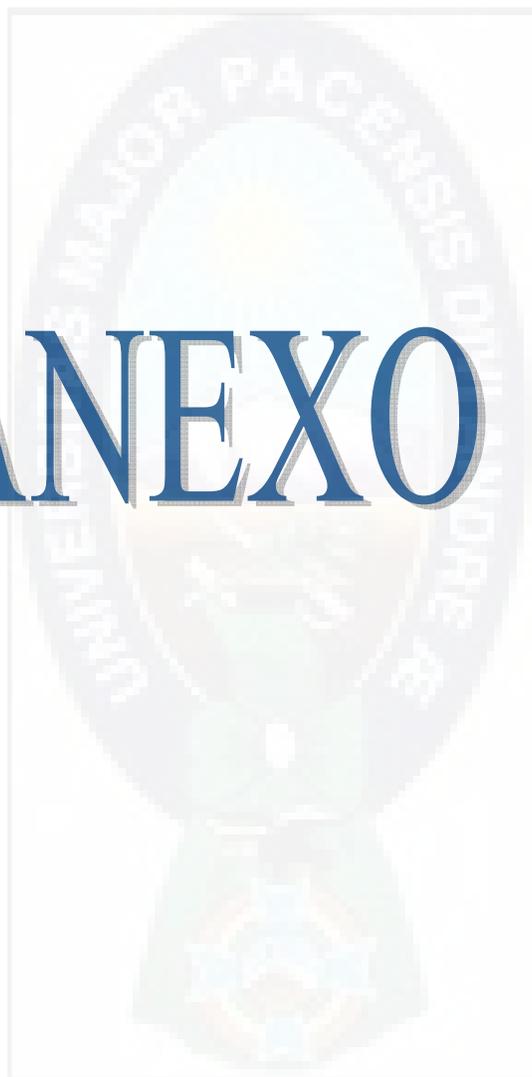
12.-SHARGEL AND YU A.B.(1985) Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics 2^o edición Ed. Appleton – century Crofts Norwalw,Connecticut

13.-PILLAY V. FASSIHI R. (1999) Unconventional dissolution methologies. Journal Pharmaceutical Sciences, 88, (9), 843-851.

14.-PRUEBAS BASICAS PARA SUSTANCIAS FARMACEUTICAS (1986) Organización Mundial de la Salud.

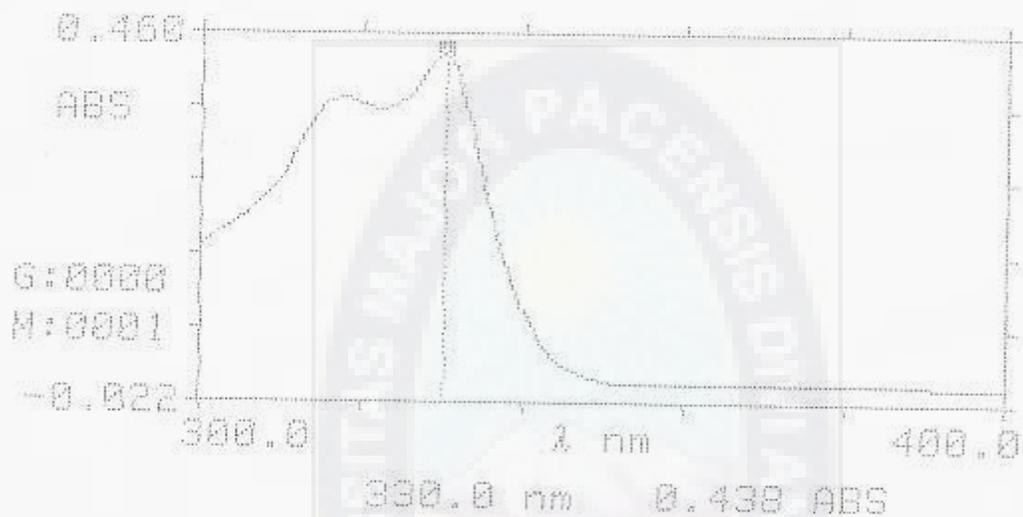


ANEXO 1

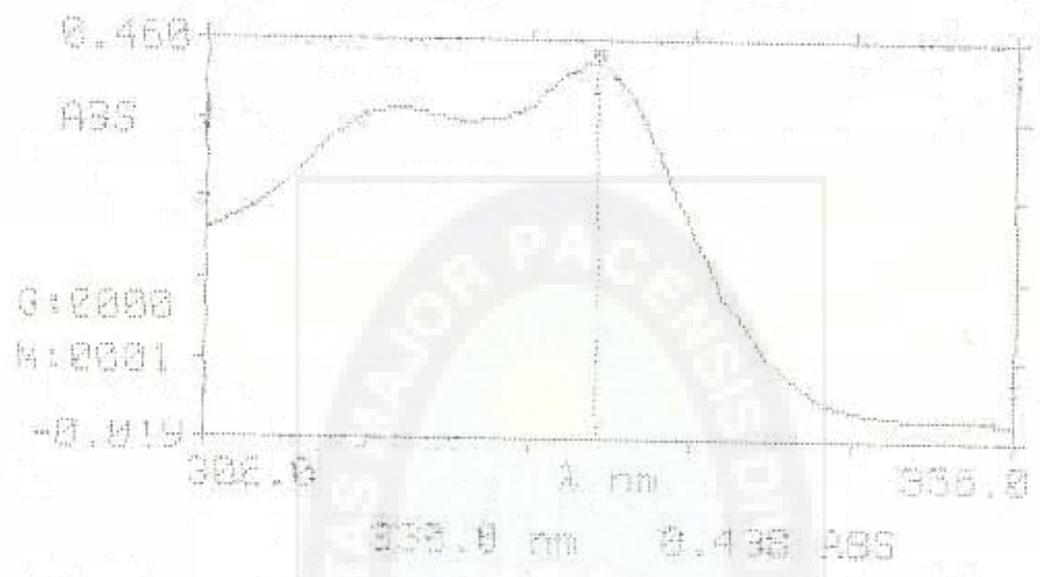


ESTANDAR

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
23-ENE-07 14:20:16 EXPLORACION
300-400 nm Paso 2.0 nm

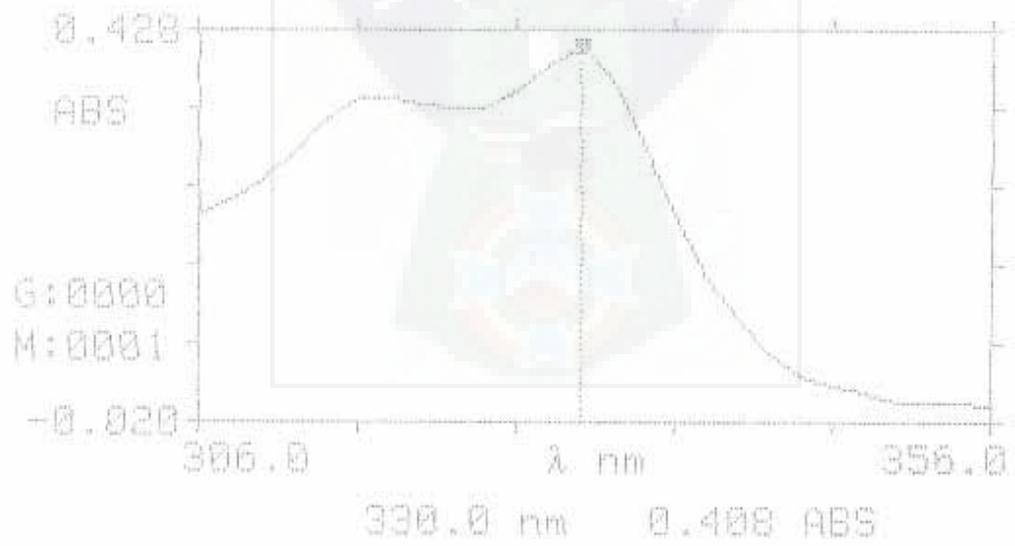


DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
23-ENE-07 14:20:16 EXPLORACION
300-400 nm Paso 2.0 nm

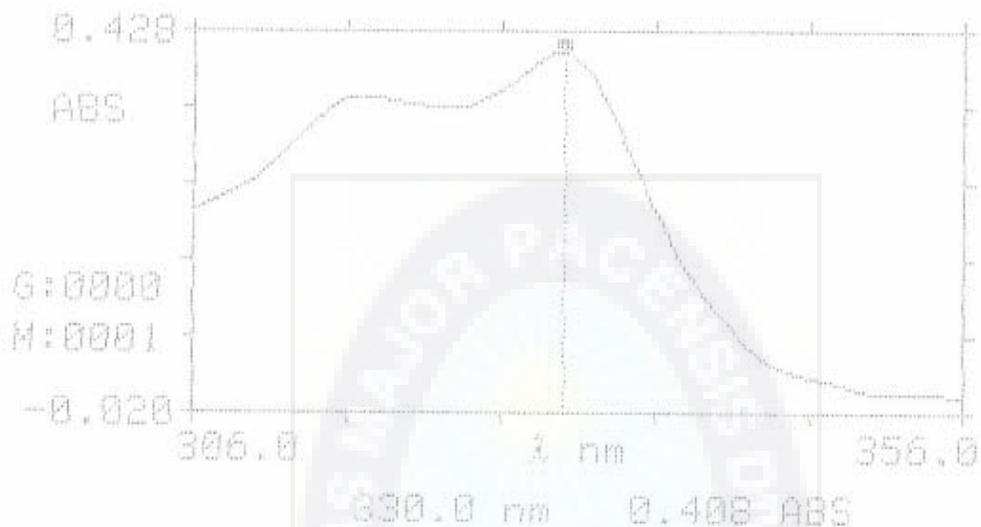


LABORATORIO CHILE

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
15-ENE-07 15:05:21 EXPLORACION
300-400 nm Paso 2.0 nm

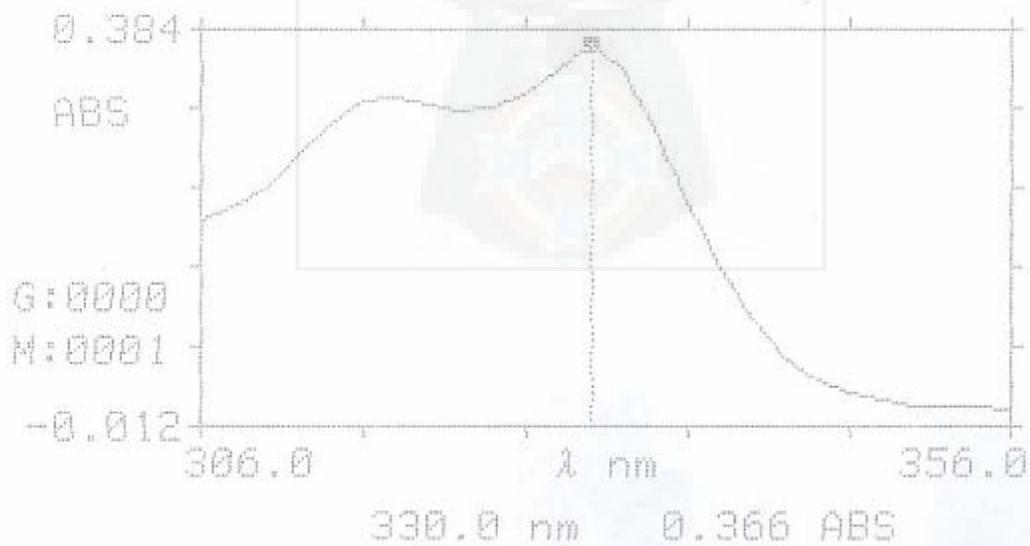


DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
15-ENE-07 15:05:21 EXPLORACION
300-400 nm Paso 2.0 nm

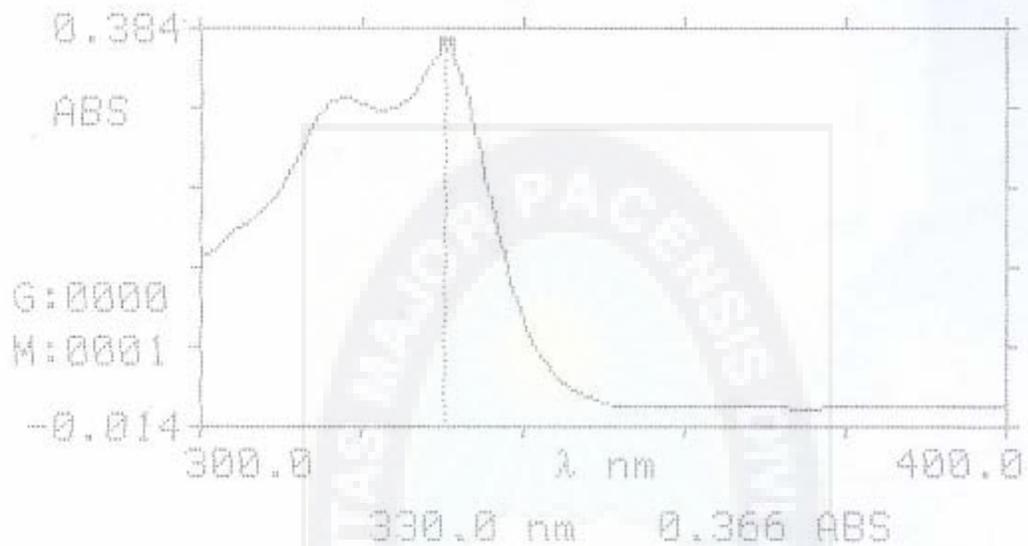


LABORATORIO GENERICO PERUANO

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
16-ENE-07 14:18:14 EXPLORACION
300-400 nm Paso 2.0 nm

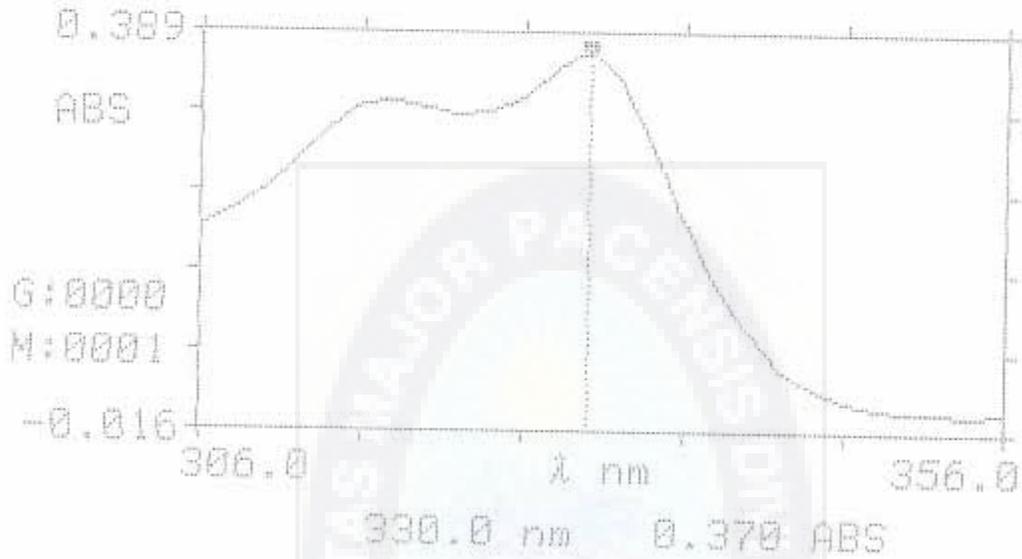


DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
16-ENE-07 14:18:14 EXPLORACION
300-400 nm Paso 2.0 nm

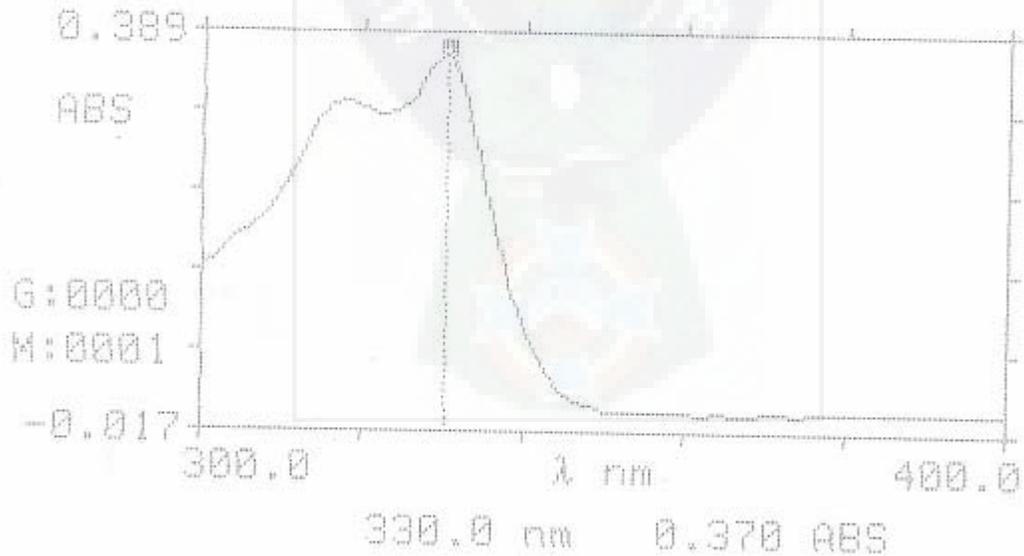


MINTLAB

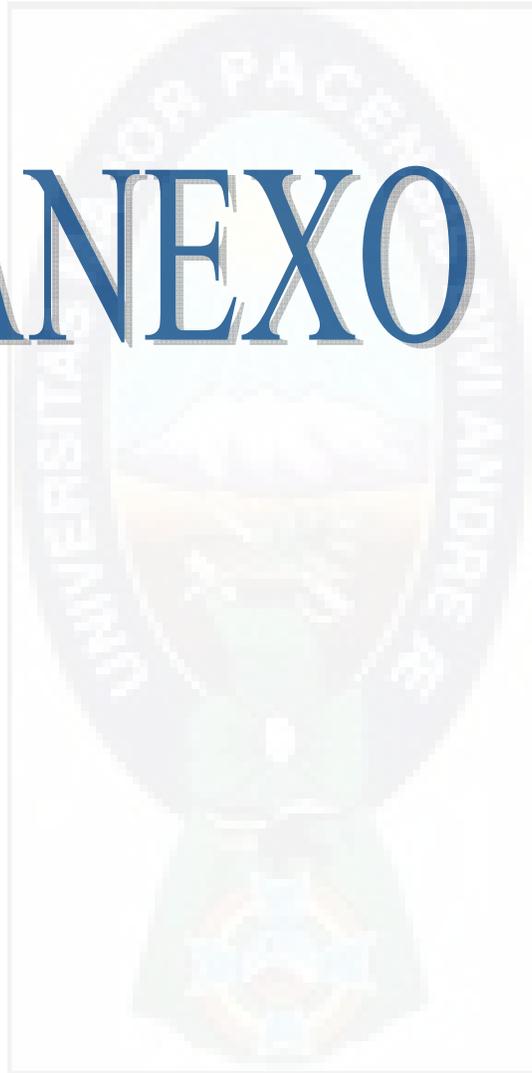
DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
16-ENE-07 14:45:04 EXPLORACION
300-400 nm Paso 2.0 nm



DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
16-ENE-07 14:45:04 EXPLORACION
300-400 nm Paso 2.0 nm



ANEXO 2



LINEALIDAD DEL SISTEMA

x (mg/ml)	y (Abs)
0,01	0,078
0,01	0,107
0,01	0,089
0,02	0,145
0,02	0,175
0,02	0,181
0,04	0,313
0,04	0,288
0,04	0,303
0,06	0,428
0,06	0,446
0,06	0,45
0,08	0,543
0,08	0,548
0,08	0,55
0,1	0,697
0,1	0,699
0,1	0,696
0,12	0,875
0,12	0,878
0,12	0,879

a =	0,021338999
b =	6,914636449
r =	0,997542948
r ² =	0,995091933
∑y =	9,368
∑y ² =	5,632816
∑xy =	0,78468
SCR1 =	0,007135328
∑x =	1,29
∑x ² =	0,1095
n =	21

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN Y COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

H(0) =	No hay correlación entre x e y	H(1) =	Hay correlación entre x e y
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	62,06591
r ² x100 =	99,509 % de los pares de datos se ajustan a la recta de regresión		
Conclusión =		Se rechaza H(0)	

PRUEBA DEL TEST DE HIPÓTESIS PARA LA PENDIENTE (b)

H(0) =	β = 0	H(1) =	β ≠ 0
S ² xy =	0,000375544	Sb =	0,111407955
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	62,06591
Conclusión =		Se rechaza H(0)	
Límites de Confianza =		bmáximo =	7,155
		bmnimo =	6,674

PRUEBA DEL TEST DE HIPÓTESIS PARA LA ORDENADA EN EL ORIGEN (a)

H(O) =	$\alpha = 0$	H(1) =	$\alpha \neq 0$
Sa =	0,027612225		
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	0,77281
Conclusión =		Se acepta H(o)	
Límites de Confianza =		amáximo =	0,081
		amínimo =	0,038

HOMOGENEIDAD DE VARIANCIAS

y	y - a	f ((y-a)/x)	Promedio f	s	s ²
0,078	0,078000	1,560000	1,826667	0,29280255	0,08573333
0,107	0,107000	2,140000			
0,089	0,089000	1,780000			
0,145	0,145000	1,450000	1,670000	0,192873015	0,0372
0,175	0,175000	1,750000			
0,181	0,181000	1,810000			
0,313	0,313000	2,086667	2,008889	0,083887049	0,00703704
0,288	0,288000	1,920000			
0,303	0,303000	2,020000			
0,428	0,428000	2,140000	2,206667	0,058594653	0,00343333
0,446	0,446000	2,230000			
0,45	0,450000	2,250000			
0,543	0,543000	2,172000	2,188000	0,014422205	0,000208
0,548	0,548000	2,192000			
0,55	0,550000	2,200000			
0,697	0,697000	2,323333	2,324444	0,005091751	2,5926E-05
0,699	0,699000	2,330000			
0,696	0,696000	2,320000			
0,875	0,875000	2,500000	2,506667	0,005947617	3,5374E-05
0,878	0,878000	2,508571			
0,879	0,879000	2,511429			

H(O) =	$s^2 = s^2$	H(1) =	$s^2 \neq s^2$
Gexp =	0,64137	G(0.05,k,n-1) =	0,33840
Conclusión =		Se rechaza H(o)	

FACTOR DE RESPUESTA

Promedio f =	2,104476
s (f) =	0,297933455
CV (%) =	14,1571312

Lim Sup =	2,240093873
Lim Inf =	1,968858508
T tab =	2,085963441

ANÁLISIS DE VARIANCIA

Sxx =	0,030257143	Sxy =	0,209217143	SCr =	1,44666048
$\sum(\sum y_i)^2 =$	16,893038	SCep =	0,001803333	SCec =	1,45199248
SCI =	0,005331994	SCE =	0,007135328		

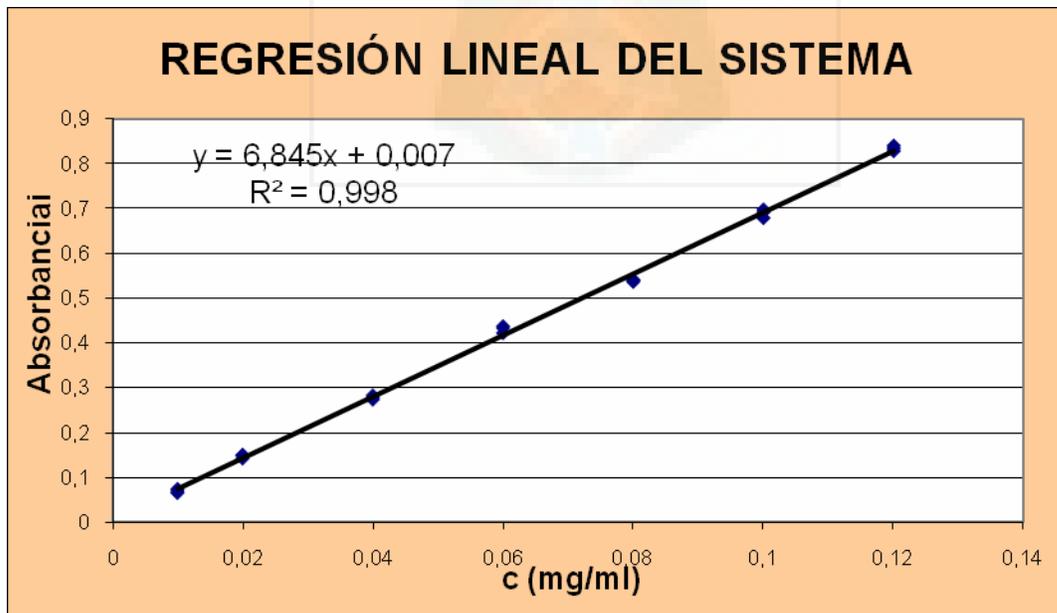
Fv	gl	SC	CM	Fexp	Ft
Regresión	1	1,446660482	1,446660482	3852,178	4,381
Error	19	0,007135328	0,000375544		
Desvio	5	0,005331994	0,001066399	8,278882146	2,958
Dentro	14	0,001803333	0,00012881		
Total	20	1,45379581			

A) ANÁLISIS DE VARIANCIA PARA LA REGRESIÓN

H(O) =	$\beta = 0$	H(1) =	$\beta \neq 0$
Conclusión =			
	Se rechaza H(o)	Regresión Estad. Representativa	

B) ANÁLISIS DE VARIANCIA PARA LA LINEALIDAD

H(O) =	Falta de ajuste no rep.	H(1) =	Falta de ajuste representativa
Conclusión =			
	Se rechaza H(o)	Linealidad Estad. Representativa	



LINEALIDAD DEL PRODUCTO A

x (mg/ml)	y (Abs)
0,01	0,067
0,01	0,076
0,01	0,071
0,02	0,144
0,02	0,15
0,02	0,152
0,04	0,275
0,04	0,284
0,04	0,279
0,06	0,423
0,06	0,434
0,06	0,438
0,08	0,537
0,08	0,54
0,08	0,542
0,1	0,679
0,1	0,698
0,1	0,692
0,12	0,828
0,12	0,834
0,12	0,84

a =	0,00724882
b =	6,845561851
r =	0,999298243
r ² =	0,998596978
∑y =	8,983
∑y ² =	5,262479
∑xy =	0,75894
SCR1 =	0,001992142
∑x =	1,29
∑x ² =	0,1095
n =	21

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN Y COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

H(0) =	No hay correlación entre x e y	H(1) =	Hay correlación entre x e y
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	116,28928
r²x100 =	99,860 % de los pares de datos se ajustan a la recta de regresión		
Conclusión =	Se rechaza H(o)		

PRUEBA DEL TEST DE HIPÓTESIS PARA LA PENDIENTE (b)

H(0) =	β = 0	H(1) =	β ≠ 0
S²xy =	0,00010485	Sb =	0,058866661
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	116,28928
Conclusión =	Se rechaza H(o)		

Límites de Confianza =		bmáximo =	6,973	bmínimo =	6,718
------------------------	--	-----------	-------	-----------	-------

PRUEBA DEL TEST DE HIPÓTESIS PARA LA ORDENADA EN EL ORIGEN (a)

H(O) =	$\alpha = 0$	H(1) =	$\alpha \neq 0$		
Sa =	0,014589977				
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	0,49684	Conclusión =	Se acepta H(o)
Límites de Confianza =		amáximo =	0,039	amínimo =	0,024

HOMOGENEIDAD DE VARIANCIAS

y	y - a	f ((y-a)/x)	Promedio f	s	s ²
0,067	0,067000	1,340000	1,426667	0,090184995	0,00813333
0,076	0,076000	1,520000			
0,071	0,071000	1,420000			
0,144	0,144000	1,440000	1,486667	0,04163332	0,00173333
0,15	0,150000	1,500000			
0,152	0,152000	1,520000			
0,275	0,275000	1,833333	1,862222	0,030061665	0,0009037
0,284	0,284000	1,893333			
0,279	0,279000	1,860000			
0,423	0,423000	2,115000	2,158333	0,038837267	0,00150833
0,434	0,434000	2,170000			
0,438	0,438000	2,190000			
0,537	0,537000	2,148000	2,158667	0,010066446	0,00010133
0,54	0,540000	2,160000			
0,542	0,542000	2,168000			
0,679	0,679000	2,263333	2,298889	0,032375116	0,00104815
0,698	0,698000	2,326667			
0,692	0,692000	2,306667			
0,828	0,828000	2,365714	2,382857	0,017142857	0,00029388
0,834	0,834000	2,382857			
0,84	0,840000	2,400000			

H(O) =	$s^2 = s^2$	H(1) =	$s^2 \neq s^2$		
Gexp =	0,59272	G(0.05,k,n-1) =	0,33840	Conclusión =	Se rechaza H(o)

FACTOR DE RESPUESTA

Promedio f =	1,967757
s (f) =	0,367267188
CV (%) =	18,66425171

Lim Sup =	2,134935389
Lim Inf =	1,80057935
T tab =	2,085963441

ANÁLISIS DE VARIANCIA

Sxx =	0,030257143	Sxy =	0,207127143	SCr =	1,41790167
$\sum(\sum y_i)^2 =$	15,785907	SCep =	0,00051	SCec =	1,41938381
SCI =	0,001482142	SCE =	0,001992142		

Fv	gl	SC	CM	Fexp	Ft
Regresión	1	1,417901667	1,417901667	13523,198	4,381
Error	19	0,001992142	0,00010485		
Desvio	5	0,001482142	0,000296428	8,137250829	2,958
Dentro	14	0,00051	3,64286E-05		
Total	20	1,41989381			

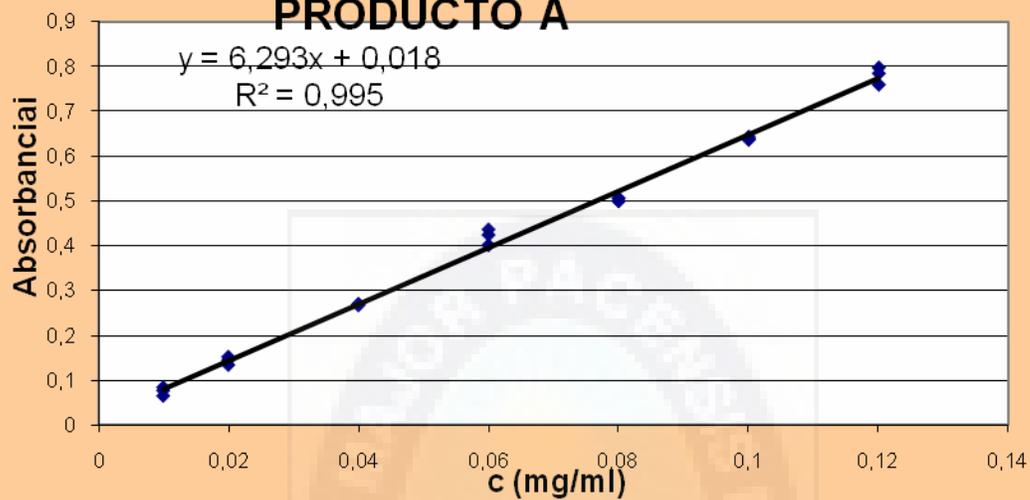
A) ANÁLISIS DE VARIANCIA PARA LA REGRESIÓN

H(0) =	$\beta = 0$	H(1) =	$\beta \neq 0$
Conclusión =	Se rechaza H(0)	Regresión Estad. Representativa	

B) ANÁLISIS DE VARIANCIA PARA LA LINEALIDAD

H(0) =	Falta de ajuste no rep.	H(1) =	Falta de ajuste representativa
Conclusión =	Se rechaza H(0)	Linealidad Estad. Representativa	

REGRESIÓN LINEAL DEL PRODUCTO A



LINEALIDAD DEL PRODUCTO B

x (mg/ml)	y (Abs)
0,01	0,085
0,01	0,066
0,01	0,078
0,02	0,153
0,02	0,135
0,02	0,146
0,04	0,271
0,04	0,268
0,04	0,27
0,06	0,437
0,06	0,402
0,06	0,425
0,08	0,507
0,08	0,501
0,08	0,5
0,1	0,644
0,1	0,64
0,1	0,637
0,12	0,76
0,12	0,785
0,12	0,798

a =	0,018516997
b =	6,293909348
r =	0,997828919
r ² =	0,995662551
∑y =	8,508
∑y ² =	4,650762
∑xy =	0,71307
SCR1 =	0,005221449
∑x =	1,29
∑x ² =	0,1095
n =	21

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN Y COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

H(0) =	No hay correlación entre x e y	H(1) =	Hay correlación entre x e y
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	66,04132
r²x100 =	99,566 % de los pares de datos se ajustan a la recta de regresión		
Conclusión =	Se rechaza H(0)		

PRUEBA DEL TEST DE HIPÓTESIS PARA LA PENDIENTE (b)

H(0) =	β = 0	H(1) =	β ≠ 0
S²xy =	0,000274813	Sb =	0,095302603
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	66,04132
Conclusión =	Se rechaza H(0)		
Límites de Confianza =	bmáximo =	6,500	bmínimo = 6,088

PRUEBA DEL TEST DE HIPÓTESIS PARA LA ORDENADA EN EL ORIGEN (a)

H(O) =	$\alpha = 0$	H(1) =	$\alpha \neq 0$		
Sa =	0,023620548				
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	0,78394	Conclusión =	Se acepta H(o)
Limites de Confianza =		amáximo =		0,070	amínimo = 0,033

HOMOGENEIDAD DE VARIANCIAS

y	y - a	f ((y-a)/x)	Promedio f	s	s ²
0,085	0,085000	1,700000	1,526667	0,192180471	0,03693333
0,066	0,066000	1,320000			
0,078	0,078000	1,560000			
0,153	0,153000	1,530000	1,446667	0,090737717	0,00823333
0,135	0,135000	1,350000			
0,146	0,146000	1,460000			
0,271	0,271000	1,806667	1,797778	0,010183502	0,0001037
0,268	0,268000	1,786667			
0,27	0,270000	1,800000			
0,437	0,437000	2,185000	2,106667	0,08892881	0,00790833
0,402	0,402000	2,010000			
0,425	0,425000	2,125000			
0,507	0,507000	2,028000	2,010667	0,015143756	0,00022933
0,501	0,501000	2,004000			
0,5	0,500000	2,000000			
0,644	0,644000	2,146667	2,134444	0,011706282	0,00013704
0,64	0,640000	2,133333			
0,637	0,637000	2,123333			
0,76	0,760000	2,171429	2,231429	0,055180594	0,0030449
0,785	0,785000	2,242857			
0,798	0,798000	2,280000			

H(O) =	$s^2 = s^2$	H(1) =	$s^2 \neq s^2$		
Gexp =	0,65265	G(0.05,k,n-1) =	0,33840	Conclusión =	Se rechaza H(o)

FACTOR DE RESPUESTA

Promedio f =	1,893474
---------------------	----------

Lim Sup =	2,031451277
------------------	-------------

s (f) =	0,303117331
CV (%) =	16,00852948

Lim Inf =	1,755496568
T tab =	2,085963441

ANÁLISIS DE VARIANCIA

Sxx =	0,030257143	Sxy =	0,190435714	SCr =	1,19858512
$\sum(\sum y_i)^2 =$	13,946928	SCep =	0,001786	SCec =	1,20202057
SCI =	0,003435449	SCE =	0,005221449		

Fv	gl	SC	CM	Fexp	Ft
Regresión	1	1,198585122	1,198585122	4361,455	4,381
Error	19	0,005221449	0,000274813		
Desvio	5	0,003435449	0,00068709	5,385922298	2,958
Dentro	14	0,001786	0,000127571		
Total	20	1,203806571			

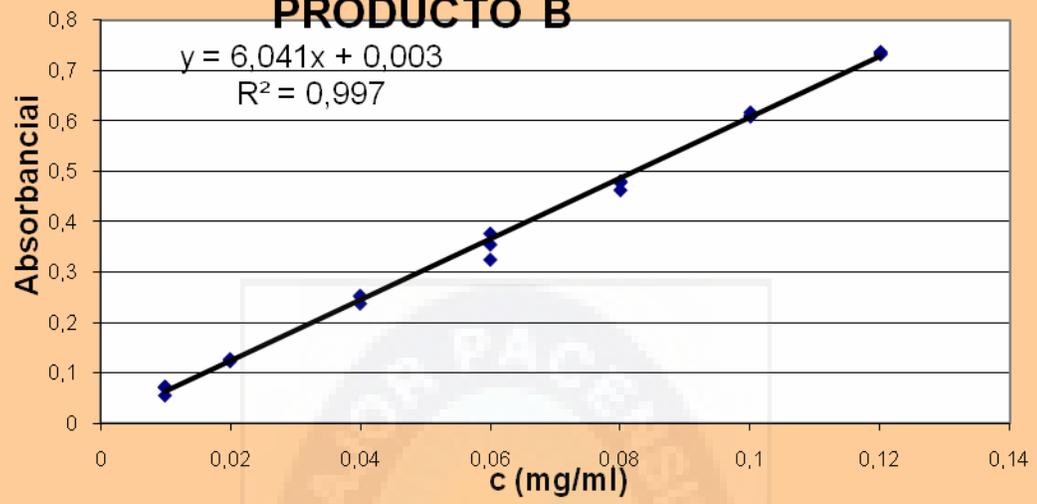
A) ANÁLISIS DE VARIANCIA PARA LA REGRESIÓN

H(O) =	$\beta = 0$	H(1) =	$\beta \neq 0$
Conclusión =		Se rechaza H(o)	Regresión Estad. Representativa

B) ANÁLISIS DE VARIANCIA PARA LA LINEALIDAD

H(O) =	Falta de ajuste no rep.	H(1) =	Falta de ajuste representativa
Conclusión =		Se rechaza H(o)	Linealidad Estad. Representativa

REGRESIÓN LINEAL DEL PRODUCTO B



+

LINEALIDAD DEL PRODUCTO C

x (mg/ml)	y (Abs)
0,01	0,075
0,01	0,057
0,01	0,072
0,02	0,129
0,02	0,128
0,02	0,125
0,04	0,239
0,04	0,253
0,04	0,255
0,06	0,326
0,06	0,378
0,06	0,356
0,08	0,464
0,08	0,479
0,08	0,482
0,1	0,612
0,1	0,61
0,1	0,618
0,12	0,733
0,12	0,735
0,12	0,738

a =	0,003340888
b =	6,041737488
r =	0,998553978
r ² =	0,997110046
∑y =	7,864
∑y ² =	4,052546
∑xy =	0,66588
SCR1 =	0,003201101
∑x =	1,29
∑x ² =	0,1095
n =	21

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN Y COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

H(0) =	No hay correlación entre x e y	H(1) =	Hay correlación entre x e y
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	80,96604
r²x100 =	99,711 % de los pares de datos se ajustan a la recta de regresión		
Conclusión =	Se rechaza H(0)		

PRUEBA DEL TEST DE HIPÓTESIS PARA LA PENDIENTE (b)

H(0) =	β = 0	H(1) =	β ≠ 0
---------------	--------------	---------------	--------------

$S^2_{xy} =$	0,000168479	$S_b =$	0,074620634		
$t(0.05, n-2) =$	2,16037	$t_{exp} =$	80,96604	Conclusión =	Se rechaza H(o)
Límites de Confianza =		bmáximo =	6,203	bmínimo =	5,881

PRUEBA DEL TEST DE HIPÓTESIS PARA LA ORDENADA EN EL ORIGEN (a)

H(O) =	$\alpha = 0$	H(1) =	$\alpha \neq 0$		
$S_a =$	0,018494566				
$t(0.05, n-2) =$	2,16037	$t_{exp} =$	0,18064	Conclusión =	Se acepta H(o)
Límites de Confianza =		amáximo =	0,043	amínimo =	-

HOMOGENEIDAD DE VARIANCIAS

y	y - a	f ((y-a)/x)	Promedio f	s	s ²
0,075	0,075000	1,500000	1,360000	0,192873015	0,0372
0,057	0,057000	1,140000			
0,072	0,072000	1,440000			
0,129	0,129000	1,290000	1,273333	0,02081666	0,00043333
0,128	0,128000	1,280000			
0,125	0,125000	1,250000			
0,239	0,239000	1,593333	1,660000	0,058118653	0,00337778
0,253	0,253000	1,686667			
0,255	0,255000	1,700000			
0,326	0,326000	1,630000	1,766667	0,130511813	0,01703333
0,378	0,378000	1,890000			
0,356	0,356000	1,780000			
0,464	0,464000	1,856000	1,900000	0,038574603	0,001488
0,479	0,479000	1,916000			
0,482	0,482000	1,928000			
0,612	0,612000	2,040000	2,044444	0,013877773	0,00019259
0,61	0,610000	2,033333			
0,618	0,618000	2,060000			
0,733	0,733000	2,094286	2,100952	0,007190319	5,1701E-05
0,735	0,735000	2,100000			
0,738	0,738000	2,108571			

H(O) =	$s^2 = s^2$	H(1) =	$s^2 \neq s^2$
---------------	-------------------------------	---------------	----------------------------------

Gexp =	0,62232	G(0.05,k,n-1) =	0,33840	Conclusión =	Se rechaza H(o)
---------------	---------	------------------------	---------	---------------------	------------------------

FACTOR DE RESPUESTA

Promedio f =	1,729342
s (f) =	0,313907151
CV (%) =	18,1518218

Lim Sup =	1,872231225
Lim Inf =	1,586453582
T tab =	2,085963441

ANÁLISIS DE VARIANCIA

Sxx =	0,030257143	Sxy =	0,182805714	SCr =	1,10446414
$\sum(\sum y_i)^2 =$	12,15181	SCep =	0,001942667	SCec =	1,10572257
SCI =	0,001258434	SCE =	0,003201101		

Fv	gl	SC	CM	Fexp	Ft
Regresión	1	1,104464137	1,104464137	6555,500	4,381
Error	19	0,003201101	0,000168479		
Desvio	5	0,001258434	0,000251687	1,813803831	2,958
Dentro	14	0,001942667	0,000138762		
Total	20	1,107665238			

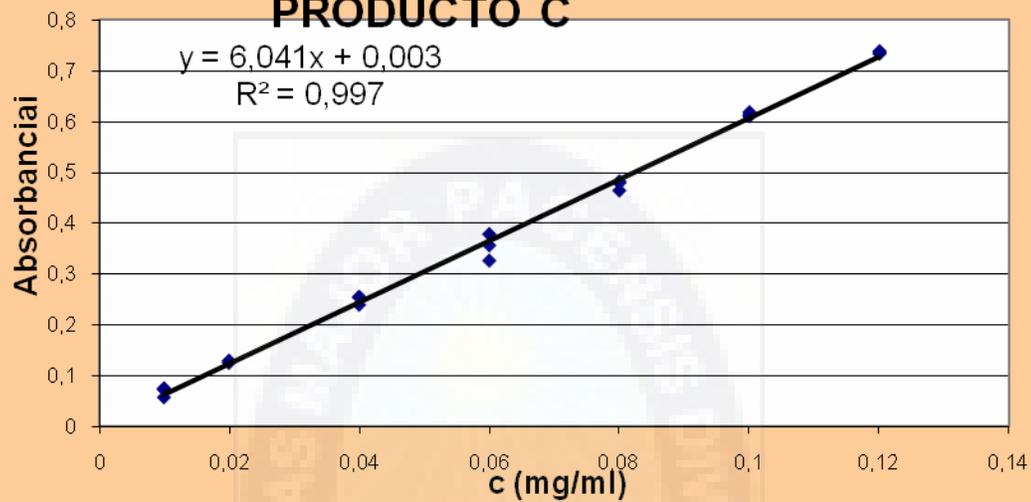
A) ANÁLISIS DE VARIANCIA PAR LA REGRESIÓN

H(O) =	$\beta = 0$	H(1) =	$\beta \neq 0$
Conclusión =	Se rechaza H(o)	Regresión Estad. Representativa	

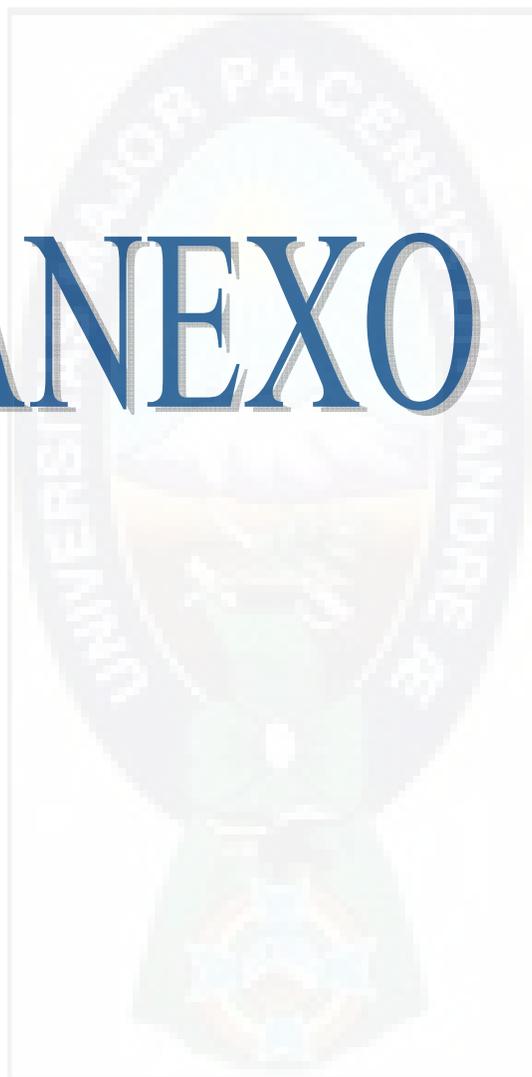
B) ANÁLISIS DE VARIANCIA PARA LA LINEALIDAD

H(O) =	Falta de ajuste no rep.	H(1) =	Falta de ajuste representativa
Conclusión =	Se acepta H(o)	Linealidad Estad. Representativa	

REGRESIÓN LINEAL DEL PRODUCTO C



ANEXO 3



Repetibilidad dentro del día

Concentración Mg/ml	Patrón	Absorbancias		
		A	B	C
0.04	0.288	0.275	0.271	0.239
0.04	0.313	0.284	0.268	0.253
0.04	0.303	0.279	0.27	0.255
Ds	0.126	0.0045	0.0015	0.0087
CV	4.175	1.62	0.55	3.49
0.08	0.543	0.537	0.507	0.464
0.08	0.548	0.54	0.501	0.479
0.08	0.55	0.542	0.5	0.482
Ds	0.0036	0.0025	0.0038	0.0096
CV	0.658	0.463	0.756	2.02
0.12	0.875	0.828	0.76	0.733
0.12	0.878	0.834	0.785	0.735
0.12	0.879	0.84	0.798	0.738
Ds	0.0020	0.006	0.019	0.0025
CV	0.228	0.719	2.43	0.339

Repetibilidad entre días

Concentración Mg/ml	Patrón	Absorbancias		
		A	B	C
0.04	0.300	0.278	0.270	0.240
0.04	0.289	0.280	0.271	0.246
0.04	0.312	0.286	0.268	0.251
Ds	0.0115	0.0042	0.0015	0.0055
CV	3.829	1.478	0.567	2.239
0.06	0.425	0.420	0.435	0.375
0.06	0.437	0.428	0.429	0.326
0.06	0.430	0.431	0.430	0.354
Ds	0.00603	0.0057	0.0032	0.0245
CV	1.40	1.335	0.744	6.989
0.08	0.541	0.535	0.507	0.471
0.08	0.553	0.539	0.510	0.468
0.08	0.548	0.541	0.505	0.450
Ds	0.00603	0.00305	0.0025	0.01136
CV	1.10	0.566	0.497	2.453

ANEXO 4



CUANTIFICACION PRINCIPIO ACTIVO

Lote	Peso tableta	Cantidad de peso declarado	Cantidad muestra pesada (g)	© g/ml	AM	Ast	Cantidad de p.a. en %	Cantidad de p.a. en (g)
A1	0.8215	0.55	0.0301	0.06	0.395	0.390	101.29	0.557
	0.8220	0.55	0.0302	0.06	0.395	0.390	101.359	0.557
	0.8270	0.55	0.0303	0.06	0.398	0.390	101.969	0.561
Prom.	0.8235		0.0302		0.396		101.530	0.558
DS	0.0030		0.0001				0.3749	0.0023
CV	0.369		0.331				0.369	0.414
A2	0.8290	0.55	0.0302	0.06	0.0382	0.390	96.808	0.532
	0.8310	0.55	0.0302	0.06	0.385	0.390	97.042	0.535
	0.8366	0.55	0.0305	0.06	0.386	0.390	97.696	0.537
Prom.	0.8332		0.0303		0.379		97.182	0.537
DS	0.0039						0.460	0.00025
CV	0.473						0.474	0.469
A3	0.8372	0.55	0.0305	0.06	0.387	0.390	99.251	0.545
	0.8310	0.55	0.0302	0.06	0.384	0.390	98.516	0.542
	0.8299	0.55	0.0301	0.06	0.383	0.390	98.386	0.541
Prom.	0.8327		0.0303		0.385		98.718	0.540
DS	+0.0039		+0.0002		+0.002		+0.466	+0.0026
CV	0.473		0.687		0.541		0.472	0.490
B1	0.8932	0.55	0.0321	0.06	0.397	0.390	101.72	0.559
	0.8916	0.55	0.0320	0.06	0.396	0.390	101.538	0.558
	0.8901	0.55	0.0319	0.06	0.395	0.390	101.367	0.557
Prom.	0.8916		0.0320		+0.001		101.538	0.558
DS	+0.0015		+0.0001		0.252		+0.176	+0.001
CV	0.17		0.3125				0.174	0.179
B2	0.8932	0.55	0.0325	0.06	0.388	0.390	99.47	0.547
	0.8921	0.55	0.0324	0.06	0.387	0.390	99.35	0.546
	0.8946	0.55	0.0325	0.06	0.389	0.390	99.63	0.548
Prom.	0.8933		0.0325		0.388		99.487	0.547
DS	0.0012				0.001		+0.140	0.001
CV	0.140				0.258		0.141	0.183
B3	0.8896	0.55	0.0323	0.06	0.376	0.390	96.41	0.530
	0.8900	0.55	0.0323	0.06	0.377	0.390	96.47	0.532
	0.8894	0.55	0.0383	0.06	0.375	0.390	96.41	0.530
Prom.	0.8894		0.0323		0.376		96.430	0.530
DS	0.00032						0.0346	0.0028
CV	0.036						0.036	0.534
C1	0.7999	0.55	0.0292	0.06	0.356	0.390	91.208	0.502
	0.8017	0.55	0.0293	0.06	0.356	0.390	91.208	0.502
	0.8131	0.55	0.0294	0.06	0.362	0.390	92.820	0.511
Prom.	0.8049		0.0293		0.358		91.795	0.505
DS	+0.0071		+0.0001				0.880	+0.0062
CV	0.889		0.341				0.959	1.237
C2	0.8098	0.55	0.0294	0.06	0.361	0.390	92.56	0.509
	0.8115	0.55	0.0295	0.06	0.362	0.390	92.820	0.5105
	0.8204	0.55	0.0298	0.06	0.366	0.390	93.846	0.516
Prom.	0.8096		0.0296		0.363		93.077	0.512
DS	0.00007						+0.678	+0.0038
CV	0.239						0.729	0.739
C3	0.8098	0.55	0.0894	0.06	0.366	0.390	93.951	0.516
	0.8105	0.55	0.0295	0.06	0.367	0.390	94.032	0.517
	0.8130	0.55	0.0296	0.06	0.368	0.390	94.322	0.519
Prom.	0.8111		0.0295		0.367		94.10	0.517
DS	+0.0016		+0.0001				+0.195	+0.0015
CV	0.207		0.339				0.207	0.295

ANEXO 5



UNIFORMIDAD DE CONTENIDO
LABORATORIO GENERICO PERUANO

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
30-ENE-07 14:32:58 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.358 ABS 43.88 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
30-ENE-07 14:35:25 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0002
330.0 nm 0.363 ABS 43.39 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
30-ENE-07 14:36:26 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0003
330.0 nm 0.358 ABS 43.85 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
30-ENE-07 14:37:20 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0004
330.0 nm 0.363 ABS 43.39 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
30-ENE-07 14:38:23 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0005
330.0 nm 0.373 ABS 42.40 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
30-ENE-07 14:39:17 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0006
330.0 nm 0.352 ABS 44.44 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
30-ENE-07 14:40:08 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0007
330.0 nm 0.358 ABS 43.87 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
30-ENE-07 14:41:06 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0008
330.0 nm 0.367 ABS 42.94 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
30-ENE-07 14:42:10 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0009
330.0 nm 0.367 ABS 43.00 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
30-ENE-07 14:44:10 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0010
330.0 nm 0.325 ABS 47.35 %T

ANEXO 6



Disolución etapa Acida Producto A

Vaso A1	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.015	0.096	0.06	0.0094	10.23
2	0.013	0.096	0.06	0.00812	8.86
3	0.013	0.096	0.06	0.00812	8.86
4	0.014	0.096	0.06	0.0087	9.54
5	0.013	0.096	0.06	0.00812	8.86
6	0.012	0.096	0.06	0.0075	8.18
X					9.088
DS					+/- 0.705
CV					7.76
Vaso A2	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.010	0.096	0.06	0.0062	6.82
2	0.012	0.096	0.06	0.0075	8.18
3	0.013	0.096	0.06	0.00812	8.86
4	0.013	0.096	0.06	0.00812	8.86
5	0.010	0.096	0.06	0.00625	6.82
6	0.011	0.096	0.06	0.00687	7.50
X					7.84
DS					+/-0.937
CV					10.9
Vaso A3	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.014	0.096	0.06	0.0097	9.54
2	0.013	0.096	0.06	0.0081	8.86
3	0.015	0.096	0.06	0.0094	10.23
4	0.014	0.096	0.06	0.00875	9.54
5	0.010	0.096	0.06	0.00625	6.82
6	0.013	0.096	0.06	0.00812	8.86
X					11.34
DS					+/-1.342
CV					10.94

Disolución etapa Acida Producto B

Vaso B1	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.011	0.091	0.06	0.0072	7.91
2	0.012	0.091	0.06	0.0079	8.63
3	0.010	0.091	0.06	0.0066	7.12
4	0.013	0.091	0.06	0.0086	9.35
5	0.011	0.091	0.06	0.0072	7.91
6	0.012	0.091	0.06	0.0079	8.63
X					8.258
DS					+/-0.0775
CV					9.38
Vaso B2	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.010	0.091	0.06	0.0065	7.12
2	0.010	0.091	0.06	0.0066	8.63
3	0.012	0.091	0.06	0.0079	7.12
4	0.010	0.091	0.06	0.0066	7.12
5	0.011	0.091	0.06	0.0072	7.91
6	0.011	0.091	0.06	0.0072	7.91
X					7.635
DS					+/-0.622
CV					8.15
Vaso B3	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.012	0.091	0.06	0.0079	8.63
2	0.014	0.091	0.06	0.0092	10.07
3	0.013	0.091	0.06	0.0086	9.35
4	0.011	0.091	0.06	0.0072	7.91
5	0.012	0.091	0.06	0.0079	8.63
6	0.010	0.091	0.06	0.0066	7.12
X					8.618
DS					+/-1.038
CV					11.02

Disolución etapa Acida Producto C

Vaso C1	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.012	0.097	0.06	0.0074	8.09
2	0.014	0.097	0.06	0.0086	9.45
3	0.013	0.097	0.06	0.080	8.77
4	0.011	0.097	0.06	0.0068	7.42
5	0.012	0.097	0.06	0.0074	8.09
6	0.010	0.097	0.06	0.0062	6.75
X					8.095
DS					+/-0.955
CV					11.79
Vaso C2	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.011	0.097	0.06	0.0068	7.42
2	0.013	0.097	0.06	0.00080	8.77
3	0.010	0.097	0.06	0.062	6.75
4	0.010	0.097	0.06	0.0062	6.75
5	0.014	0.097	0.06	0.0086	9.45
6	0.010	0.097	0.06	0.0062	8.77
X					7.985
DS					+/-1.162
CV					12.01
Vaso C3	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.012	0.097	0.06	0.0074	8.09
2	0.011	0.097	0.06	0.0068	7.42
3	0.010	0.097	0.06	0.0062	6.75
4	0.011	0.097	0.06	0.0068	7.42
5	0.010	0.097	0.06	0.0062	6.75
6	0.013	0.097	0.06	0.0080	8.77
X					7.286
DS					+/-0.560
CV					7.68

ETAPA ACIDA
LABORATORIO MINTLAB

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
16-ABR-07 15:10:29 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.014 ABS 96.75 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
16-ABR-07 15:11:27 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.016 ABS 96.33 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
16-ABR-07 15:12:15 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.017 ABS 96.21 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
16-ABR-07 15:13:00 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.018 ABS 96.01 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
16-ABR-07 15:15:13 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.015 ABS 96.54 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
16-ABR-07 15:16:48 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.014 ABS 96.80 %T

ETAPA ACIDA
LABORATORIO CHILE

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
17-FEB-07 13:23:40 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.015 ABS 96.60 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
17-FEB-07 13:24:14 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.013 ABS 97.13 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
17-FEB-07 13:25:09 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.013 ABS 97.09 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
17-FEB-07 13:25:41 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.014 ABS 96.76 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
17-FEB-07 13:26:14 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.013 ABS 97.09 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
17-FEB-07 13:26:48 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.012 ABS 97.28 %T

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
17-FEB-07 13:32:29 LONG ONDA SIMPLE
Grupo 0000 Muestr 0001
330.0 nm 0.071 ABS 84.86 %T

ANEXO 7



Disolución Etapa Amortiguadora Producto A

Vaso A1	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.326	0.445	0.06	0.015	97.678
2	0.360	0.445	0.06	0.016	101.123
3	0.323	0.445	0.06	0.014	103.692
4	0.255	0.445	0.06	0.011	100
5	0.310	0.445	0.06	0.0139	100.23
6	0.393	0.445	0.06	0.018	98.127
X					100.142
DS					+/-0.0119
CV					2.178
Vaso A2	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.325	0.445	0.06	0.015	97.38
2	0.255	0.445	0.06	0.014	100.56
3	0.320	0.445	0.06	0.013	100.33
4	0.309	0.445	0.06	0.014	100.56
5	0.326	0.445	0.06	0.018	99.91
6	0.310	0.445	0.06	0.016	99.87
X					99.45
DS					+/-1.196
CV					1.20
Vaso A3	AM	Ast	Cst Mg/ml	CM g	Porcentaje de disolución
1	0.255	0.445	0.06	0.011	100
2	0.323	0.445	0.06	0.017	104.19
3	0.319	0.445	0.06	0.014	100.32
4	0.309	0.445	0.06	0.014	100.56
5	0.325	0.445	0.06	0.018	99.91
6	0.323	0.445	0.06	0.012	100.99
X					100.995
DS					+/-1.61
CV					1.60