

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y
BIOQUÍMICAS
CARRERA QUÍMICA FARMACÉUTICA



**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD
BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS DE
PARACETAMOL DE 500 mg**

Tesis presentada para obtener el Grado de Licenciatura en
“Química Farmacéutica”

Autora: Adriana Daza von Boeck

Asesora: Dra. Carolina Montenegro

La Paz - Bolivia

2010

DEDICATORIA

La presente tesis la dedico a mi madre, por hacer de mí una mejor persona a través de sus consejos enseñanzas y amor.

Agradezco a mi familia, a mis padres y hermanos por su apoyo y confianza, a Rodrigo por darme su amor, confianza y mucha fuerza. A la Dra. Montenegro y a la Dra. Daza, que me han guiado y me han enseñado a ser mejor en la vida y a realizarme profesionalmente.

RESUMEN

En Bolivia, el Paracetamol es un medicamento esencial, analgésico y antipirético, comercializado por diferentes laboratorios nacionales e importadoras en diferentes formas farmacéuticas y distintas dosificaciones. En el caso de los comprimidos, son comercializados mayormente a una dosis de 500 mg por unidad. Se demuestra la intercambiabilidad por medio de los perfiles de disolución *in vitro*.

De acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS), el Paracetamol es un fármaco de Clase 1 (alta solubilidad - alta permeabilidad) y por ende procede la realización de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia *in vitro* es justificada. Los estudios mencionados nos indican si un producto genérico cumple con las mismas especificaciones de calidad que el producto innovador o de referencia, para así calificarlos como intercambiables.

El objetivo de este trabajo es demostrar la intercambiabilidad entre los cuatro productos elegidos (International Marketing Statistic) A, B, C, D, de mayor venta en Bolivia, dos productos de procedencia nacional y dos de importación; a los cuatro productos (tres lotes por cada producto), se realizó el control de calidad requerido para formas farmacéuticas sólidas, verificación de la rotulación, prueba de hermeticidad, uniformidad de dosificación, variación de peso, cuantificación del principio activo y ensayos de disolución. Se realizaron perfiles de disolución con cinco tiempos de muestreo, los promedios de porcentaje de disolución de los perfiles de disolución de los tres lotes de cada producto, fueron comparados mediante el método estadístico modelo independiente con factor de similitud. El producto A no entró a la comparación por presentar variabilidad en sus resultados. Se concluye que los productos B, C y D son intercambiables entre sí por cumplir con los parámetros de f_1 factor de diferencia con valores que van de 0 – 15 y f_2 factor de similitud con valor es que van de 50 a 100, como se demuestra en la Tabla 39.

ABSTRACT

Paracetamol is an essential, analgesic and an antipyretic drug. In Bolivia, it is commercialized by various national laboratories and pharmaceutical importing companies as different pharmaceutical formulations and in different dosages. In the case of tablets, they are sold mostly at a dose of 500 mg per unit. Interchangeability is demonstrated through *in vitro* dissolution profiles.

According to the Biopharmaceutical Classification System (BCS), Paracetamol is a Class 1 drug (high solubility – high permeability) and hence, the performance of Bioavailability and Bioequivalence studies *in vitro* is assured.

The mentioned studies tell us whether a generic product meets the same specifications like the innovative or reference product, to classify them as interchangeable.

The aim of the present investigation, developed in the Quality Control Laboratory of the UMSA FCFB, is to demonstrate the interchangeability between four samples: A, B, C, D selected by the International Marketing Statistic, which are Bolivia's best selling Paracetamol products. Two products are made in Bolivia and the other two are imported. Quality control required for solid pharmaceutical forms was carried out in all four products (three batches for each product), verification of labeling, tightness test, dosage uniformity, weight variation, quantification of the active ingredient and dissolution tests were done. Dissolution profiles were conducted with five sampling times, the average rate of dissolution of the dissolution profiles of the three batches of each product were compared by an independent statistical method "factor model of similarity". Product A did not enter to the comparison, showing a variety of results. The products B, C, and D are interchangeable to meet the parameters of f_1 differential factor with values between 0 – 50 and f_2 similarity factor with values between 50 – 100, as it is represented in Table 39 .

INDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	3
3. JUSTIFICACIÓN.....	3
4. OBJETIVOS.....	4
4.1 General.....	4
4.2 Específicos.....	4
5. HIPÓTESIS.....	4
6. MARCO TEÓRICO.....	5
6.1 Consideraciones generales.....	5
6.2 Mecanismo de acción.....	7
6.3 Características Farmacocinéticas.....	8
6.4 Variación de peso y Uniformidad de contenido	9
6.5 Velocidad de disolución.....	10
6.5.1 Factores que afectan a la velocidad de disolución.....	11
6.5.1.1 Tamaño de la partícula.....	11
6.5.1.2 Características físicas del fármaco.....	11
6.6 Ensayo de Disolución.....	12
6.6.1 Aspectos generales del Ensayo de Disolución.....	13
6.6.2 Criterios de aceptación.....	14
6.6.3 Métodos de disolución.....	15
6.6.1.1 Componentes de los equipos de disolución.....	16
6.7 Perfiles de disolución.....	18
6.7.1 Comparaciones de los perfiles de disolución.....	19
6.7.1.1 Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud.....	19

7. METODOLOGÍA	20
7.1 Materiales.....	20
7.2 Equipos.....	21
7.3 Reactivos.....	21
7.4.2 Protocolo de Control de Calidad.....	21
7.4.2.1 Verificación de la rotulación.....	21
7.4.2.2 Prueba de hermeticidad de envase.....	22
7.4.2.3 Características Organolépticas.....	22
7.4.2.4 Estandarización del método analítico de cuantificación del principio activo por linealidad.....	22
7.4.2.5 Uniformidad de contenido, peso promedio y variación de peso.....	23
7.4.2.6 Análisis cuantitativo del principio activo.....	23
7.4.2.7 Ensayo de Disolución.....	23
7.4.3 Perfiles de Disolución.....	24
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
8.1 Selección de productos.....	24
8.2 Protocolo de Control de calidad.....	25
8.2.1 Verificación de la rotulación.....	25
8.2.1.1 Rotulación del producto A.....	25
8.2.1.2. Rotulación del producto B.....	26
8.2.1.3 Rotulación del producto C.....	27
8.2.1.4 Rotulación del producto D.....	27
8.2.2 Prueba de Hermeticidad del envase.....	28
8.2.3 Características organolépticas.....	38
8.2.4 Estandarización del método analítico de cuantificación del principio activo por linealidad.....	29
8.2.5 Uniformidad de contenido, peso promedio y variación de peso.....	30

8.2.6 Análisis cuantitativo del principio activo.....	37
8.2.7. Ensayo de disolución.....	38
8.3 Perfiles de Disolución.....	41
9. INTERCAMBIABILIDAD DE LOS PRODUCTOS PARA EL PRESENTE ESTUDIO.....	50
9.1 Método independiente de factor de similitud.....	50
9.2 Comparación de perfiles de disolución de los productos B, C y D.....	52
10. CONCLUSIONES.....	55
11. RECOMENDACIONES.....	56
12. BIBLIOGRAFÍA.....	57
ANEXOS	
Anexo 1 Estandarización del principio activo.....	A2
Barridas espectrales.....	A5
Anexo 2 Uniformidad de contenido.....	A10
Cuantificación del principio activo.....	A16
Anexo 3 Ensayo de disolución.....	A19
Anexo 4 Perfiles de disolución.....	A28
Anexo 5 Modelo independiente con factor de similitud.....	A35
Anexo 6 Abreviaturas.....	A44

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de formas farmacéuticas sólidas como comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas se dio a partir del siglo XX fue el principio de la evolución de la tecnología farmacéutica, ésta fue creciendo hacia un desarrollo del medicamento más racional, basado en la disponibilidad de fármacos, obtenidos por síntesis, esto hace que se empiece a buscar una manufactura de medicamentos más reproducible, y que introduzcan exigencias de estabilidad, fecha de expiración y criterios de control de calidad que garanticen la dosificación. Con el pasar de los años estas exigencias fueron cambiando y aumentando; en la actualidad los medicamentos no solo tienen que cumplir con normas de manufactura sino además deben ser biodisponibles y bioequivalentes frente al medicamento de referencia.

Hoy en día existe una gran cantidad de Industrias Farmacéuticas en todo el mundo y la competencia entre los productos farmacéuticos es cada vez más grande. La orientación internacional de políticas farmacéuticas establece la necesidad de promover la competencia en la oferta de medicamentos como importante estrategia de mejoramiento del acceso a medicamentos, dado el efecto en precios y sobre la capacidad de producción de un país, en especial de los medicamentos esenciales.

La definición de un medicamento genérico difiere entre países; en Bolivia la Ley N°1737, Ley del Medicamento, nos indica que un medicamento genérico es aquel que se comercializa con Denominación Común Internacional (DCI). [1]

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el anexo 9 del Informe 34, dan las pautas sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable de los medicamentos genéricos frente al medicamento innovador o de referencia. [2]

Los productos genéricos deben cumplir con las mismas normas de calidad, eficacia e inocuidad que el producto innovador. Este producto debe proporcionar la seguridad de que es clínicamente intercambiable con otros productos existentes en el mercado y equivalentes. La intercambiabilidad se puede garantizar solamente aplicando las Buenas Prácticas de Manufactura y observando el cumplimiento de las especificaciones de la Farmacopea. Las formas farmacéuticas orales deben comprobar equivalencia farmacéutica, los datos sobre estos estudios deben encontrarse en la documentación presentada para la solicitud de la autorización de comercialización. [2]

Para la evaluación de Bioequivalencia, los ensayos *in vitro* pueden ser suficientes para determinar una equivalencia terapéutica. [2]

El Acetaminofeno (DCI) más conocido en Bolivia como Paracetamol, de 500 mg en comprimidos, es un producto genérico que es importado y también producido en nuestro país que debe cumplir con las mismas normas de calidad que el innovador, porque como estos productos no poseen ensayos clínicos propios, se basan en los antecedentes de eficacia y seguridad del producto innovador.

Sobre la base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos se recomienda el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), se puede utilizar esta clasificación como la base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro*. Por tanto los estudios de Bioequivalencia *in vitro* para ciertos fármacos y formas farmacéuticas pueden evaluarse mediante la comparación de perfiles de disolución. [3]

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis comparativo de los cuatro productos de mayor venta en el mercado Boliviano (según International Marketing Statistic), realizar el protocolo de control de calidad, los perfiles de disolución y el análisis de factor de similitud para concluir la intercambiabilidad entre los productos.

2. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

El Paracetamol de 500 mg, es considerado un medicamento esencial en Bolivia y es un producto OTC (over the counter), es decir de venta libre o sin prescripción médica. En consecuencia es importante realizar controles de calidad a estos productos, y verificar mediante parámetros biofarmacéuticos la intercambiabilidad de los productos elegidos en este trabajo.

3. JUSTIFICACIÓN

En Bolivia existen 18 productos genéricos de Paracetamol 500 mg con registro sanitario vigente; de los cuales 7 corresponden a Industrias Nacionales y 11 son productos importados de diferentes países tanto americanos como asiáticos. [9]

Debido a la variedad de marcas, existe una competencia de mercado, que puede tener como beneficio la reducción del costo del producto, así logrando una mayor accesibilidad del paciente al medicamento; por esto es necesario realizar ensayos de control de calidad y Bioequivalencia.

Actualmente, el gobierno Boliviano a través de la Unidad de Medicamentos, se encuentra en proceso de revisión de las políticas y requisitos para la demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para la obtención de Registro de los Medicamentos genéricos.

El propósito de la realización de este trabajo es comprobar la calidad de los medicamentos genéricos comercializados en el país, mediante una evaluación de la calidad desde el punto de vista Biofarmacéutico. Mediante esta evaluación se asegura a la población que el medicamento es liberado para poder ser absorbido y pueda cumplir con la respuesta terapéutica esperada.

4. OBJETIVOS

4.1 General

- Realizar el estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de comprimidos de Paracetamol de 500mg a través de la comparación de perfiles de disolución, por el método independiente de similitud.

4.2 Específicos

- Establecer los productos más consumidos de Paracetamol en comprimidos de 500 mg, de procedencia nacional y de importación, basados en el Internacional Marketing Statistic (IMS).
- Realizar el control de calidad (rotulación, empaque, ensayos físicos y fisicoquímicos), para cada uno de los lotes de comprimidos de Paracetamol de 500 mg seleccionados.
- Estandarizar el método de cuantificación para comprimidos de Paracetamol de 500mg.
- Comparar mediante un análisis estadístico los perfiles de disolución para establecer la intercambiabilidad de los productos.

5. HIPÓTESIS

El paracetamol en comprimidos de 500 mg de diferente procedencia, cumplen con los controles de calidad y parámetros biofarmacéuticos especificados por la legislación nacional.

6. MARCO TEÓRICO

6.1 Consideraciones generales

El Paracetamol $C_8H_9NO_2$ (N-acetil-p-aminofenol) es el metabolito activo de la fenacetina, analgésico derivado de la amilina (alquitrán de hulla) que fue introducido en terapéutica en 1857 y retirado del mercado hace años a causa de asociación con la neuropatía analgésica. [5]

El Paracetamol fue utilizado por primera vez por Von Marina en 1893, pero no fue hasta 1949 cuando consiguió popularidad. [5]

El Paracetamol posee propiedades analgésicas y antipiréticas parecidas a las de la aspirina pero no tiene actividad antiinflamatoria, ni ejerce ningún efecto antiplaquetario. El Paracetamol se utiliza en el tratamiento del dolor moderado agudo y crónico, y es considerado como el analgésico de elección por la mayor parte de los autores en los pacientes de más de 50 años. También es el analgésico de elección cuando la aspirina no es bien tolerada o cuando está contraindicada. [6]

- **Síntesis**

Las reacción del p-aminofenol con anhídrido acético, produce la acetilación del primero, obteniéndose como productos el Paracetamol y ácido acético. [7]

Aunque conviene proteger el grupo hidroxilo fenólico debido a su mayor poder nucleófilo, respecto al nitrógeno anilínico. [7]

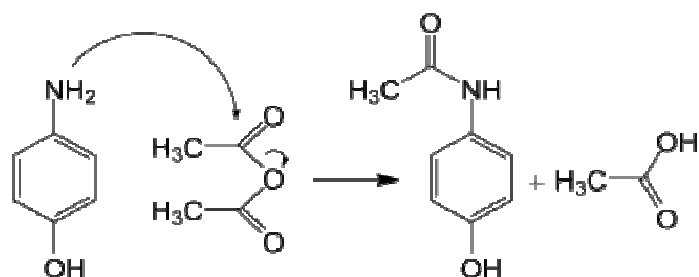


Fig. N° 1 Síntesis del Paracetamol

- **Solubilidad**

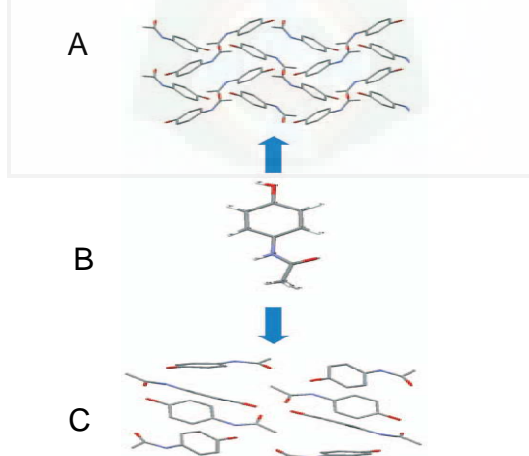
Su solubilidad en agua es de 1,4g/100ml (20°C), también es soluble en etanol y metanol. [7]

- **Estabilidad**

Debe permanecer a temperaturas menores a 40°C, preferentemente de 15° a 30°C. [8]

La molécula de Paracetamol (B) puede cristalizar con dos empaquetamientos moleculares diferentes, generando dos polimorfos (A y C) con propiedades fisicoquímicas diversas. En la representación de los polimorfos del Paracetamol (A y C) se ha prescindido de los átomos de hidrógeno por simplicidad. [9]

**Fig. N° 2
Polimorfos del
paracetamol**



6.4 Mecanismo de acción

El Paracetamol en sentido estricto no es un AINE, ya que carece, al menos desde un punto de vista clínico, de actividad antiinflamatoria. Sin embargo, posee eficacia antitérmica y analgésica comparable a la del Ácido acetilsalicílico (ASA) aunque, obviamente menos eficaz que éste en dolores de origen antiinflamatorio, en general es bien tolerado y seguro en dosis terapéuticas. [10]

Un signo común de los procesos febriles es la liberación de citocinas (IL-1 β , IL-6, interferón [IFN] α y β y TNF α). Estas citocinas incrementan la síntesis de PGE₂, en órganos periventriculares, especialmente en la lámina Terminal y en el área hipotalámica preóptica; la PGE₂ a su vez aumenta el AMP_c, estimulando al hipotálamo para elevar la temperatura corporal. Los AINE suprimen la elevación de prostaglandinas en el hipotálamo, específicamente la activada por IL-1. [5]

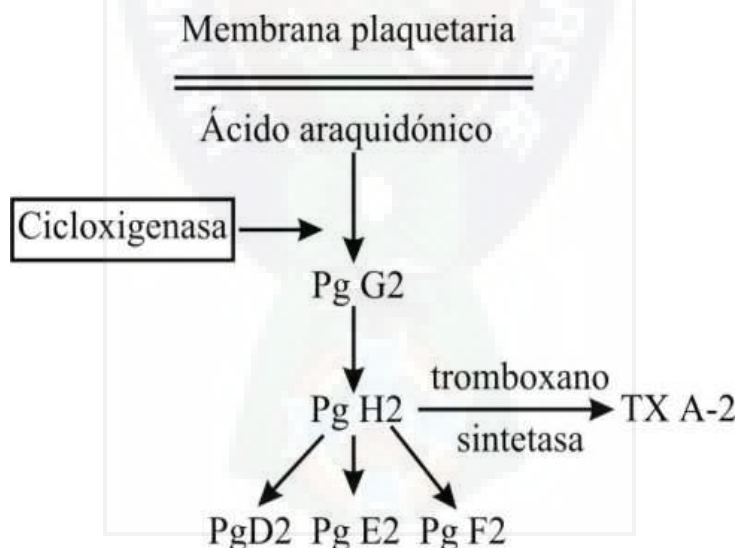


Fig. Nº 3 Mecanismo de acción de los Antiinflamatorios no esteroideos

El mecanismo de acción del Paracetamol está aún en debate. Las ciclooxigenasas de diversas localizaciones al parecer son diferentemente sensibles a la acción del Paracetamol. Así, se diferencia de los AINE, puede estimular la síntesis de PG (ej. Mucosa gástrica), no modificarla (pulmón, plaquetas) o inhibirla moderadamente (SNC). Quizás a esto se deba su casi nula actividad antiinflamatoria, su acción antitérmica y analgésica, su incapacidad para alterar la agregación plaquetaria y su inocuidad para la mucosa gástrica. Además de inhibir la síntesis de PG en el SNC, y en conexión con dicha acción o no, el Paracetamol produce analgesia por otros mecanismos centrales, como: inhibición de la hiperalgnesia espinal provocada por la activación de los receptores NMDA, interacción con sistemas neuronales que liberan óxido Nítrico o facilitan la transmisión inhibitoria serotoninérgica bulbospinal que actuaría sobre receptores 5-HT₃. [10]

6.5 Características Farmacocinéticas

El Paracetamol se absorbe de forma rápida y casi completa en el intestino delgado, con una Biodisponibilidad dosis – dependiente entre 70 y el 90%. La $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza en 30 a 90 min. Se distribuye casi de forma uniforme, su Volumen de distribución (Vd) es de 0,95 L/Kg. Su unión a proteínas plasmáticas es menor al 20%. La semivida de eliminación es de 1,5 - 3 horas. El Aclaramiento (Cl) es de 5mg/Kg/min. El metabolismo presistémico es del 20%. [5] [10]

La velocidad de absorción depende fundamentalmente del vaciamiento gástrico: se retrasa con los alimentos (especialmente aquéllos ricos en carbohidratos) y fármacos que demoren el vaciamiento (opioides y anticolinérgicos), y se facilita con aquellos que lo aceleren (metoclopramida). La $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza en 30-90 min. La absorción por vía rectal es más lenta, difunde bien por tejidos y atraviesa las barreras. Es metabolizado principalmente en el hígado por tres rutas: [5] [10]

- a) Conjugación con Glucorónido 40-57%
- b) Conjugación con Sulfato 20-46%
- c) Oxidación por sistema de oxidasa de función mixta CYP2E1, 2A2, 3A4, seguido de conjugación.

6.4 Variación de peso y Uniformidad de contenido

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. [11]

El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. [11]

Otras causas de la variación de peso son:

- › Tamaño y forma irregular del granulado
- › Exceso de finos
- › Humedad excesiva
- › Exceso de velocidad de compresión
- › Punzón inferior flojo

El peso no puede utilizarse como indicador de potencia a menos que la cantidad de fármaco corresponda al 90 -95% del peso total de las tabletas. Por tal razón, en las tabletas con pequeñas concentraciones del fármaco una buena variación de peso no asegura una buena uniformidad de contenido y viceversa. [11]

La uniformidad de contenido depende de la uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado, segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y variación del peso de las tabletas. [11]

6.5 Velocidad de disolución

La velocidad de disolución es un parámetro que expresa la mayor o menor cantidad rapidez con la que un soluto se disuelve en un disolvente en unas determinadas condiciones de agitación y temperatura. [12]

La velocidad de disolución está relacionada con la solubilidad, pero tienen conceptos diferentes, la solubilidad es un concepto estático, que se refiere a un estado de equilibrio termodinámico, en cambio la velocidad de disolución es un proceso dinámico, que nos indica que cantidad o concentración del fármaco se disuelve por unidad de tiempo. [12]

La ley fundamental de la velocidad de disolución fue formulada por Noyes y Whitney en 1897, dedujeron una expresión matemática que relaciona la velocidad de disolución $\frac{\partial c}{\partial t}$, con el gradiente de concentración, $(C_s - C_t)$, entre la concentración a saturación del soluto en el solvente (su solubilidad), C_s (g/cm^3), y su concentración en la disolución, C_t , en el tiempo, t (segundos):

$$\frac{\partial c}{\partial t} = K' (C_s - C_t)$$

K' es la constante de proporcionalidad, denominada también “constante de disolución”. [12]

La disolución depende de las características del principio activo como también de las características del disolvente y de la formulación. Esta también es condicionada por factores físico químicos y de formulación. [12]

6.5.1 Factores que afectan a la velocidad de disolución

6.5.1.1 Tamaño de la partícula

La velocidad de disolución está relacionada con el área superficial de la partícula que se expone al medio de disolución. Mientras menor sea el tamaño de la partícula más rápidamente se disolverán. [12]

6.5.1.2 Características físicas del fármaco

La naturaleza del estado sólido en el que se encuentra el fármaco tiene influencia en la solubilidad, y también en la velocidad de disolución. La sustancia puede encontrarse en diferentes estados de organización interna.

- **Cristalinidad**

El grado de cristalinidad también afecta a la solubilidad y a la velocidad de disolución, el sistema cúbico que es el más parecido a una esfera, presenta una mayor velocidad de disolución. Los compuestos amorfos generalmente son más solubles que las formas cristalinas. [12]

- **Polimorfismo**

Las formas polimorfas de un compuesto pueden presentar diferentes características de solubilidad, las metaestables son termodinámicamente las más reactivas y las que poseen mayor velocidad de disolución. [12]

- **Estado de hidratación**

Las formas hidratadas y anhidras de un fármaco pueden tener puntos de fusión diferentes, lo que afecta su velocidad de disolución y Biodisponibilidad. [12]

6.6 Ensayo de Disolución

El papel del proceso de disolución en la eficacia de una forma farmacéutica sólida, ha sido objeto de extensas investigaciones desde la década del 60. A partir de 1963 es cuando verdaderamente se empieza a investigar sistemáticamente el verdadero papel de la disolución y sus efectos cuantitativos en la Biodisponibilidad de los fármacos. [13]

Este ensayo se realizó principalmente debido a que el ensayo de disgregación no garantizaba la liberación del fármaco, ya que los comprimidos deben primero disolverse y luego disgregarse en el tracto gastrointestinal para absorberse, lo cual puede tener un efecto directo sobre la actividad farmacológica del preparado farmacéutico. [13] [11]

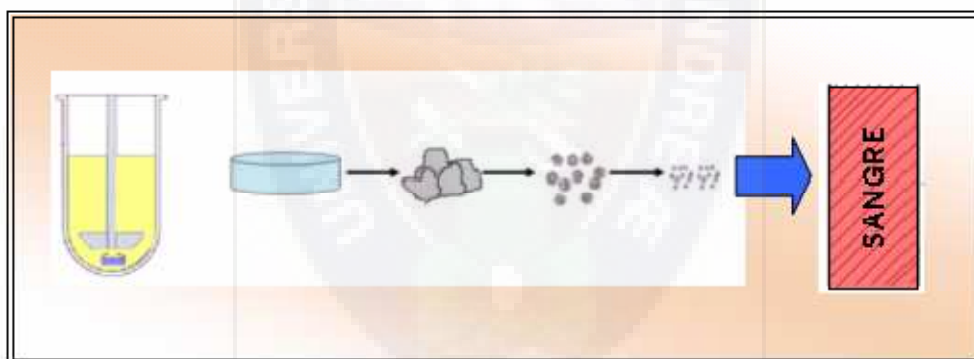


Fig. Nº 4 Proceso de disolución de una forma farmacéutica sólida

El ensayo de disolución es una prueba físico química que determina la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas, este ensayo es básico e imprescindible para la liberación de lote de las formas farmacéuticas sólidas fabricadas. Es un ensayo que se emplea desde el comienzo del desarrollo de la formulación y se utiliza también en las fases posteriores ya que permite el estudio de los mecanismos de liberación del principio activo en formulaciones de liberación controlada y no controlada y permite la obtención de un perfil de disolución predeterminado y reproducible. [11]

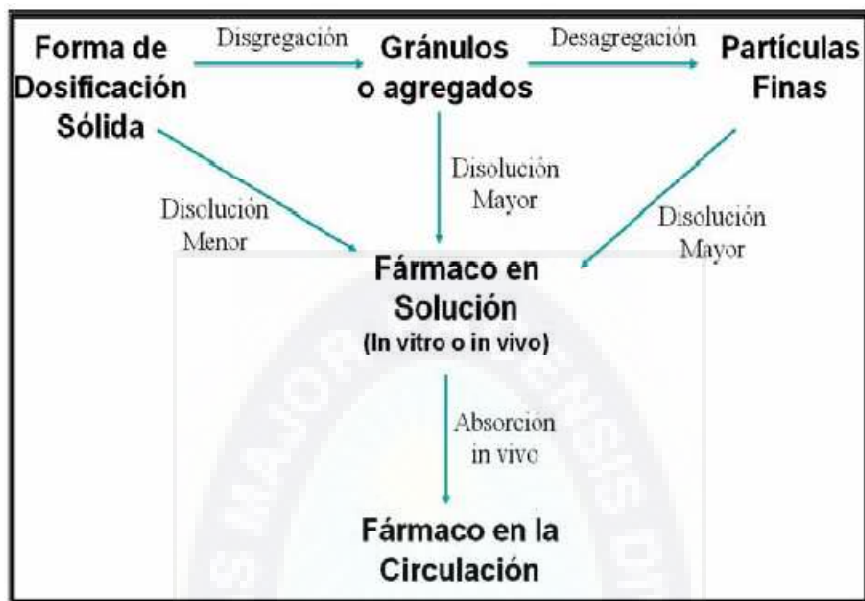


Fig. Nº 5 Proceso de disgregación/disolución

En el caso de un producto medicinal genérico, por lo general las especificaciones de disolución son las mismas del fármaco de referencia. [3]

6.6.1 Aspectos generales del Ensayo de Disolución

Las principales funciones del ensayo de disolución son:

- Optimizar la efectividad de la forma farmacéutica
- Verificación rutinaria de la calidad de la producción
- Verificación de la Bioequivalencia
- Guía para el desarrollo de nuevas formulaciones
- Ayuda a seleccionar excipientes
- Asiste en cumplir los requisitos legales
- Ayuda a controlar parámetros de manufactura :

- › Presión de compresión
- › Densidad de la capa
- › Solvente residual
- › Nivel de humedad
- Ayuda a evaluar e interpretar posibles riesgos *in vivo* debidos a:
 - › Cambios en el lugar de fabricación
 - › Cambios en la formulación
 - › Nuevas potencias

6.6.2 Criterios de aceptación

Se aceptarán los requisitos de disolución si el porcentaje de fármaco disuelto cumple con las especificaciones de disolución y el criterio reaceptación descrito en la tabla de aceptación según la USP. [15]

Tabla N° 1 Criterios de aceptación según USP

FASE	NUMERO DE UNIDADES	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
S1	6	Ninguna unidad inferior a $Q + 5\%$
S2	6	Promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$
S3	12	Promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es igual o mayor que Q , no más de dos unidades menor que $Q - 15\%$ y ninguna unidad menor que $Q - 25\%$

$$Q = \frac{\text{Cantidad de fármaco disuelto}}{\text{Cantidad declarada}} \times 100 = \% \text{ disuelto}$$

Q, se define como la cantidad de ingrediente activo (fármaco) disuelto expresado como un porcentaje de contenido declarado. [14]

6.6.3 Métodos de disolución

El ensayo de desintegración de comprimidos ha sido considerado, durante largo tiempo como el único criterio que permitía predecir la eficacia terapéutica de esta forma farmacéutica, para luego descubrir la falta de objetividad del ensayo de desintegración y empezaron a realizarse los estudios de disolución. [13]

En un comienzo los estudios de disolución eran una herramienta para asegurar la calidad de un producto y la uniformidad de diferentes lotes de fabricación, hoy en día existe un nuevo significado, es el de ser capaz de demostrar que la velocidad de disolución es una herramienta que permite asegurar la Bioequivalencia entre medicamentos genéricos. Como lo establecido por la FDA, bajo esta concepción, la Farmacopea de los Estados Unidos USP18, en 1970, incluyó el primer equipo de disolución especial, luego de que se estableciera la correlación entre estudios de disolución “*in vitro*” y los parámetros de absorción “*in vivo*”. [13]

Las correlaciones “*in vivo*”- “*in vitro*” pueden, en general, obtenerse con cualquier método reproducible en algún líquido apropiado, como por ejemplo agua, HCl o soluciones tamponadas a diferentes pH; seleccionando una velocidad de agitación apropiada que permita evidenciar diferencias entre formas farmacéuticas químicamente equivalentes o entre lote y lote de producción. [13]

6.6.1.1 Componentes de los equipos de disolución

Los principales componentes de un equipo de disolución son los siguientes:

a) El medio de disolución

Si se considera la desintegración de un comprimido se realiza preferentemente en el estómago, el medio de disolución ideal para estos ensayos debería ser el jugo gástrico, sin embargo por las dificultades de su obtención y los volúmenes necesarios, el HCl 0.1N fue de amplia aceptación debido a su pH semejante al del jugo gástrico en ayunas. Debido a características químicas de algunos fármacos, por solubilidad limitada, y la necesidad de establecer una correlación entre ensayos de disolución con los resultados "*in vivo*", ha sido necesario emplear otros medios de disolución. [13]

Los medios de disolución entre los cuales podemos citar están: el agua destilada, HCl a diferentes concentraciones, soluciones tamponadas a diferentes pH, soluciones que llevan otros componentes como enzimas, tensioactivos, alcoholes diversos, etc. [13]

b) Temperatura

Es el único factor en el cual coinciden todas las técnicas, ya que constituyen un parámetro "*in vivo*" que puede ser reproducido más fácilmente en el laboratorio. La temperatura empleada en estos ensayos es de 37°, la cual, por afectar marcadamente la solubilidad de los fármacos, debe ser mantenida dentro de los límites de variación muy estrechos de 37° +/-0.5 mediante el uso de termostatos adecuados. [13]

c) Recipiente de disolución

El recipiente donde se efectúa el proceso de disolución es de fundamental importancia, puede variar en el volumen, dependiendo del método que se utilice. [13]

La forma del recipiente influye en la posición en la que se sitúa el comprimido, en el centro donde existe mayor turbulencia que cerca de las paredes del vaso. Por eso se propone el uso de vasos de fondo redondo, en los cuales el comprimido siempre se encuentra en posición central. [13]

En los aparatos de vasos múltiples no deben existir diferencias significativas de un vaso a otro. Las alícuotas se deben filtrar con los filtros que no retengan el principio activo pero si los excipientes. [13]

d) El sistema de agitación

Es un factor de gran importancia en un estudio de disolución de medicamentos. La modalidad más utilizada consiste en una varilla agitadora con paletas, conectada a un motor que le imprime velocidad de agitación regular durante el estudio. [13][15]

- **Aparato 1:** También llamado método de la canastilla rotatoria, el sistema de agitación tiene un juego de 6, vástagos conteniendo al final 1 cestillo, el material con el que se confeccionan debe ser de acero inoxidable de calidad 316L, para que no desprenda partículas, no reaccione, no absorba, ni adsorber la sustancia activa. Cada vástago gira a una velocidad predeterminada, regulada por un instrumento que controla las revoluciones por minuto. [15]

- **Aparato 2:** También llamado método de las paletas, el sistema contiene un juego de 6 paletas, que deben cumplir con las especificaciones que se describen en las diferentes Farmacopeas. Las paletas rotan a una velocidad programada. [15]

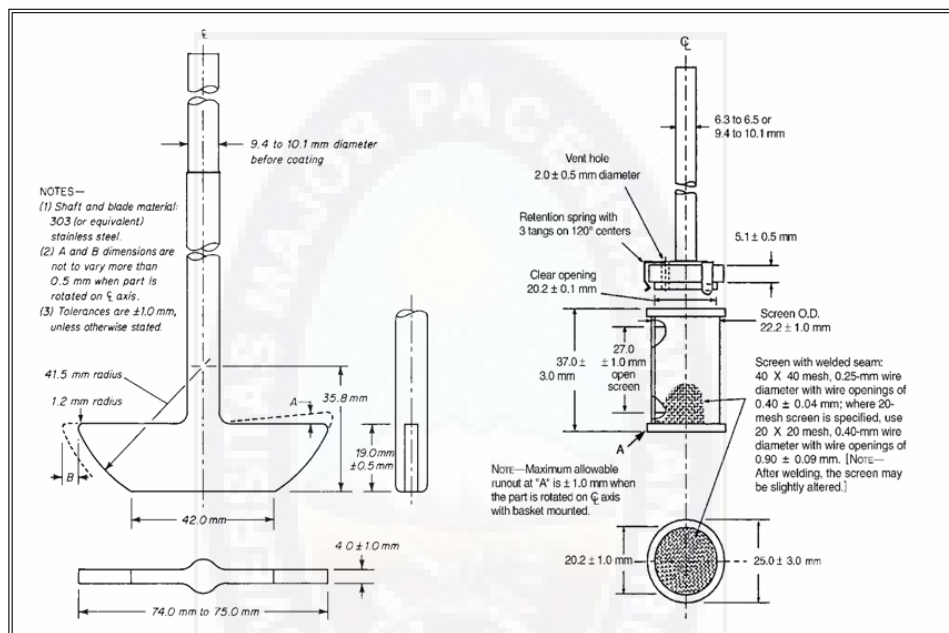


Fig. N° 6 Especificaciones de las paletas y cestillos de acuerdo con USP

6.7 Perfiles de disolución

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto medicinal, la disolución del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. [3]

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) se puede utilizar como base para establecer especificaciones de disolución *in vitro*. Éste sistema está realizado en base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos: [2]

Clase 1: Fármacos de alta solubilidad – alta permeabilidad

Clase 2: Fármacos de baja solubilidad – alta permeabilidad

Clase 3: Fármacos de alta solubilidad – baja permeabilidad

Clase 4: Fármacos de baja solubilidad – baja permeabilidad

Las farmacopeas establecen límites mínimos de porcentaje disuelto desde una forma farmacéutica que aseguran una disponibilidad fisiológica en el paciente. En ensayos de farmacopea solo se obtiene datos sobre la cantidad de principio activo disuelto en un determinado tiempo. [13]

Las condiciones aplicadas en ensayos de disolución, dependiendo de la técnica, originan cinéticas diferentes. Por este motivo en algunas ocasiones es útil establecer perfil de disolución de una forma farmacéutica, que nos permite realizar comparaciones valederas que vayan cumpliendo etapas de liberación del principio activo de acuerdo a un plan definido. [13]

El perfil de disolución consiste en tomar muestras intermedias durante la duración del ensayo, con el fin de obtener una curva de disolución del principio activo. [13]

6.7.1 Comparaciones de los perfiles de disolución

6.7.1.1 Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comprobar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida de error relativo entre las dos curvas:

$$f_1 = \{ |R_t - T_t| / R_t \} \cdot 100$$

Donde n es el número de puntos temporales, R_t es el valor de disolución de la tanda de referencia en el tiempo t , y T_t es el valor de disolución de la tanda de prueba en el tiempo t . [3]

El factor de similitud (f_2) es una transformación de la raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas. [3]

Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f_2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f_2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos analizados. [3]

Este método independiente de modelo es más convincente para la comparación de los perfiles de disolución disponibles. [3]

7. METODOLOGÍA

7.1 Materiales

- Cuatro productos de Paracetamol comprimidos de 500 mg, comercializados en el mercado Boliviano con registro sanitario vigente, elegidos del reporte del IMS (International Marketing Statistic).

Los productos seleccionados de mayor consumo en Bolivia se muestran en la Tabla 2.

Tabla N° 2 Productos seleccionados

Nombre	Cantidad	N° de Lote	Clave
Paracetamol (A)	80 tb	3790509	A-1
	80 tb	3791009	A-2
	80 tb	3791105	A-3
Paracetamol (B)	80 tb	204718	B-1
	80 tb	205089	B-2
	80 tb	202569	B-3
Paracetamol (C)	80 tb	SK9002	C-1
	80 tb	SK8018	C-2
	80 tb	SK7852	C-3
Paracetamol (D)	80 tb	HGNA09004	D-1
	80 tb	HGNA08009	D-2
	80 tb	HGNA08007	D-3

* Fuente propia

7.2 Equipos

La pesada se realizó en una Balanza analítica Sartorius Handy H110, sensibilidad 0.1mg y Balanza analítica Mettler H51AR, sensibilidad 0.01 mg.

Las determinaciones espectrofotométricas se utilizaron en cubetas de cuarzo de 1 cm de paso óptico, mediante un Espectrofotómetro uv/vis HJach DR/4000 Modelo 48000 y 48100.

Para el ensayo de disolución y perfiles de disolución se utilizó Equipo de Disolución Pharma Test P-DT7 DIN ISO 9001 con el aparato 2.

Para la desgasificación del agua se utilizó una bomba de vacío Milipore. Capacidad 0-60 psi.

7.3 Reactivos

- Fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) MERK
- Hidróxido de Sodio (NaOH) 0.1M Carlo Erba Reagenti
- Agua Destilada
- Agua Desgasificada

7.4.2 Protocolo de Control de Calidad

Las pruebas de control de calidad (rotulación, empaque, ensayos físicos y fisicoquímicos) corresponden a las oficiales de la Farmacopea USP 31, Farmacopea Británica 2000 y a otros documentos de referencia.

7.4.2.1 Verificación de la rotulación

Se realizó la verificación según el Manual de Normas Técnicas de Calidad, [15]

7.4.2.2 Prueba de hermeticidad de envase

En condiciones de presión de 255mm de Hg, los blisters se sumergieron en solución de azul de metileno durante 5 minutos. [16]

7.4.2.3 Características Organolépticas

Se hicieron observaciones directas de la forma, aspecto, color y olor de los comprimidos. [15]

7.4.2.4 Estandarización del método analítico de cuantificación del principio activo por linealidad

Se realizó la estandarización del método de valoración del Paracetamol, según Farmacopea Británica.

Se hicieron barridas espectrales con cada uno de los productos para comprobar si existe influencia de los excipientes en las lecturas espectrales a 257 nm de longitud de onda. También elaboro una curva de calibración, con siete diferentes concentraciones por triplicado con la sustancia patrón.

7.4.2.5 Uniformidad de contenido, peso promedio y variación de peso

Los ensayos de Uniformidad de contenido, peso promedio y variación de peso se realizaron con 10 tabletas individuales, conforme a lo establecido en la USP 31 apartado '905'. La variación de peso no debe ser mayor del 6%. [14]

7.4.2.6 Análisis cuantitativo del principio activo

El análisis cuantitativo del principio activo se efectuó por triplicado, mediante el método de espectrofotometría UV descrito en la Farmacopea Británica 2000. [18]

- **Valoración:** pesar y pulverizar las tabletas. Agregar una cantidad de polvo que contenga 0.15 g de Paracetamol a 50 mL de NaOH 0.1M, diluir con 100mL de agua, agitar por 15 minutos y agregar cantidad suficiente de agua para 200 mL. Mezclar, filtrar y diluir 10 mL del filtrado a 100 mL de agua. Agregar 10 mL de solución resultante a 10 mL de NaOH 0.1M, diluir con 100 mL de agua y medir la absorbancia resultante a máximo 257 nm. Calcular el contenido de Paracetamol tomando en cuenta la coeficiente de absortividad 715.

7.4.2.7 Ensayo de Disolución

Se siguió el procedimiento establecido en la monografía para Tablet de Paracetamol de Farmacopea Británica. [18]

- Medio: Solución amortiguadora de Fosfato de pH 5,8; 900 mL.
- Aparato 2: 50 rpm
- Tiempo: 30 min
- Detección: UV a 257nm
- Tolerancia: Q = No menos de 80% + 5% de la cantidad declarada $C_8H_9NO_2$, se disuelve en 30 minutos.

Retirar la muestra filtrada. Diluir el filtrado de Paracetamol con NaOH 0.1M para obtener una solución esperada con concentración de 0.00075% p/v de Paracetamol. Medir la absorbancia de esta dilución, a máximo 257 nm usando NaOH 0.1M como blanco. Calcular el contenido total de Paracetamol, en el medio tomando el coeficiente de absorción 715 y A 1%, 1cm.

7.4.3 Perfiles de Disolución

Se siguió el procedimiento establecido en la monografía para Tabletas de Paracetamol de Farmacopea Británica. Se tomaron 5 tiempos de muestreo: 10, 20, 30, 40 y 50 min. [18]

- Medio: Solución amortiguadora de Fosfato de pH 5,8; 900 mL.
- Aparato 2: 50 rpm
- Tiempo: 10, 20, 30, 40 y 50 min
- Detección: UV a 257nm
- Tolerancia: Q = No menos de 80% + 5% de la cantidad declarada $C_8H_9NO_2$.

Retirar las muestras filtradas a los 5 tiempos de muestreo. Diluir el filtrado de Paracetamol con NaOH 0.1M para obtener una solución esperada con concentración de 0.00075% p/v de Paracetamol. Medir la absorbancia de esta dilución, a máximo 257nm usando NaOH 0.1M como blanco. Calcular el contenido total de Paracetamol, en el medio tomando el coeficiente de absorción 715 y A 1%, 1cm, en los 5 tiempos de muestreo.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Selección de productos

Se seleccionaron los cuatro productos de mayor venta en el país, según el informe del IMS, en el año 2009.

Tabla Nº 3 Productos seleccionados

CLAVE	PRODUCTO	FORMA FARMACÉUTICA	FORMULA DECLARADA	PROCEDENCIA	CUMPLIMIENTO BPM
A	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	Bolivia	En adecuación
B	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	Bolivia	En adecuación
C	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	India	No se tiene el dato
D	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	India	No se tiene el dato

* Fuente propia

8.2 Protocolo de Control de calidad

Las pruebas de control de calidad de este estudio corresponden a las oficiales de la Farmacopea Británica, USP 31, y otros documentos de referencia.

8.2.1 Verificación de la rotulación

La verificación de la rotulación se realizó para cada uno de los lotes de los 4 productos.

8.2.1.1 Rotulación del producto A

En la tabla Nº 4 se observa que el rotulado del Lote A-3 se diferencia a los Lotes A-1 y A-2, éste no contiene la información sobre las condiciones de almacenamiento en el blíster, tampoco coincide con el formato de impresión y color de tinta.

Tabla Nº 4 Rotulación del producto A

Verificación	Lote A-1	Lote A-2	LoteA-3
Nombre comercial y genérico	Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol
Laboratorio Fabricante	Laboratorios Delta S.R.L.	Laboratorios Delta S.R.L.	Laboratorios Delta S.R.L.
Numero de lote	3790509	3791009	3791105
Fecha de expiración	05/2014	10/2014	11/2010
Cantidad rotulada del producto	500 mg	500 mg	500 mg
Forma farmacéutica	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos
Condiciones de almacenamiento	15 – 30 °C protegido de la humedad	15 – 30 °C protegido de la humedad	NO INDICA
Tipo de envase	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 10 tb	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 10 tb	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 10 tb
Tipo de cierre	Hermético	Hermético	Hermético

* Fuente propia

8.2.1.2. Rotulación del producto B

En la tabla Nº5 se observa que la rotulación entre lotes del producto B es idéntica entre los tres lotes, concluyendo que este producto cumple con las características de rotulación.

Tabla Nº 5 Rotulación del producto B

Verificación	Lote B-1	Lote B-2	Lote B-3
Nombre comercial y genérico	Paracetadol Paracetamol	Paracetadol Paracetamol	Paracetadol Paracetamol
Laboratorio Fabricante	Laboratorios COFAR	Laboratorios COFAR	Laboratorios COFAR
Numero de lote	204718	205089	202569
Fecha de expiración	04/2012	05/2013	02/2013
Cantidad rotulada del producto	500 mg	500 mg	500 mg
Forma farmacéutica	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos
Condiciones de almacenamiento	NO INDICA	NO INDICA	NO INDICA
Tipo de envase	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 20 tb	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 20 tb	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 20 tb
Tipo de cierre	Hermético	Hermético	Hermético

*Fuente propia

8.2.1.3 Rotulación del producto C

En la tabla N° 6 se observa que la rotulación entre lotes del producto C es idéntica, concluyendo así que este producto cumple con las características rotulación

Tabla N° 6 Rotulación del producto C

Verificación	Lote C-1	Lote C-2	Lote C-3
Nombre comercial y genérico	Parakant Paracetamol	Parakant Paracetamol	Parakant Paracetamol
Laboratorio Fabricante	Laboratorios	Laboratorios	Laboratorios
Numero de lote	SK9002	SK8018	SK7852
Fecha de expiración	01/2012	03/2011	11/2010
Cantidad rotulada del producto	500 mg	500 mg	500 mg
Forma farmacéutica	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos
Condiciones de almacenamiento	NO INDICA	NO INDICA	NO INDICA
Tipo de envase	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 10 tb	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 10 tb	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 10 tb
Tipo de cierre	Hermético	Hermético	Hermético

* Fuente propia

8.2.1.4 Rotulación del producto D

Tabla N° 7 Rotulación del producto D

Verificación	Lote D-1	Lote D-2	Lote D-3
Nombre comercial y genérico	Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol
Laboratorio Fabricante	Laboratorios	Laboratorios	Laboratorios
Numero de lote	HGNA09004	HGNA08009	HGNA08007
Fecha de expiración	01/2012	11/2011	11/2011
Cantidad rotulada del producto	500 mg	500 mg	500 mg
Forma farmacéutica	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos
Condiciones de almacenamiento	NO INDICA	NO INDICA	NO INDICA
Tipo de envase	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 10 tb	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 10 tb	Blisters ALU-PVC Cada blister contiene 10 tb
Tipo de cierre	Hermético	Hermético	Hermético

*Fuente propia

En la tabla N° 7 se observa que la rotulación entre lotes del producto D es idéntica, concluyendo así que el producto cumple con las características de rotulación.

8.2.2 Prueba de Hermeticidad del envase

Como se puede observar en la tabla N° 8 no se encontraron blísters defectuosos dentro del ensayo de hermeticidad, en conclusión este tipo de envase primario cumple con los requisitos de calidad.

Tabla N° 8 Prueba de hermeticidad del envase

Lote	Tipo de envase primario	N° de muestras blíster	Defectuosos	Concepto
A-1	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
A-2	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
A-3	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
B-1	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
B-2	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
B-3	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
C-1	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
C-2	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
C-3	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
D-1	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
D-2	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple
D-3	Blister ALU-PVC	10	0	Cumple

* Fuente propia

8.2.3 Características organolépticas

En la tabla N° 9 se puede ver que todos los productos cumplen con las características organolépticas.

Tabla N° 9 Características organolépticas

Producto	Aspecto	Color	Olor	Concepto
A	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple
B	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple
C	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple
D	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple

* Fuente propia

8.2.4 Estandarización del método analítico de cuantificación del principio activo por linealidad

Se prosiguió a estandarizar el método de valoración del Paracetamol, según Farmacopea Británica, se realizó el método exactamente como esta descrito en la monografía.

Se hicieron barridas espectrales con cada uno de los productos para comprobar si existe influencia de los excipientes en las lecturas espectrales a 257nm de longitud de onda. (Ver Anexo 1)

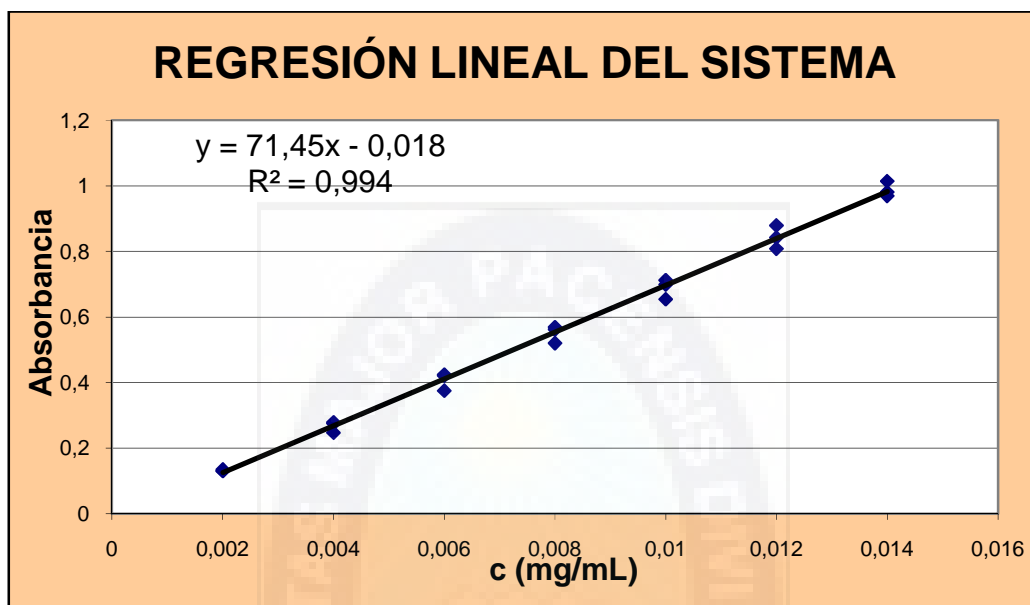
Se realizó una curva de calibración, con siete diferentes concentraciones por triplicado con la sustancia patrón. (Ver Anexo 1)

Tabla N° 10 Linealidad del sistema

Parámetros	Resultados	Observaciones
Ecuación del Sistema	$y = 71,45x - 0,018$	
Coefficiente de correlación	0,9944	
Test de b	T exp = 58,3748 T tabla = 2,1603	Se rechaza Ho b es diferente de 0
Lc de b al 95%	Superior: 74,103 Inferior: 68,814	
Test de a	T exp = 0,16483 T tabla = 2,1603	Se rechaza Ho a = 0
Lc de a al 95%	Superior: 0,218 Inferior: -0,255	
Test de r	T exp = 58,3748 T tabla = 2,1603	Se rechaza Ho Texp es mayor Ttabla Buena correlación
Factor de respuesta	Lim. Superior: 2,7944 Lim. Inferior: 2,6795 CV: 4,60	

*Fuente propia

Gráfica N° 1 Curva de calibración del sistema



*Fuente propia

En la determinación de la linealidad se observa una correlación entre la absorbancia y la concentración cumpliendo con la ecuación de la recta, un coeficiente de determinación de 0,994 y un nivel de confianza de 99,4 %

8.2.5 Uniformidad de contenido, peso promedio y variación de peso

En las Tablas 11 a 22 se muestran los resultados de los ensayos de uniformidad de contenido, peso promedio y variación de peso de todos los lotes. El ensayo de uniformidad de contenido fue realizado mediante el ensayo espectrofotométrico según Farmacopea Británica.

Todos los lotes, de los cuatro productos, se encuentran dentro del rango de aceptación indicado por la Farmacopea que es +/-15% de uniformidad de dosificación y de variación de peso que no debe ser mayor del 6%. Por lo cual se concluye que los productos A, B, C y D cumplen con la uniformidad de dosificación y con la variación de peso. (Ver Anexo 2)

Tabla N° 11 Uniformidad de contenido para el Lote A-1

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6013	101,33	506,65
2	0,6051	98,66	493,30
3	0,5939	105,33	526,65
4	0,5971	106,66	533,30
5	0,6147	104,00	520,00
6	0,6090	101,33	506,65
7	0,5973	101,33	506,65
8	0,5993	106,66	533,30
9	0,6042	100,00	500,00
10	0,5937	109,33	546,65
Promedio	0,60156	103,46300	517,31500
DS	0,00675	3,45362	17,26811
CV	1,12361	3,33802	3,33802

*Fuente propia

Tabla N° 12 Uniformidad de contenido para el lote A-2

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,5938	102,66	513,30
2	0,5945	97,16	485,80
3	0,5896	107,22	536,10
4	0,6261	96,78	483,90
5	0,5911	105,73	528,65
6	0,6108	98,64	493,20
7	0,5891	97,90	489,50
8	0,6140	99,58	497,90
9	0,5977	103,12	515,60
10	0,6082	99,21	496,05
Promedio	0,60149	100,80000	504,00000
DS	0,01255	3,66462	18,32313
CV	2,08760	3,63554	3,63554

*Fuente propia

Tabla N° 13 Uniformidad de contenido para el lote A-3

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,5918	100,14	500,71
2	0,5925	103,47	517,37
3	0,5891	104,21	521,08
4	0,5899	99,58	497,94
5	0,5921	105,32	526,63
6	0,6118	106,99	534,96
7	0,5893	100,32	501,64
8	0,6107	99,03	495,16
9	0,5987	97,73	488,68
10	0,5997	104,40	522,00
Promedio	0,59656	102,12464	510,62320
DS	0,02861	3,12201	15,61006
CV	4,86948	3,05706	3,05706

*Fuente propia

En la variación de peso promedio el CV de las 10 tabletas analizadas de los tres lotes del producto A se encuentran por debajo del 6% de variación permitido. Los resultados de la uniformidad de dosificación se encuentra dentro del rango permitido para tabletas de 500 mg +/-15%.

Tabla N° 14 Uniformidad de contenido para el lote B-1

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6115	109,33	546,65
2	0,5910	93,33	466,65
3	0,5960	104,01	520,05
4	0,6086	106,64	533,20
5	0,6348	97,29	486,45
6	0,6598	99,95	499,75
7	0,6092	86,67	433,35
8	0,6030	104,12	520,60
9	0,6014	106,06	530,30
10	0,6037	104,05	520,25
Promedio	0,61190	101,14500	505,72500
DS	0,02050	6,94208	34,71043
CV	3,35076	6,86350	6,86350

*Fuente propia

Tabla N° 15 Uniformidad de contenido para el lote B-2

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6184	112,63	563,15
2	0,6115	101,81	509,05
3	0,5994	108,90	544,50
4	0,5981	100,32	501,60
5	0,6117	108,53	542,65
6	0,6097	103,31	516,55
7	0,5290	99,02	495,10
8	0,6121	101,81	509,05
9	0,6063	103,49	517,45
10	0,6160	104,24	521,20
Promedio	0,60122	104,40600	522,0300
DS	0,02619	4,29584	21,4792
CV	4,35640	4,11455	4,1145

*Fuente propia

Tabla N° 16 Uniformidad de contenido para el lote B-3

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6189	115,61	578,05
2	0,6103	102,93	514,65
3	0,6003	111,51	557,55
4	0,6135	100,51	502,55
5	0,6306	115,43	577,15
6	0,5526	99,76	498,80
7	0,6100	113,75	568,75
8	0,5913	100,51	502,55
9	0,5991	101,07	505,35
10	0,5937	99,21	496,05
Promedio	0,60203	106,02900	530,14500
DS	0,02109	7,07690	35,38451
CV	3,50343	6,67449	6,67449

*Fuente propia

En la variación de peso promedio el CV de las 10 tabletas analizadas de los tres lotes del producto B se encuentran por debajo del 6% de variación permitido. Los resultados de la uniformidad de dosificación se encuentra dentro del rango permitido para tabletas de 500 mg +/-15%.

Tabla N° 17 Uniformidad de contenido para el lote C-1

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,5840	96,22	481,10
2	0,5788	105,36	526,80
3	0,5784	96,59	482,95
4	0,5861	117,66	588,30
5	0,5888	95,58	477,90
6	0,5783	96,96	484,80
7	0,5782	95,85	479,25
8	0,5801	100,51	502,55
9	0,5838	98,83	494,15
10	0,5774	96,59	482,95
Promedio	0,58139	100,01500	500,07500
DS	0,00398	6,87812	34,39060
CV	0,68481	6,87709	6,87709

*Fuente propia

Tabla N° 18 Uniformidad de contenido para el lote C-2

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,5806	99,76	498,80
2	0,5781	93,42	467,10
3	0,5774	93,42	467,10
4	0,5908	106,85	534,25
5	0,5776	95,47	477,35
6	0,5851	95,66	478,30
7	0,5802	95,10	475,50
8	0,5842	100,69	503,45
9	0,5783	103,86	519,30
10	0,5764	104,05	520,25
Promedio	0,58087	98,82800	494,14000
DS	0,00453	4,88741	24,43709
CV	0,78073	4,94537	4,94537

*Fuente propia

Tabla N° 19 Uniformidad de contenido para el lote C-3

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,5788	110,58	552,90
2	0,5914	103,86	519,30
3	0,5833	102,56	512,80
4	0,5912	102,37	511,85
5	0,5818	102,37	511,85
6	0,5793	100,14	500,70
7	0,5890	110,39	551,95
8	0,5692	99,76	498,80
9	0,5846	102,94	514,70
10	0,5812	111,32	556,60
Promedio	0,58298	104,62900	523,14500
DS	0,00669	4,41162	22,05814
CV	1,14768	4,21645	4,21645

*Fuente propia

En la variación de peso promedio el CV de las 10 tabletas analizadas de los tres lotes del producto C se encuentran por debajo del 6% de variación permitido. Los resultados de la uniformidad de dosificación se encuentra dentro del rango permitido para tabletas de 500 mg +/-15%.

Tabla N° 20 Uniformidad de contenido para el Lote D-1

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6270	108,90	544,50
2	0,6317	101,63	508,15
3	0,6233	102,19	510,95
4	0,6229	107,59	537,95
5	0,6135	97,16	485,80
6	0,6213	99,02	495,10
7	0,6276	102,00	510,00
8	0,6169	98,83	494,15
9	0,6170	106,85	534,25
10	0,6275	110,39	551,95
Promedio	0,62287	103,45600	517,28000
DS	0,00576	4,64400	23,22003
CV	0,92596	4,48887	4,48887

*Fuente propia

Tabla N° 21 Uniformidad de contenido para el Lote D-2

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6125	106,66	533,30
2	0,6152	109,27	546,35
3	0,6211	108,90	544,50
4	0,6210	103,49	517,45
5	0,6140	105,17	525,85
6	0,6153	105,36	526,80
7	0,6198	106,29	531,45
8	0,6183	109,28	546,40
9	0,6118	109,09	545,45
10	0,6095	110,77	553,85
Promedio	0,61585	107,42800	537,14000
DS	0,00405	2,34967	11,74837
CV	0,65798	2,18720	2,18720

*Fuente propia

Tabla N° 22 Uniformidad de contenido para el Lote D-3

N° de tableta	Peso de la tableta	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6159	98,83	494,15
2	0,6146	99,02	495,10
3	0,6197	105,92	529,60
4	0,6212	102,75	513,75
5	0,6154	98,83	494,15
6	0,6232	106,48	532,40
7	0,6160	108,72	543,60
8	0,6168	101,26	506,30
9	0,6177	106,85	534,25
10	0,6130	104,80	524,00
Promedio	0,61735	103,34600	516,73000
DS	0,00314	3,71077	18,55388
CV	0,50996	3,59063	3,59063

*Fuente propia

En la variación de peso promedio el CV de las 10 tabletas analizadas de los tres lotes del producto D se encuentran por debajo del 6% de variación permitido. Los resultados de la uniformidad de dosificación se encuentra dentro del rango permitido para tabletas de 500 mg +/-15%.

8.2.6 Análisis cuantitativo del principio activo

Los resultados son el promedio de tres valoraciones realizadas según Farmacopea Británica. (Ver Anexo 2)

Tabla N° 23 Análisis Cuantitativo de los productos A, B, C y D

Lote	Peso promedio (gr)	Promedio de contenido de Paracetamol (mg)	Promedio % respecto al etiquetado	DS	CV	Concepto
A-1	0,6001	508,8666	101,7733	3,3570	3,2985	Cumple
A-2	0,5926	511,7333	102,3466	5,0373	4,9218	Cumple
A-3	0,5911	513,0533	102,6066	2,1680	2,1129	Cumple
B-1	0,5995	511,1166	102,2233	8,1482	7,9710	Cumple
B-2	0,6097	525,5333	103,2433	1,4011	1,3571	Cumple
B-3	0,6098	515,6000	103,1200	1,0381	1,0067	Cumple
C-1	0,5840	496,9500	99,3900	5,1734	5,2052	Cumple
C-2	0,5787	477,6666	95,5333	3,6604	3,8315	Cumple
C-3	0,5845	519,0000	103,8000	1,2111	1,1667	Cumple
D-1	0,6273	521,2000	104,2400	4,0453	3,8808	Cumple
D-2	0,6162	523,9833	104,7966	1,7064	1,6283	Cumple
D-3	0,6167	506,2833	101,2566	4,0396	3,9895	Cumple

*Fuente propia

Como se observa en la Tabla N° 23, los resultados de la cuantificación del principio activo en los diferentes lotes, cumplen con los requerimientos de la monografía correspondiente a Tabletas de Paracetamol, donde los límites permitidos son del 90% al 105% de contenido de Paracetamol por tableta. (Ver Anexo 2)

8.2.7. Ensayo de disolución

Tabla N° 24 Ensayo de Disolución de los productos A, B, C y D

Lote	Tab 1	Tab 2	Tab 3	Tab 4	Tab 5	Tab 6	Promedio (%)	DS	CV	Concepto de aceptación
A-1	42,945	39,798	45,721	53,126	49,609	52,385	47,264	5,345	11,309	No Cumple
A-2	38,132	35,911	34,245	29,617	36,836	34,245	34,831	2,965	8,512	No Cumple
A-3	88,852	101,439	90,888	97,182	87,556	84,965	91,814	6,263	6,821	Cumple
B-1	98,292	103,105	96,997	94,035	99,403	98,477	98,385	2,972	3,021	Cumple
B-2	100,699	97,367	99,218	103,661	93,480	97,182	98,601	3,468	3,517	Cumple
B-3	103,846	97,182	101,809	104,956	97,922	101,439	101,192	3,112	3,075	Cumple
C-1	93,850	93,480	99,403	97,552	97,367	101,069	97,120	3,000	3,089	Cumple
C-2	91,814	91,628	91,258	92,369	99,403	94,035	93,418	3,090	3,307	Cumple
C-3	101,254	103,290	100,143	103,846	99,958	109,769	103,044	3,662	3,554	Cumple
D-1	98,663	102,550	96,256	99,403	105,882	98,663	100,236	3,426	3,418	Cumple
D-2	103,846	99,403	96,997	95,886	97,922	95,516	98,262	3,078	3,132	Cumple
D-3	105,512	99,033	104,031	104,216	102,735	103,661	103,198	2,229	2,160	Cumple

*Fuente propia

La Tabla N° 24 nos muestra los resultados del primer requerimiento del ensayo de disolución descrita en la Farmacopea Británica, para los productos en estudio. Los productos B, C, D y el lote A-3 cumplen con el primer requerimiento de la tabla de aceptación para productos sólidos de liberación inmediata, que nos señala que ninguna unidad debe ser menor que $Q + 5\%$ (Q en la monografía indica 80% de cantidad disuelta en 30 minutos). (Ver Anexo 3)

Los lotes A-1 y A-2 del producto A no cumplen la prueba de disolución en la primera etapa, por lo que se realiza la segunda etapa.

Tabla N° 25 Segunda etapa del ensayo de disolución para los lotes A-1 y A-2

Lote	Tableta	Cantidad de Paracetamol en (mg)	Contenido de Paracetamol en (%)
A-1	1	214,72	42,945
A-1	2	198,99	39,798
A-1	3	228,60	45,721
A-1	4	265,63	53,126
A-1	5	248,04	49,609
A-1	6	261,92	52,385
A-1	7	261,92	52,385
A-1	8	257,30	51,460
A-1	9	218,42	43,685
A-1	10	207,32	41,464
A-1	11	248,97	49,794
A-1	12	246,19	49,238
Promedio		238,17359	47,63471
A-2	1	190,66	38,132
A-2	2	179,55	35,911
A-2	3	171,22	34,245
A-2	4	148,08	29,617
A-2	5	184,18	36,836
A-2	6	171,22	34,245
A-2	7	169,37	33,874
A-2	8	175,85	35,170
A-2	9	183,25	36,651
A-2	10	182,33	36,466
A-2	11	178,63	35,726
A-2	12	179,55	35,911
Promedio		176,16207	35,23241

*Fuente propia

En la Tabla N° 25 se observan los resultados del segundo requerimiento del ensayo de disolución, el cual nos indica que el Promedio de 12 unidades es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q – 15%. En consecuencia los lotes A-1 y A-2 no cumplen con la segunda etapa del ensayo de disolución. (Ver Anexo 3)

Los lotes A-1 y A-2 al no cumplir con la segunda etapa, se realiza la prueba de disolución en la tercera etapa.

Tabla N° 26 Tercera etapa del ensayo de disolución para los lotes A-1 y A-2

Lote	Tableta	Cantidad de Paracetamol en (mg)	Cantidad de Paracetamol en (%)
A-1	1	214,72	42,94
A-1	2	198,99	39,79
A-1	3	228,60	45,72
A-1	4	265,63	53,12
A-1	5	248,04	49,60
A-1	6	261,92	52,38
A-1	7	261,92	52,38
A-1	8	257,30	51,46
A-1	9	218,42	43,68
A-1	10	207,32	41,46
A-1	11	248,97	49,79
A-1	12	246,19	49,23
A-1	13	255,45	51,09
A-1	14	221,20	44,24
A-1	15	220,27	44,05
A-1	16	260,07	52,01
A-1	17	239,71	47,94
A-1	18	218,42	43,68
A-1	19	262,85	52,57
A-1	20	228,60	45,72
A-1	21	257,30	51,46
A-1	22	232,31	46,46
A-1	23	244,34	48,86
A-1	24	208,24	41,64
Promedio		237,40230	47,55758

A-2	1	190,66	38,13
A-2	2	179,55	35,91
A-2	3	171,22	34,24
A-2	4	148,08	29,61
A-2	5	184,18	36,83
A-2	6	171,22	34,24
A-2	7	169,37	33,87
A-2	8	175,85	35,17
A-2	9	183,25	36,65
A-2	10	182,33	36,46
A-2	11	178,63	35,72
A-2	12	179,55	35,91
A-2	13	195,29	39,05
A-2	14	183,25	36,65
A-2	15	187,88	37,57
A-2	16	178,63	35,72
A-2	17	168,44	33,68

Lote	Tableta	Cantidad de Paracetamol en (mg)	Cantidad de Paracetamol en (%)
A-2	18	174,92	34,98
A-2	19	184,18	36,83
A-2	20	180,48	36,09
A-2	21	174,00	34,80
A-2	22	170,30	34,06
A-2	23	176,77	35,35
A-2	24	192,51	38,50
Promedio		180,55841	35,67204

*Fuente propia

En la Tabla N° 26 se observan los resultados del tercer requerimiento del ensayo de disolución para los lotes A-1 y A-2, el cual nos indica que el Promedio de 24 unidades es igual o mayor que Q y no más de dos unidades menor que Q – 15% y ninguna unidad menor que Q – 25%. En consecuencia los lotes A-1 y A-2 no cumplen con el ensayo de disolución descrito en la monografía correspondiente. (Ver Anexo 3)

8.3 Perfiles de Disolución

Los perfiles de disolución se realizaron con el método descrito en la monografía de la Farmacopea Británica para tabletas de Paracetamol, se tomaron 5 tiempos de muestreo a los 10, 20, 30, 40 y 50 minutos.

Los criterios de aceptación para los perfiles de disolución indican que: en los primeros dos tiempos el coeficiente de variación se permite hasta el 20%, y en los últimos tiempos de muestreo se permite hasta el 10%

Tabla N° 27 Perfiles de disolución (%) del Producto A

Lote	Tiempo	0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
A-1	tab 1	0	33,34	34,79	52,53	68,97	84,47
	tab 2	0	37,02	43,11	59,93	80,61	99,62
	tab 3	0	31,47	32,20	43,84	61,57	81,69
	tab 4	0	34,43	36,82	48,46	60,46	78,73
	tab 5	0	35,54	32,38	47,35	61,39	76,70
	tab 6	0	34,24	37,93	51,24	69,15	87,42
A-2	tab 1	0	17,58	29,24	43,47	56,58	81,14
	tab 2	0	13,32	21,65	31,81	41,42	47,13
	tab 3	0	12,22	20,54	32,37	38,83	48,61
	tab 4	0	15,36	22,02	32,55	45,48	60,81
	tab 5	0	12,96	17,02	24,23	32,91	39,74
	tab 6	0	13,88	20,72	31,07	37,90	48,42
A-3	tab 1	0	19,62	36,08	51,98	71,37	92,78
	tab 2	0	27,95	62,73	97,29	114,45	120,32
	tab 3	0	23,51	45,70	83,05	103,17	117,37
	tab 4	0	22,95	47,18	81,39	103,17	114,41
	tab 5	0	19,44	19,80	52,72	71,74	91,12
	tab 6	0	24,80	59,40	92,11	111,86	117,37

*Fuente propia

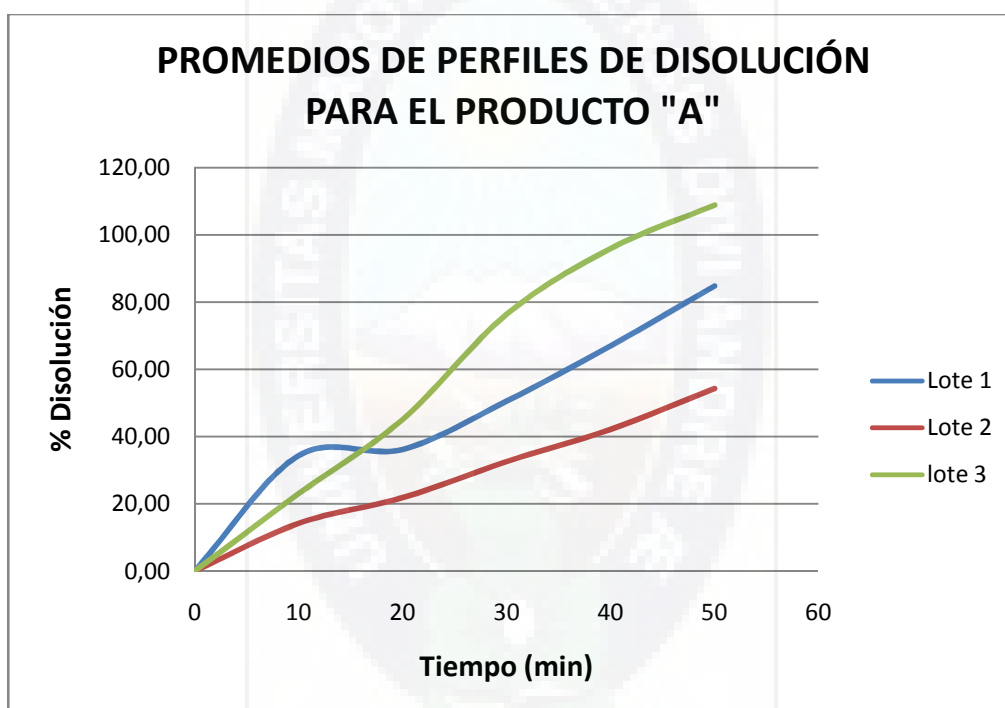
Tabla N° 28 Promedio, DS y CV de los perfiles de disolución del Producto A

Lote	Tiempo	Promedio	DS	CV
A-1	0	0,00	0,00	0,00
	10	34,34	1,89	5,50
	20	36,20	4,09	11,30
	30	50,55	5,51	10,90
	40	67,02	7,71	11,50
	50	84,77	8,23	9,70
A-2	0	0,00	0,00	0,00
	10	14,22	1,95	13,74
	20	21,86	4,02	18,40
	30	32,58	6,18	18,98
	40	42,18	8,17	19,38
	50	54,30	14,78	27,22
A-3	0	0,00	0,00	0,00
	10	23,04	3,22	14,00
	20	45,14	15,75	34,90
	30	76,42	19,54	25,57
	40	95,96	19,44	20,26
	50	108,89	20,26	12,18

*Fuente propia

En la Tabla N° 28, los resultados de los promedios obtenidos en los cinco puntos de muestreo, se observa que el lote A-1, alcanza a Q +5% a los 50 minutos; el lote A-2, no llega a Q +5% en ninguno de los tiempos de muestreo; el lote A-3, alcanza a Q +5% a los 40 minutos de muestreo. Se concluye que no hay cumplimiento respecto a la especificación de la monografía correspondiente.

Gráfica N° 2 Promedios de Perfiles de disolución para el Producto A



*Fuente propia

En la Gráfica N° 2, se puede observar que las curvas correspondientes a los tres lotes del producto A tienen una separación significativa, esto demuestra que no hay cumplimiento respecto a la norma.

Tabla N° 29 Perfiles de disolución (%) del Producto B

Lote	Tiempo	0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
B-1	tab 1	0	94,04	100,85	101,73	101,69	102,58
	tab 2	0	93,48	103,44	104,14	104,47	107,38
	tab 3	0	87,93	100,66	102,47	103,91	104,059
	tab 4	0	93,66	104,92	107,28	107,98	109,79
	tab 5	0	90,33	97,14	102,29	103,54	104,80
	tab 6	0	87,56	94,55	95,81	97,26	97,77
B-2	tab 1	0	72,19	89,37	97,29	97,63	98,70
	tab 2	0	91,10	100,11	103,58	105,39	105,72
	tab 3	0	86,63	90,48	94,52	95,22	95,56
	tab 4	0	64,97	82,53	89,16	89,68	90,57
	tab 5	0	67,53	88,07	98,59	98,55	100,18
	tab 6	0	67,75	83,27	96,74	98,92	99,44
B-3	tab 1	0	95,15	105,66	107,84	108,54	109,79
	tab 2	0	104,59	110,10	111,54	112,23	112,19
	tab 3	0	93,48	102,51	106,91	107,06	108,49
	tab 4	0	79,23	97,52	99,88	102,62	102,77
	tab 5	0	60,90	92,52	105,06	105,58	108,68
	tab 6	0	87,93	101,96	105,43	105,76	106,46

*Fuente propia

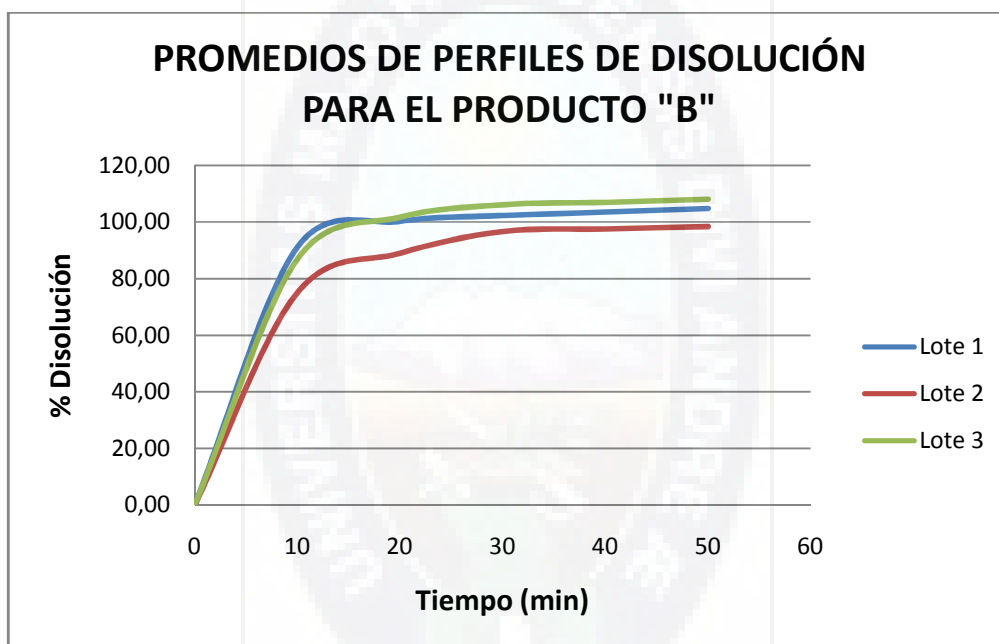
Tabla N° 30 Promedio, DS y CV de los perfiles de disolución del Producto B

Lote	Tiempo	Promedio	DS	CV
B-1	0	0,00	0,00	0,00
	10	91,16	2,96	3,25
	20	100,26	3,86	3,85
	30	102,29	3,75	3,67
	40	103,54	3,53	3,43
	50	104,8	4,13	3,96
B-2	0	0,00	0,00	0,00
	10	75,03	11,05	14,73
	20	88,97	6,34	7,13
	30	96,64	4,75	4,91
	40	97,56	5,13	5,26
	50	98,36	5,04	5,12
B-3	0	0,00	0,00	0,00
	10	86,88	15,23	17,53
	20	101,71	6,14	6,04
	30	106,11	3,83	3,61
	40	106,96	3,23	3,02
	50	108,06	3,19	2,96

*Fuente propia

En la Tabla N° 30, se encuentran los promedios obtenidos en los cinco puntos de muestreo, se puede apreciar que el lote B-1 alcanza Q +5% a los 10 minutos de muestreo; el lote B-2 alcanza Q +5% a los 20 minutos de muestreo; el lote B-3 alcanza Q +5% a los 10 minutos de muestreo, se concluye que el producto D se encuentra en cumplimiento con la especificación de la monografía correspondiente.

Gráfica N° 3 Promedios de Perfiles de disolución del producto B



*Fuente propia

En la Gráfica N° 3, se observa un comportamiento semejante entre los lotes 1, 2, 3 del producto B, con una leve separación del lote 2.

Tabla N° 31 Perfiles de disolución (%) del Producto C

Lote	Tiempo	0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
C-1	tab 1	0	90,52	101,40	106,36	106,87	106,83
	tab 2	0	92,55	108,62	110,79	111,49	112,56
	tab 3	0	85,52	98,62	104,87	105,21	105,35
	tab 4	0	84,59	96,96	98,40	100,58	101,29
	tab 5	0	89,04	99,55	103,40	104,65	104,61
	tab 6	0	86,08	102,33	105,25	105,39	108,49
C-2	tab 1	0	82,56	101,77	106,72	107,79	109,42
	tab 2	0	89,04	105,84	111,35	113,34	113,67
	tab 3	0	79,60	99,92	103,95	105,21	107,02
	tab 4	0	78,86	95,48	100,25	101,69	101,84
	tab 5	0	80,89	95,66	102,10	102,25	104,61
	tab 6	0	75,89	100,85	104,69	107,79	108,12
C-3	tab 1	0	91,07	106,40	110,61	111,31	111,64
	tab 2	0	89,04	108,99	113,38	116,67	117,55
	tab 3	0	86,63	103,99	107,10	108,17	108,49
	tab 4	0	79,41	98,10	103,58	103,91	104,06
	tab 5	0	79,23	100,48	104,69	105,20	105,35
	tab 6	0	85,34	103,25	108,39	110,02	110,16

*Fuente propia

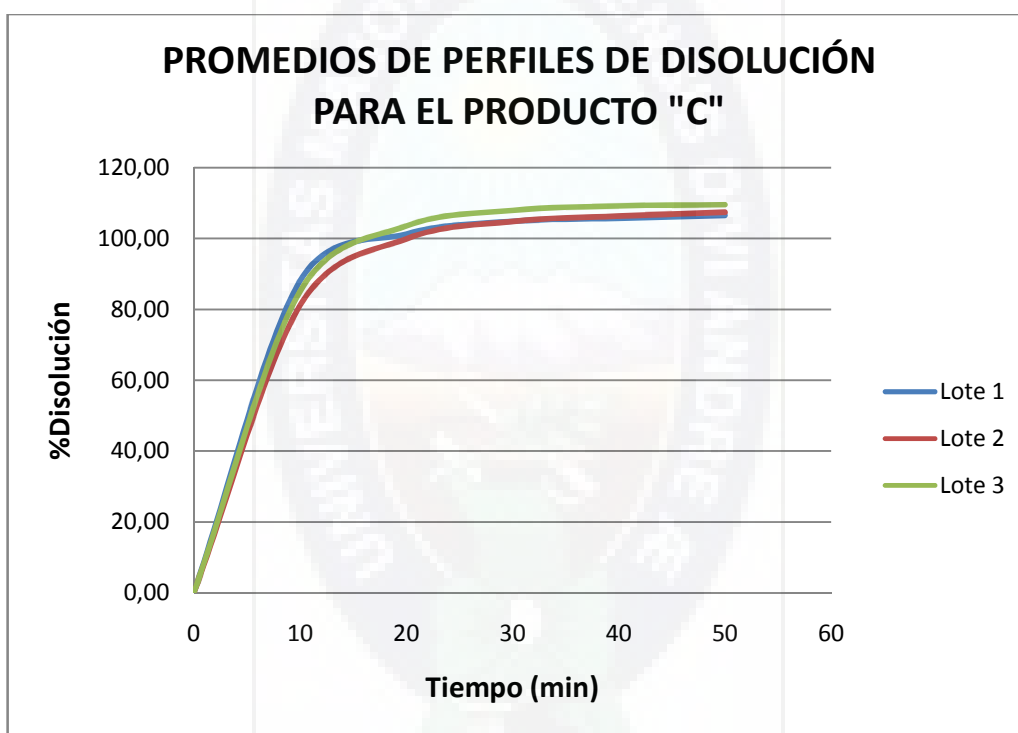
Tabla N° 32 Promedio, DS y CV de los perfiles de disolución del Producto C

Lote	Tiempo	Promedio	DS	CV
C-1	0	0,00	0,00	0,00
	10	88,05	3,14	3,57
	20	101,24	4,09	4,04
	30	104,84	4,03	3,84
	40	105,69	3,53	3,34
	50	106,52	3,81	3,58
C-2	0	0,00	0,00	0,00
	10	81,14	4,46	5,50
	20	99,92	3,92	3,93
	30	104,84	3,88	3,70
	40	106,34	4,30	4,05
	50	107,44	4,06	3,78
C-3	0	0,00	0,00	0,00
	10	85,12	4,90	5,76
	20	103,53	3,92	3,79
	30	107,95	3,66	3,39
	40	109,21	4,60	4,21
	50	109,54	4,85	4,42

*Fuente propia

En la Tabla N° 32, los resultados de los promedios obtenidos en los cinco puntos de muestreo, se observa que el lote C-1, alcanza a Q +5% a los 10 minutos de muestreo; el lote C-2, alcanza a Q +5% a los 20 minutos de los tiempos de muestreo; el lote C-3, alcanza a Q +5% a los 10 minutos de muestreo, se concluye que el producto C se encuentra en cumplimiento con la especificación de la monografía correspondiente.

Gráfica N° 4 Promedios de Perfiles de disolución para el producto C



*Fuente propia

En la Gráfica N° 4, se observa un comportamiento semejante entre los lotes 1, 2, 3 del producto C.

Tabla N° 33 Perfiles de disolución (%) del Producto D

Lote	Tiempo	0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
D-1	tab 1	0	89,22	104,36	109,50	109,83	113,12
	tab 2	0	92,74	109,54	111,35	113,53	116,44
	tab 3	0	89,41	102,14	106,73	108,35	109,60
	tab 4	0	87,00	99,18	102,66	105,02	108,31
	tab 5	0	86,26	101,22	101,36	106,50	111,27
	tab 6	0	88,48	97,33	101,92	110,38	114,96
D-2	tab 1	0	83,85	98,99	100,62	100,77	101,29
	tab 2	0	86,08	102,88	106,17	107,06	107,38
	tab 3	0	81,82	97,14	98,59	99,10	99,25
	tab 4	0	79,41	90,48	94,70	95,22	95,37
	tab 5	0	80,71	94,55	97,85	97,99	98,69
	tab 6	0	81,82	96,04	99,14	100,77	100,73
D-3	tab 1	0	80,71	95,85	105,06	105,76	106,83
	tab 2	0	88,11	100,10	103,58	104,28	104,79
	tab 3	0	80,72	100,66	102,84	103,17	103,68
	tab 4	0	80,15	97,33	102,28	102,61	103,31
	tab 5	0	82,56	103,06	103,39	104,09	104,98
	tab 6	0	84,22	103,43	103,95	104,83	105,35

*Fuente propia

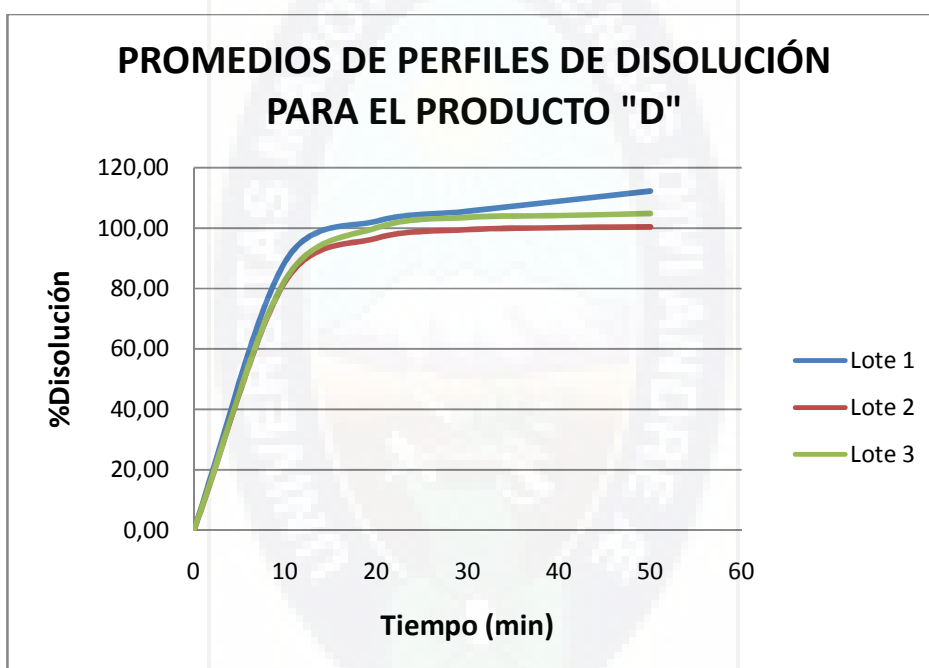
Tabla N° 34 Promedio, DS y CV de los perfiles de disolución del Producto D

Lote	Tiempo	Promedio	DS	CV
D-1	0	0,00	0,00	0,00
	10	88,85	2,27	2,55
	20	102,29	4,29	4,19
	30	105,58	4,23	4,01
	40	108,93	3,01	2,77
	50	112,28	3,13	2,79
D-2	0	0,00	0,00	0,00
	10	82,28	2,36	2,87
	20	96,68	4,18	4,32
	30	99,51	3,80	3,82
	40	100,15	3,96	3,95
	50	100,45	3,97	3,96
D-3	0	0,00	0,00	0,00
	10	82,74	3,03	3,66
	20	100,07	3,03	3,03
	30	103,52	0,95	0,92
	40	104,12	1,13	1,08
	50	104,82	1,25	1,19

*Fuente propia

En la Tabla N° 34, se muestran los promedios obtenidos en los cinco puntos de muestreo, se observa que el lote D-1, alcanza Q +5% a los 10 minutos de muestreo; el lote D-2 alcanza Q +5% a los 20 minutos de muestreo y el lote D-3 alcanza Q +5% también a los 20 minutos de muestreo, se concluye que el producto D se encuentra en cumplimiento con la especificación de la monografía correspondiente.

Gráfica N° 5 Promedios de Perfiles de disolución para el producto D



*Fuente propia

En la Gráfica N° 5, se observa un comportamiento semejante entre los lotes 1, 2, 3 del producto D, se ve una leve separación de las curvas después de los 30 minutos de muestreo.

9. INTERCAMBIABILIDAD DE LOS PRODUCTOS PARA EL PRESENTE ESTUDIO

Para el estudio de intercambiabilidad se tomaron en cuenta los productos B, C y D, que cumplen con todas las pruebas de calidad, rotulado, hermeticidad del envase, uniformidad de dosificación, variación de peso, cuantificación del principio activo y el ensayo de disolución. El producto A no fue tomado en cuenta porque no cumple con los criterios de aceptación del ensayo de disolución especificado por la monografía correspondiente.

9.1 Método independiente de factor de similitud

La comparación de los perfiles de disolución de los productos B, C y D se hace a través del método independiente de similitud, donde se determina f_1 y f_2 , donde f_1 es el factor de diferencia y f_2 es el factor de similitud.

Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar de 0 a 15 y los valores de f_2 deberán estar de 50 a 100, así se asegura la igualdad o equivalencia entre las curvas.

Tabla N° 35 Valores de f_1 y f_2 entre los lotes del producto B

Lotes comparados	Factor de diferencia f_1	Factor de similitud f_2	Observaciones
B-1/B-2	9,06	51,92	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote B-1 y B-2, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
B-1/B-3	3,23	74,41	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote B-1 y B-3, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
B-2/B-1	9,96	51,92	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote B-2 y B-1, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.

Lotes comparados	Factor de diferencia f_1	Factor de similitud f_2	Observaciones
B-2/B-3	11,64	50,35	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el producto B-2 y B-3, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
B-3/B-1	3,18	74,41	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el producto B-3 y B-1, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
B-3/B-2	10,43	50,35	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el producto B-3 y B-2, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.

*Fuente propia

Tabla N° 36 Valores de f_1 y f_2 entre los lotes del producto C

Lotes comparados	Factor de diferencia f_1	Factor de similitud f_2	Observaciones
C-1/C-2	1,94	75,60	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote C-1 y C-2, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
C-1/C-3	2,94	76,76	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote C-1 y C-3, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
C-2/C-1	1,96	75,60	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote C-2 y C-1, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
C-2/C-3	3,14	75,52	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote C-2 y C-3, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
C-3/C-1	2,89	76,76	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote C-3 y C-1, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
C-3/C-2	3,04	75,52	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote C-3 y C-2, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.

*Fuente propia

Tabla N° 37 Valores de f_1 y f_2 entre los lotes del producto D

Lotes comparados	Factor de diferencia f_1	Factor de similitud f_2	Observaciones
D1/D-2	7,50	56,34	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote D-1 y D-2, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
D-1/D-3	4,35	66,46	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote D-1 y D-3, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
D-2/D-1	8,18	73,54	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote D-2 y D-1, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
D-2/D-3	10,10	73,54	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote D-2 y D-3, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
D-3/D-1	3,67	66,46	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote D-3 y D-1, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
D-3/D-2	9,17	73,54	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el lote D-3 y D-2, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.

*Fuente propia

9.2 Comparación de perfiles de disolución de los productos B, C y D

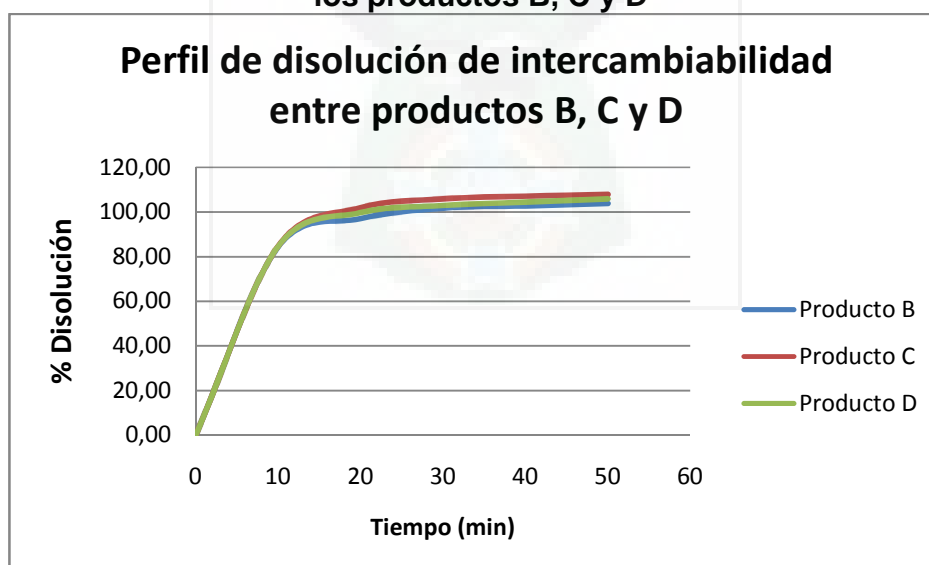
Como se ha comprobado que los perfiles de disolución de los lotes B-1, B-2, B-3; del producto C, los lotes C-1, C-2, C-3; y el producto D los lotes D-1, D-2 y D3 cumplen con el parámetro de similitud f_2 ; se saca un promedio de los tres lotes para cada producto y se comparan los perfiles de disolución de los tres productos con el modelo independiente de similitud f_2 .

Tabla N° 38 Promedios de los perfiles de disolución de los productos B, C y D

Producto	Tiempo (min)	Promedio (%) disolución	DS	CV
B	0	0	0	0
	10	84,35	8,35	9,9
	20	96,98	6,97	7,19
	30	101,68	4,76	4,68
	40	102,68	4,75	4,63
	50	103,74	4,93	4,75
C	0	0	0	0
	10	84,77	3,46	4,09
	20	101,87	1,82	1,79
	30	105,87	1,79	1,69
	40	107,08	1,87	1,74
	50	107,83	1,54	1,43
D	0	0	0	0
	10	84,62	3,66	4,33
	20	99,68	2,82	2,83
	30	102,87	3,08	3
	40	104,4	4,39	4,21
	50	105,85	5,98	5,65

*Fuente propia

Gráfico N° 6 Perfil de disolución de intercambiabilidad entre los productos B, C y D



*Fuente propia

Tabla N° 39 Valores de f_1 y f_2 para los productos B, C y D

Lotes comparados	Factor de diferencia f_1	Factor de similitud f_2	Observaciones
B/C	3,68	71,38	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el producto B y C, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
B/D	1,63	85,80	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el producto B y D, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
C/B	3,55	71,38	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el producto C y B, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
C/D	1,97	82,20	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el producto C y D, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
D/B	1,61	85,80	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el producto D y B, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.
D/C	2,01	82,20	Se detecta que la equivalencia en los perfiles de disolución entre el producto D y C, puesto que f_1 es menor a 15 y f_2 es mayor a 50.

*Fuente propia

Los productos B, C y D, después de comparar los perfiles de disolución por el modelo independiente de similitud f_2 demuestran intercambiabilidad entre productos por tener los valores de f_1 entre 0 -15 y f_2 entre 50 – 100.

10. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se compara la calidad biofarmacéutica de cuatro productos seleccionados de Paracetamol de 500 mg. El protocolo de calidad fue realizado sobre la base de documentación internacional que proporcionan modelos para la ejecución de estos estudios.

Los productos B, C, D, cumplieron con la verificación de rotulación, hermeticidad del envase primario; uniformidad de contenido con un porcentaje de uniformidad dentro del rango permitido $\pm 15\%$ y con un CV menor al permitido 6%; la cuantificación del principio activo se encuentra también dentro del rango permitido que es de 90% a 105 %; en el ensayo de disolución los tres productos cumplen con las especificaciones de la Farmacopea.

El producto A, tuvo algunas observaciones; en la rotulación el lote A-3 se diferencia de los otros dos ya que no contiene el dato de condiciones de almacenamiento, además de diferenciarse en el formato de impresión y el color de la tinta; los tres lotes en la prueba de hermeticidad cumple con las especificaciones, en la prueba de uniformidad de contenido los porcentajes se encuentran dentro del rango permitido $\pm 15\%$; el CV también es menor al 6%.

En el ensayo de disolución en la primera etapa, los porcentajes de los lotes A-1 y A-2, a los 30 minutos no llegan a $Q + 5\%$, en la segunda etapa tampoco llegaron a Q , en la tercera etapa todos los resultados fueron menores a $Q - 25\%$, como se muestra en las Tablas 38, 39 y 40; concluyendo así que estos lotes no cumplen en ninguna etapa especificada y por eso se descarta este producto para el estudio de intercambiabilidad.

El lote A-3 cumple con la prueba de disolución, sin embargo en los perfiles de disolución no cumple con el CV del 20% en los primeros puntos de muestreo, como puede verse en la Tabla 28.

El producto A, como se muestra en la Gráfica 2, presenta mucha variabilidad en los perfiles de disolución frente a los criterios de aceptación del Coeficiente de Variación en los puntos iniciales (20%), y en los puntos finales (10%).

Los productos B, C y D al presentar similitud en los perfiles de disolución, se saca un promedio de los tres lotes y al compararlos entre productos, demuestran que son intercambiables entre si, por cumplir con los valores de $f_1 = 0 - 15$ y $f_2 = 50 - 100$ como puede verse en la Tabla 39.

11. RECOMENDACIONES

Promover la realización de estudios de intercambiabilidad entre otros productos genéricos, mediante metodologías sustentadas en las Farmacopeas y otros documentos de referencia internacionales, ya que estos estudios a futuro serán tomados en cuenta por los gobiernos de la región y por el nuestro para el proceso de revisión de las políticas de intercambiabilidad y requisitos para la obtención de Registros Sanitarios.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. LEY DEL MEDICAMENTO Ley N° 1737 (2002) Ministerio de Salud y Previsión Social, Bolivia.
2. INFORME 34^a (1994) Comité de expertos de la OMS en especificaciones en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Ginebra.
3. Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER), 2006, GUIA PARA LA INDUSTRIA PRUEBAS DE DISOLUCIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL SÓLIDAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA, Rockville, MD, Estados Unidos de América
4. Registro Sanitario de Medicamentos Nacionales e Importados, http://www.sns.gov.bo/snis/enlaces_salud/dinamed/reg-registro-sanitario.htm, 2008, [Fecha de acceso Julio 2009].
5. Lorenzo, P., (2004), FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA, 17^o Edición, Editorial Médica Panamericana, Barcelona, pp. 516-7, 520-4.
6. Vademécum, Paracetamol, <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p006.htm>, [Fecha de acceso Junio 2009].
7. Paracetamol, <http://es.wikipedia.org/wiki/Acetaminof%C3%A9n>, [Fecha de acceso Junio 2009].
8. Paracetamol, <http://www.scribd.com/doc/6455505/Paracetamol>, 2008, [Fecha de acceso Junio 2009].
9. Martin, A., Molina, E., (2006), POLIMORFISMO FARMACÉUTICO REPERCUSIONES INDUSTRIALES Y FARMACOCINÉTICAS, Offarm, Volumen 28, Número 8, pp. 95-6.
10. Flórez, J., (1997), FARMACOLOGÍA HUMANA, 3^o Edición, Editorial Masson, Barcelona, pp. 366, 370-1.
11. Aguilar, J. , ASPECTOS GENERALES DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN USP I Y USP II PARA FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS, Novartis Pharmaceutical, Spain.
12. Vila Jato, J.L., (1990), TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, Volumen I, Editorial Síntesis, España, pp. 154-9, 160-5, 183-5.

13. Cid, E., (1992), CONTROL DE CALIDAD BIOFARMACÉUTICO DE MEDICAMENTOS, Balgraf Ltda., Chile, pp.19, 20-1.
14. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (2008), "Farmacopea de los Estados Unidos de América", 31^o ed., Rockville, MD, Estados Unidos de América.
15. Ministerio de Salud - INVIMA, (2002), MANUAL DE TECNICAS DE CALIDAD, Tercera revisión, Bogotá, pp.46-7.
16. Daza, M., (2005), BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA *IN VITRO* DE AMOXICILINA EN CÁPSULAS DE 500 mg COMERCIALIZADOS EN BOLIVIA AÑO 2003, Tesis de Maestría, Facultad de Cs. Farmacéuticas y Bioquímicas - UMSA, La Paz –Bolivia.
17. PROTOCOLO ESTANDARIZACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS, http://www.ideam.gov.co/apcaa/img_upload/8f57051957af91be61e93e11638ff039/Gu_a_estandarizaci_n_m_t._anal_ticos.PDF, [Fecha de acceso 23. 1999, [Fecha de acceso Julio 2009]
18. British pharmacopoeia Commission (2000), "British Pharmacopoeia 2000", First Published, London, United Kingdom.

ANEXO 1



LINEALIDAD DEL SISTEMA

x (mg/ml)	y (Abs)
0,002	0,13
0,002	0,131
0,002	0,135
0,004	0,247
0,004	0,275
0,004	0,279
0,006	0,375
0,006	0,421
0,006	0,424
0,008	0,52
0,008	0,562
0,008	0,569
0,01	0,654
0,01	0,699
0,01	0,712
0,012	0,808
0,012	0,842
0,012	0,879
0,014	0,969
0,014	0,981
0,014	1,014

a =	-0,018047619
b =	71,45833333
r =	0,997223737
r ² =	0,994455182
∑y =	11,626
∑y ² =	8,161656
∑xy =	0,117018
SCR1 =	0,009566369
∑x =	0,168
∑x ² =	0,00168
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 =	58,37485
r ² x100 =	99,446	Conclusión =	Se rechaza H(0)
% de los pares de datos se ajustan a la recta de regresión			

PRUEBA DEL TEST DE HIPÓTESIS PARA LA PENDIENTE (b)

H(0) =	β = 0	H(1) =	β ≠ 0
S ² xy =	0,000503493	Sb =	1,22412883
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	58,37485
Límites de Confianza =		Conclusión =	Se rechaza H(0)
		bmáximo =	74,103
		bmínimo =	68,814

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

H(0) =	α = 0	H(1) =	α ≠ 0
Sa =	0,109489411		
t(0.05,n-2) =	2,16037	texp =	0,16483
Límites de Confianza =		Conclusión =	Se acepta H(0)
		amáximo =	0,218
		amínimo =	-0,255

HOMOGENEIDAD DE VARIANCIAS

Y	y - a	f ((y-a)/x)	Promedio f	s	s ²
0,13	0,130000	2,600000	2,640000	0,052915026	0,0028
0,131	0,131000	2,620000			
0,135	0,135000	2,700000			
0,247	0,247000	2,470000	2,670000	0,174355958	0,0304
0,275	0,275000	2,750000			
0,279	0,279000	2,790000			
0,375	0,375000	2,500000	2,711111	0,183100863	0,03352593
0,421	0,421000	2,806667			
0,424	0,424000	2,826667			
0,52	0,520000	2,600000	2,751667	0,132507861	0,01755833
0,562	0,562000	2,810000			
0,569	0,569000	2,845000			
0,654	0,654000	2,616000	2,753333	0,121742898	0,01482133
0,699	0,699000	2,796000			
0,712	0,712000	2,848000			
0,808	0,808000	2,693333	2,810000	0,118368539	0,01401111
0,842	0,842000	2,806667			
0,879	0,879000	2,930000			
0,969	0,969000	2,768571	2,822857	0,066578173	0,00443265
0,981	0,981000	2,802857			
1,014	1,014000	2,897143			

H(O) =	s ² = s ²	H(1) =	s ² ≠ s ²
Gexp =	0,28521	G(0.05,k,n-1) =	0,33840
Conclusión =		Se acepta H(o)	

FACTOR DE RESPUESTA

Promedio f =	2,736995
s (f) =	0,12616466
CV (%) =	4,609604289

Lim Sup =	2,79442493
Lim Inf =	2,679566
T tab =	2,085963441

ANÁLISIS DE VARIANCIA

Sxx =	0,000336	Sxy =	0,02401	SCr =	1,71571458
∑(∑yi) ² =	24,45798	SCep =	0,008996	SCec =	1,71628495
SCI =	0,000570369	SCE =	0,009566369		

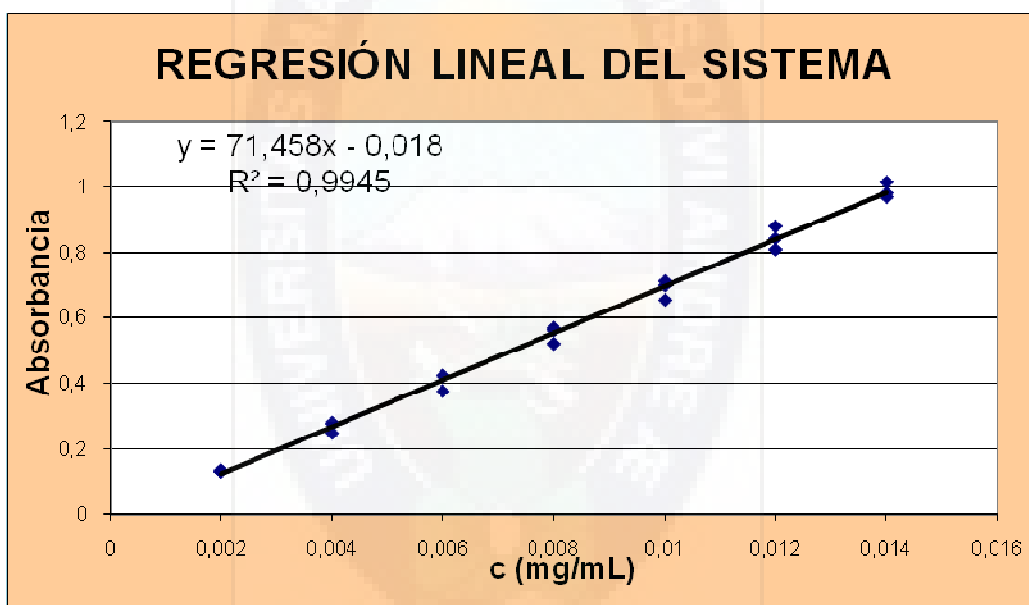
Fv	gl	SC	CM	Fexp	Ft
Regresión	1	1,715714583	1,715714583	3407,623	4,381
Error	19	0,009566369	0,000503493		
Desvio	5	0,000570369	0,000114074	0,177527049	2,958
Dentro	14	0,008996	0,000642571		
Total	20	1,725280952			

A) ANÁLISIS DE VARIANCIA PARA LA REGRESIÓN

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



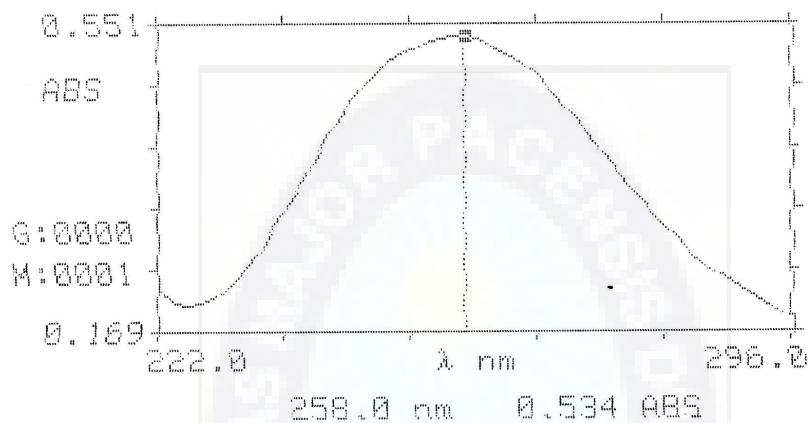
BARRIDAS ESPECTRALES

Barrida espectral del Producto A frente a estándar

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01

18-AGO-09 12:19:41 EXPLORACION

200-350 nm Paso 2.0 nm

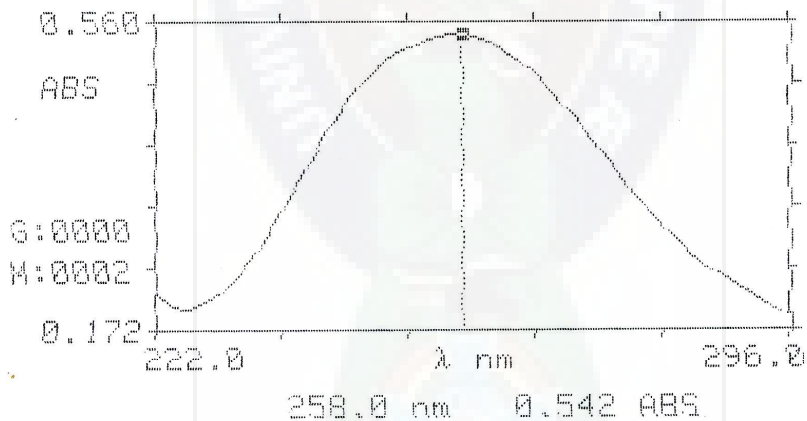


Gráfica del estándar

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01

18-AGO-09 12:23:20 EXPLORACION

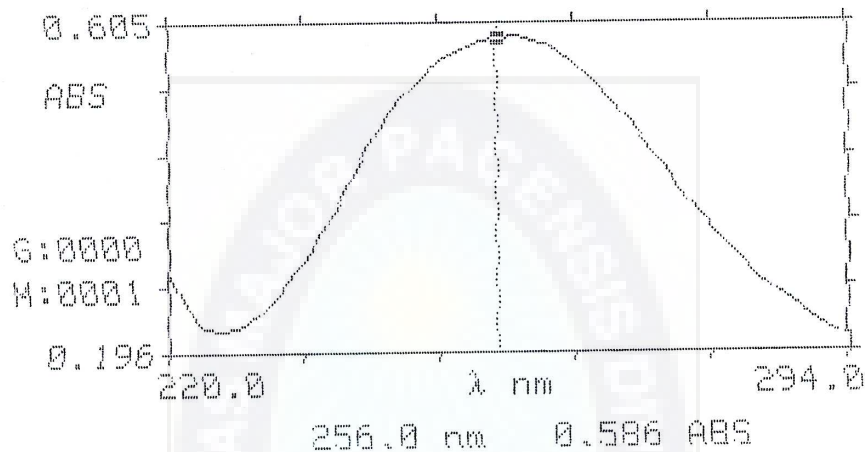
200-350 nm Paso 2.0 nm



Gráfica del Producto A

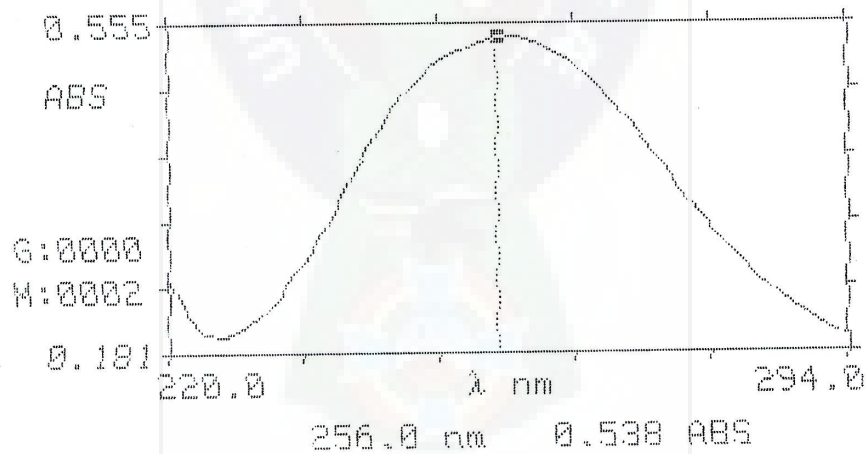
Barrida espectral del Producto B frente a estándar

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
20-AGO-09 12:35:58 EXPLORACION
200-350 nm Paso 2.0 nm



Grafica del estándar

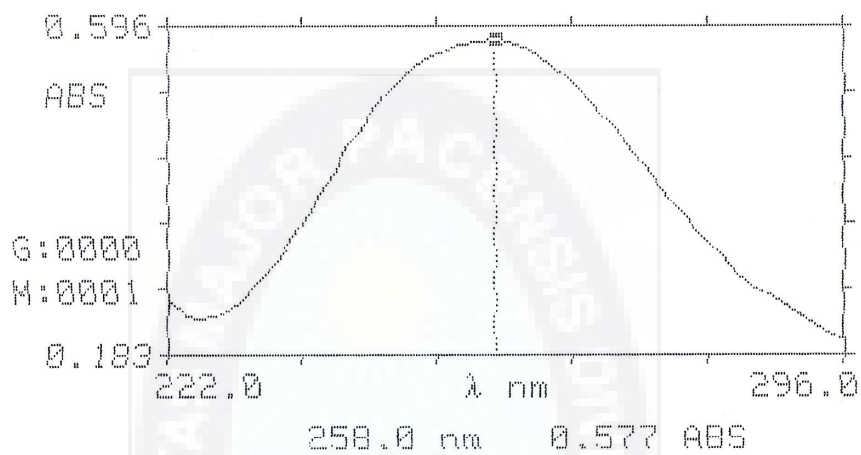
DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
20-AGO-09 12:41:22 EXPLORACION
200-350 nm Paso 2.0 nm



Gráfica del Producto B

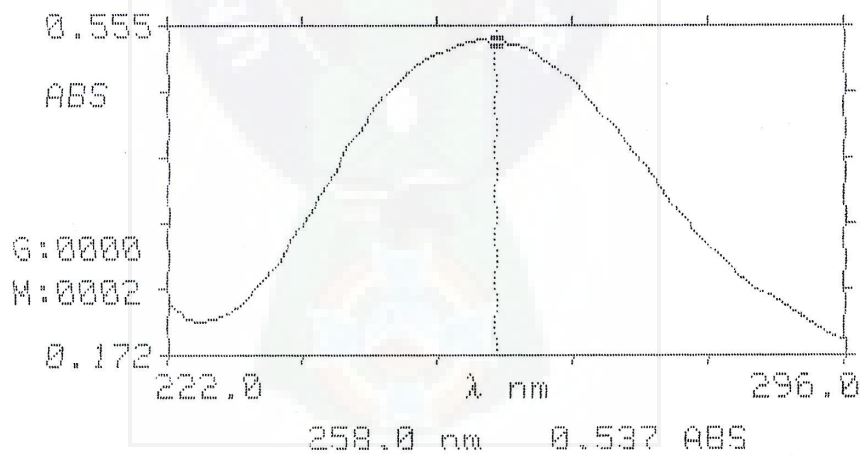
Barrida espectral del Producto C frente a estándar

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
01-SEP-09 12:31:55 EXPLORACION
200-350 nm Paso 2.0 nm



Gráfica del estándar

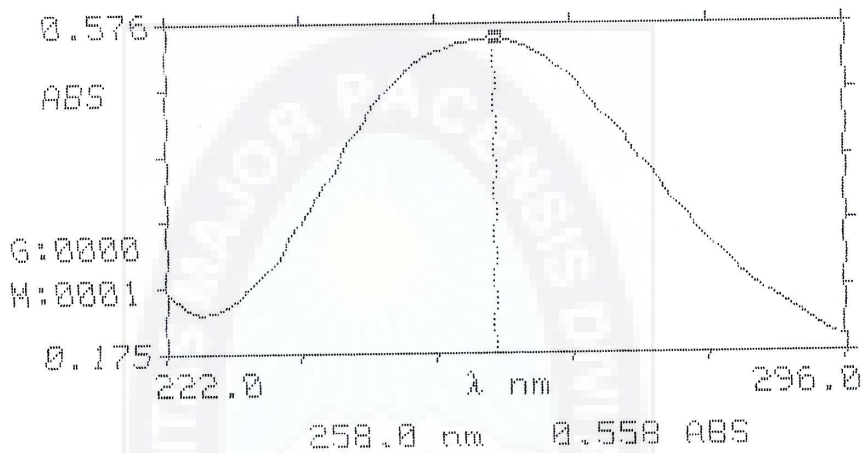
DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
01-SEP-09 12:34:34 EXPLORACION
200-350 nm Paso 2.0 nm



Gráfica del Producto C

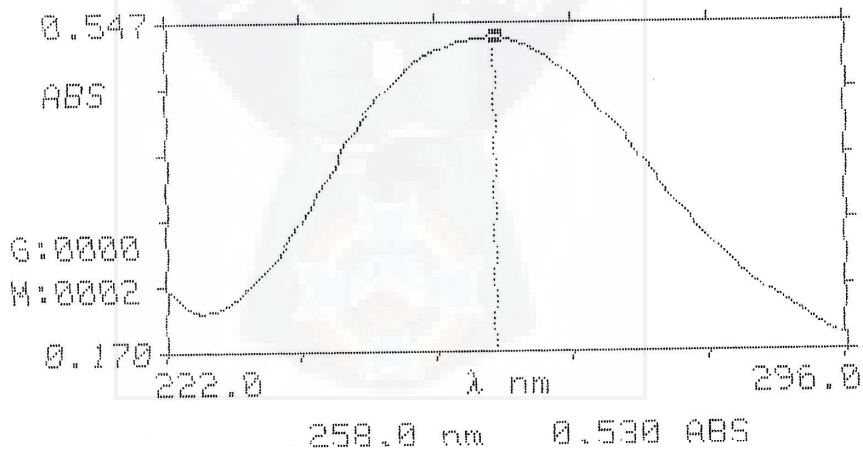
Barrida espectral del Producto D frente a estándar

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
08-SEP-09 11:40:46 EXPLORACION
200-350 nm Paso 2.0 nm



Gráfica del estándar

DR/4000U Serie No: 9710U0000709 2.01
08-SEP-09 11:43:07 EXPLORACION
200-350 nm Paso 2.0 nm



Gráfica del Producto D

ANEXO 2



UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Uniformidad de contenido para el Lote A-1

N° de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6013	0,0902	0,544	715	101,33	506,65
2	0,6051	0,0907	0,533	715	98,66	493,30
3	0,5939	0,0891	0,565	715	105,33	526,65
4	0,5971	0,0896	0,578	715	106,66	533,30
5	0,6147	0,0922	0,555	715	104,00	520,00
6	0,6090	0,0914	0,549	715	101,33	506,65
7	0,5973	0,0896	0,540	715	101,33	506,65
8	0,5993	0,0899	0,572	715	106,66	533,30
9	0,6042	0,0906	0,538	715	100,00	500,00
10	0,5937	0,0891	0,583	715	109,33	546,65
Promedio	0,60156				103,46300	517,31500
DS	0,00675				3,45362	17,26811
CV	1,12361				3,33802	3,33802

Uniformidad de contenido para el lote A-2

N° de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,5938	0,0891	0,556	715	102,66	513,30
2	0,5945	0,0892	0,521	715	97,16	485,80
3	0,5896	0,0884	0,575	715	107,22	536,10
4	0,6261	0,0939	0,519	715	96,78	483,90
5	0,5911	0,0887	0,567	715	105,73	528,65
6	0,6108	0,0916	0,529	715	98,64	493,20
7	0,5891	0,0884	0,525	715	97,90	489,50
8	0,6140	0,0921	0,534	715	99,58	497,90
9	0,5977	0,0897	0,553	715	103,12	515,60
10	0,6082	0,0912	0,532	715	99,21	496,05
Promedio	0,60149				100,80000	504,00000
DS	0,01255				3,66462	18,32313
CV	2,08760				3,63554	3,63554

Uniformidad de contenido para el lote A-3

N ^o de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,5918	0,0887	0,541	715	100,14	500,71
2	0,5925	0,0888	0,559	715	103,47	517,37
3	0,5891	0,0883	0,563	715	104,21	521,08
4	0,5899	0,0884	0,538	715	99,58	497,94
5	0,5921	0,0888	0,569	715	105,32	526,63
6	0,6118	0,0917	0,578	715	106,99	534,96
7	0,5893	0,0883	0,542	715	100,32	501,64
8	0,6107	0,0916	0,535	715	99,03	495,16
9	0,5987	0,0898	0,528	715	97,73	488,68
10	0,5997	0,0899	0,564	715	104,40	522,00
Promedio	0,59656				102,12464	510,62320
DS	0,02861				3,12201	15,61006
CV	4,86948				3,05706	3,05706

Uniformidad de contenido para el lote B-1

N ^o de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6115	0,0917	0,592	715	109,33	546,65
2	0,5910	0,0886	0,499	715	93,33	466,65
3	0,5960	0,0894	0,556	715	104,01	520,05
4	0,6086	0,0913	0,571	715	106,64	533,20
5	0,6348	0,0952	0,525	715	97,29	486,45
6	0,6598	0,0990	0,536	715	99,95	499,75
7	0,6092	0,0914	0,468	715	86,67	433,35
8	0,6030	0,0904	0,555	715	104,12	520,60
9	0,6014	0,0902	0,573	715	106,06	530,30
10	0,6037	0,0906	0,559	715	104,05	520,25
Promedio	0,61190				101,14500	505,72500
DS	0,02050				6,94208	34,71043
CV	3,35076				6,86350	6,86350

Uniformidad de contenido para el lote B-2

N ^o de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6184	0,0928	0,604	715	112,63	563,15
2	0,6115	0,0917	0,546	715	101,81	509,05
3	0,5994	0,0899	0,584	715	108,90	544,50
4	0,5981	0,0897	0,538	715	100,32	501,60
5	0,6117	0,0918	0,582	715	108,53	542,65
6	0,6097	0,0915	0,554	715	103,31	516,55
7	0,5290	0,0794	0,531	715	99,02	495,10
8	0,6121	0,0918	0,546	715	101,81	509,05
9	0,6063	0,0909	0,555	715	103,49	517,45
10	0,6160	0,0924	0,559	715	104,24	521,20
Promedio	0,60122				104,40600	522,0300
DS	0,02619				4,29584	21,4792
CV	4,35640				4,11455	4,1145

Uniformidad de contenido para el lote B-3

N ^o de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6189	0,0928	0,620	715	115,61	578,05
2	0,6103	0,0915	0,552	715	102,93	514,65
3	0,6003	0,0900	0,598	715	111,51	557,55
4	0,6135	0,0920	0,539	715	100,51	502,55
5	0,6306	0,0946	0,619	715	115,43	577,15
6	0,5526	0,0829	0,535	715	99,76	498,80
7	0,6100	0,0915	0,610	715	113,75	568,75
8	0,5913	0,0887	0,539	715	100,51	502,55
9	0,5991	0,0899	0,542	715	101,07	505,35
10	0,5937	0,0891	0,532	715	99,21	496,05
Promedio	0,60203				106,02900	530,14500
DS	0,02109				7,07690	35,38451
CV	3,50343				6,67449	6,67449

Uniformidad de contenido para el lote C-1

N ^o de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absortividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,584	0,0876	0,516	715	96,22	481,10
2	0,5788	0,0868	0,565	715	105,36	526,80
3	0,5784	0,0867	0,518	715	96,59	482,95
4	0,5861	0,0879	0,631	715	117,66	588,30
5	0,5888	0,0882	0,534	715	95,58	477,90
6	0,5783	0,0867	0,520	715	96,96	484,80
7	0,5782	0,0867	0,514	715	95,85	479,25
8	0,5801	0,0870	0,539	715	100,51	502,55
9	0,5838	0,0876	0,530	715	98,83	494,15
10	0,5774	0,0866	0,518	715	96,59	482,95
Promedio	0,58139				100,01500	500,07500
DS	0,00398				6,87812	34,39060
CV	0,68481				6,87709	6,87709

Uniformidad de contenido para el lote C-2

N ^o de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absortividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,5806	0,0871	0,535	715	99,76	498,80
2	0,5781	0,0867	0,501	715	93,42	467,10
3	0,5774	0,0866	0,501	715	93,42	467,10
4	0,5908	0,0886	0,573	715	106,85	534,25
5	0,5776	0,0866	0,512	715	95,47	477,35
6	0,5851	0,0878	0,513	715	95,66	478,30
7	0,5802	0,0870	0,510	715	95,10	475,50
8	0,5842	0,0876	0,540	715	100,69	503,45
9	0,5783	0,0867	0,557	715	103,86	519,30
10	0,5764	0,0865	0,558	715	104,05	520,25
Promedio	0,58087				98,82800	494,14000
DS	0,00453				4,88741	24,43709
CV	0,78073				4,94537	4,94537

Uniformidad de contenido para el lote C-3

N ^o de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absortividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,5788	0,0868	0,593	715	110,58	552,90
2	0,5914	0,0887	0,557	715	103,86	519,30
3	0,5833	0,0875	0,550	715	102,56	512,80
4	0,5912	0,0887	0,549	715	102,37	511,85
5	0,5818	0,0873	0,549	715	102,37	511,85
6	0,5793	0,0869	0,537	715	100,14	500,70
7	0,5890	0,0884	0,592	715	110,39	551,95
8	0,5692	0,0854	0,535	715	99,76	498,80
9	0,5846	0,0877	0,552	715	102,94	514,70
10	0,5812	0,0872	0,597	715	111,32	556,60
Promedio	0,58298				104,62900	523,14500
DS	0,00669				4,41162	22,05814
CV	1,14768				4,21645	4,21645

Uniformidad de contenido para el Lote D-1

N ^o de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absortividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6270	0,0941	0,584	715	108,90	544,50
2	0,6317	0,0948	0,545	715	101,63	508,15
3	0,6233	0,0935	0,548	715	102,19	510,95
4	0,6229	0,0934	0,577	715	107,59	537,95
5	0,6135	0,0920	0,521	715	97,16	485,80
6	0,6213	0,0932	0,531	715	99,02	495,10
7	0,6276	0,0941	0,547	715	102,00	510,00
8	0,6169	0,0925	0,530	715	98,83	494,15
9	0,6170	0,0926	0,573	715	106,85	534,25
10	0,6275	0,0941	0,592	715	110,39	551,95
Promedio	0,62287				103,45600	517,28000
DS	0,00576				4,64400	23,22003
CV	0,92596				4,48887	4,48887

Uniformidad de contenido para el Lote D-2

N ^o de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6125	0,0919	0,572	715	106,66	533,3
2	0,6152	0,0923	0,586	715	109,27	546,35
3	0,6211	0,0932	0,584	715	108,9	544,5
4	0,6210	0,0932	0,555	715	103,49	517,45
5	0,6140	0,0921	0,564	715	105,17	525,85
6	0,6153	0,0923	0,565	715	105,36	526,8
7	0,6198	0,0930	0,570	715	106,29	531,45
8	0,6183	0,0927	0,586	715	109,28	546,4
9	0,6118	0,0918	0,585	715	109,09	545,45
10	0,6095	0,0914	0,594	715	110,77	553,85
Promedio	0,61585				107,42800	537,14000
DS	0,00405				2,34967	11,74837
CV	0,65798				2,18720	2,18720

Uniformidad de contenido para el Lote D-3

N ^o de tableta	Peso de la tableta	Tableta pesada	Absorbancia	Coefficiente de absorptividad	% de Paracetamol	mg de paracetamol por tableta
1	0,6159	0,0924	0,530	715	98,83	494,15
2	0,6146	0,0922	0,531	715	99,02	495,10
3	0,6197	0,0930	0,568	715	105,92	529,60
4	0,6212	0,0932	0,551	715	102,75	513,75
5	0,6154	0,0923	0,530	715	98,83	494,15
6	0,6232	0,0935	0,571	715	106,48	532,40
7	0,6160	0,0924	0,583	715	108,72	543,60
8	0,6168	0,0925	0,543	715	101,26	506,30
9	0,6177	0,0926	0,573	715	106,85	534,25
10	0,6130	0,0920	0,562	715	104,80	524,00
Promedio	0,61735				103,34600	516,73000
DS	0,00314				3,71077	18,55388
CV	0,50996				3,59063	3,59063

CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

LOTE	Peso de la tableta (g)	Cantidad de tab pesada (g)	Absorbancia	Contenido de Paracetamol (mg)	Contenido de Paracetamol (%)
A-1	0,6013	0,0902	0,544	506,65	101,33
	0,6051	0,0907	0,533	493,30	98,66
	0,5939	0,0891	0,565	526,65	105,33
Prom.	0,60010			508,86666	101,77333
DS					3,35702
CV					3,29853
A-2	0,5938	0,0891	0,556	513,30	102,66
	0,5945	0,0892	0,521	485,80	97,16
	0,5896	0,0884	0,575	536,10	107,22
Prom.	0,59263			511,73333	102,34666
DS					5,03731
CV					4,92181
A-3	0,5918	0,0887	0,541	500,71	100,14
	0,5925	0,0888	0,559	517,37	103,47
	0,5891	0,0883	0,563	521,08	104,21
Prom.	0,59113			513,05333	102,60666
DS					2,16800
CV					2,11292
B1	0,6115	0,0917	0,920	546,65	109,33
	0,5910	0,0886	0,499	466,65	93,33
	0,5960	0,0894	0,556	520,05	104,01
Prom.	0,5995			511,11666	102,22333
DS					8,14825
CV					7,97103
B-2	0,6184	0,0928	0,561	523,05	104,61
	0,6115	0,0917	0,546	509,05	101,81
	0,5994	0,0899	0,554	544,50	103,31
Prom.	0,60976			525,53333	103,24333
DS					1,40118
CV					1,35717
B-3	0,6189	0,0928	0,559	521,20	104,24
	0,6103	0,0915	0,552	514,65	102,93
	0,6003	0,0900	0,548	510,95	102,19
Prom.	0,60983			515,60000	103,12000
DS					1,03812
CV					1,00671

LOTE	Peso de la tableta (g)	Cantidad de tab pesada (g)	Absorbancia	Contenido de Paracetamol (mg)	Contenido de Paracetamol (%)
C-1	0,5840	0,0876	0,516	481,10	96,22
	0,5788	0,0868	0,565	526,80	105,36
	0,5784	0,0867	0,518	482,95	96,59
Prom.	0,58040			496,95000	99,39000
DS					5,17348
CV					5,20523
C-2	0,5806	0,0871	0,535	498,8	99,76
	0,5781	0,0867	0,501	467,1	93,42
	0,5774	0,0866	0,501	467,1	93,42
Prom.	0,57870			477,66666	95,53333
DS					3,66040
CV					3,83154
C-3	0,5788	0,0868	0,563	524,9	104,98
	0,5914	0,0887	0,557	519,3	103,86
	0,5833	0,0875	0,550	512,8	102,56
Prom.	0,58450			519,00000	103,80000
DS					1,21111
CV					1,16677
D-1	0,6270	0,0941	0,584	544,50	108,90
	0,6317	0,0948	0,545	508,15	101,63
	0,6233	0,0935	0,548	510,95	102,19
Prom.	0,62733			521,20000	104,24000
DS					4,04538
CV					3,88083
D-2	0,6125	0,0919	0,572	533,30	106,66
	0,6152	0,0923	0,560	522,10	104,42
	0,6211	0,0932	0,554	516,55	103,31
Prom.	0,61626			523,98333	104,79666
DS					1,70646
CV					1,62836
D-3	0,6159	0,0924	0,530	494,15	98,83
	0,6146	0,0922	0,531	495,10	99,02
	0,6197	0,0930	0,568	529,60	105,92
Prom.	0,61673			506,28333	101,25666
DS					4,03968
CV					3,98954

ANEXO 3



ENSAYO DE DISOLUCIÓN

Lote	Absorbancia	Cantidad declarada (mg)	Coefficiente de absorptividad	Concentración de Paracetamol (mg/ml)	Concentración de Paracetamol (mg)	Porcentaje de Paracetamol (%)
A-1	0,232	500	715	0,0032	214,72	42,94
A-1	0,215	500	715	0,0030	198,99	39,79
A-1	0,247	500	715	0,0034	228,60	45,72
A-1	0,287	500	715	0,0040	265,63	53,12
A-1	0,268	500	715	0,0037	248,04	49,60
A-1	0,283	500	715	0,0039	261,92	52,38
A-2	0,206	500	715	0,0028	190,66	38,13
A-2	0,194	500	715	0,0027	179,55	35,91
A-2	0,185	500	715	0,0025	171,22	34,24
A-2	0,160	500	715	0,0022	148,08	29,61
A-2	0,199	500	715	0,0027	184,18	36,83
A-2	0,185	500	715	0,0025	171,22	34,24
A-3	0,480	500	715	0,0067	444,26	88,85
A-3	0,548	500	715	0,0076	507,19	101,43
A-3	0,491	500	715	0,0068	454,44	90,88
A-3	0,525	500	715	0,0073	485,91	97,18
A-3	0,473	500	715	0,0066	437,78	87,55
A-3	0,459	500	715	0,0064	424,82	84,96
B-1	0,531	500	715	0,0074	491,46	98,29
B-1	0,557	500	715	0,0077	515,52	103,10
B-1	0,524	500	715	0,0073	484,98	96,99
B-1	0,508	500	715	0,0071	470,17	94,03
B-1	0,537	500	715	0,0075	497,01	99,40
B-1	0,532	500	715	0,0074	492,38	98,47
B-2	0,544	500	715	0,0076	503,49	100,69
B-2	0,526	500	715	0,0073	486,83	97,36
B-2	0,536	500	715	0,0074	496,09	99,21
B-2	0,560	500	715	0,0078	518,30	103,66
B-2	0,505	500	715	0,0070	467,40	93,48
B-2	0,525	500	715	0,0073	485,91	97,18
B-3	0,561	500	715	0,0078	519,23	103,84
B-3	0,525	500	715	0,0073	485,91	97,18
B-3	0,550	500	715	0,0076	509,04	101,80
B-3	0,567	500	715	0,0079	524,78	104,95
B-3	0,529	500	715	0,0073	489,61	97,92
B-3	0,548	500	715	0,0076	507,19	101,43

Lote	Absorbancia	Cantidad declarada (mg)	Coefficiente de absortividad	Concentración de Paracetamol (mg/ml)	Concentración de Paracetamol (mg)	Porcentaje de Paracetamol (%)
C-1	0,507	500	715	0,0070	469,25	93,85
C-1	0,505	500	715	0,0070	467,40	93,48
C-1	0,537	500	715	0,0075	497,01	99,40
C-1	0,527	500	715	0,0073	487,76	97,55
C-1	0,526	500	715	0,0073	486,83	97,36
C-1	0,546	500	715	0,0076	505,34	101,06
C-2	0,496	500	715	0,0069	459,07	91,81
C-2	0,495	500	715	0,0069	458,14	91,62
C-2	0,493	500	715	0,0068	456,29	91,25
C-2	0,499	500	715	0,0069	461,84	92,36
C-2	0,537	500	715	0,0075	497,01	99,40
C-2	0,508	500	715	0,0071	470,17	94,03
C-3	0,547	500	715	0,0076	506,27	101,25
C-3	0,558	500	715	0,0078	516,45	103,29
C-3	0,541	500	715	0,0075	500,71	100,14
C-3	0,561	500	715	0,0078	519,23	103,84
C-3	0,540	500	715	0,0075	499,79	99,95
C-3	0,593	500	715	0,0082	548,84	109,76
D-1	0,533	500	715	0,0074	493,31	98,66
D-1	0,554	500	715	0,0077	512,75	102,55
D-1	0,520	500	715	0,0072	481,28	96,25
D-1	0,537	500	715	0,0075	497,01	99,40
D-1	0,572	500	715	0,0080	529,41	105,88
D-1	0,533	500	715	0,0074	493,31	98,66
D-2	0,561	500	715	0,0078	519,23	103,84
D-2	0,537	500	715	0,0075	497,01	99,40
D-2	0,524	500	715	0,0073	484,98	96,99
D-2	0,518	500	715	0,0072	479,43	95,88
D-2	0,529	500	715	0,0073	489,61	97,92
D-2	0,516	500	715	0,0072	477,58	95,51
D-3	0,570	500	715	0,0079	527,56	105,51
D-3	0,535	500	715	0,0074	495,16	99,03
D-3	0,562	500	715	0,0078	520,15	104,03
D-3	0,563	500	715	0,0078	521,08	104,21
D-3	0,555	500	715	0,0077	513,67	102,73
D-3	0,560	500	715	0,0078	518,30	103,66

Lote	Absorbancia	Cantidad declarada (mg)	Coefficiente de absortividad	Concentración de Paracetamol (mg/ml)	Concentración de Paracetamol (mg)	Porcentaje de Paracetamol (%)
A-1	0,232	500	715	0,0032	214,72	42,94
A-1	0,215	500	715	0,0030	198,99	39,79
A-1	0,247	500	715	0,0034	228,60	45,72
A-1	0,287	500	715	0,0040	265,63	53,12
A-1	0,268	500	715	0,0037	248,04	49,60
A-1	0,283	500	715	0,0039	261,92	52,38
					Promedio	47,26450
					DS	5,34534
					CV	11,30943
A-2	0,206	500	715	0,0028	190,66	38,13
A-2	0,194	500	715	0,0027	179,55	35,91
A-2	0,185	500	715	0,0025	171,22	34,24
A-2	0,160	500	715	0,0022	148,08	29,61
A-2	0,199	500	715	0,0027	184,18	36,83
A-2	0,185	500	715	0,0025	171,22	34,24
					Promedio	34,83134
					DS	2,96502
					CV	8,51250
A-3	0,480	500	715	0,0067	444,26	88,85
A-3	0,548	500	715	0,0076	507,19	101,43
A-3	0,491	500	715	0,0068	454,44	90,88
A-3	0,525	500	715	0,0073	485,91	97,18
A-3	0,473	500	715	0,0066	437,78	87,55
A-3	0,459	500	715	0,0064	424,82	84,96
					Promedio	91,81406
					DS	6,26314
					CV	6,82155
B-1	0,531	500	715	0,0074	491,46	98,29
B-1	0,557	500	715	0,0077	515,52	103,10
B-1	0,524	500	715	0,0073	484,98	96,99
B-1	0,508	500	715	0,0071	470,17	94,03
B-1	0,537	500	715	0,0075	497,01	99,403
B-1	0,532	500	715	0,0074	492,38	98,477
					Promedio	98,38543
					DS	2,97271
					CV	3,02149

Lote	Absorbancia	Cantidad declarada (mg)	Coefficiente de absortividad	Concentración de Paracetamol (mg/ml)	Concentración de Paracetamol (mg)	Porcentaje de Paracetamol (%)
B-2	0,544	500	715	0,0076	503,49	100,69
B-2	0,526	500	715	0,0073	486,83	97,36
B-2	0,536	500	715	0,0074	496,09	99,21
B-2	0,560	500	715	0,0078	518,30	103,66
B-2	0,505	500	715	0,0070	467,40	93,48
B-2	0,525	500	715	0,0073	485,91	97,18
					Promedio	98,60139
					DS	3,46834
					CV	3,51754
B-3	0,561	500	715	0,0078	519,23	103,84
B-3	0,525	500	715	0,0073	485,91	97,182
B-3	0,550	500	715	0,0076	509,04	101,80
B-3	0,567	500	715	0,0079	524,78	104,95
B-3	0,529	500	715	0,0073	489,61	97,92
B-3	0,548	500	715	0,0076	507,19	101,43
					Promedio	101,19292
					DS	3,11218
					CV	3,07549
C-1	0,507	500	715	0,0070	469,25	93,85
C-1	0,505	500	715	0,0070	467,40	93,48
C-1	0,537	500	715	0,0075	497,01	99,40
C-1	0,527	500	715	0,0073	487,76	97,55
C-1	0,526	500	715	0,0073	486,83	97,36
C-1	0,546	500	715	0,0076	505,34	101,06
					Promedio	97,12052
					DS	3,00006
					CV	3,08900
C-2	0,496	500	715	0,0069	459,07	91,81
C-2	0,495	500	715	0,0069	458,14	91,62
C-2	0,493	500	715	0,0068	456,29	91,25
C-2	0,499	500	715	0,0069	461,84	92,36
C-2	0,537	500	715	0,0075	497,01	99,40
C-2	0,508	500	715	0,0071	470,17	94,03
					Promedio	93,41834
					DS	3,09008
					CV	3,30778

Lote	Absorbancia	Cantidad declarada (mg)	Coefficiente de absorptividad	Concentración de Paracetamol (mg/ml)	Concentración de Paracetamol (mg)	Porcentaje de Paracetamol (%)
C-3	0,547	500	715	0,0076	506,27	101,25
C-3	0,558	500	715	0,0078	516,45	103,29
C-3	0,541	500	715	0,0075	500,71	100,14
C-3	0,561	500	715	0,0078	519,23	103,84
C-3	0,540	500	715	0,0075	499,79	99,95
C-3	0,593	500	715	0,0082	548,84	109,76
					Promedio	103,04401
					DS	3,66247
					CV	3,55428
D-1	0,533	500	715	0,0074	493,31	98,66
D-1	0,554	500	715	0,0077	512,75	102,55
D-1	0,520	500	715	0,0072	481,28	96,25
D-1	0,537	500	715	0,0075	497,01	99,40
D-1	0,572	500	715	0,0080	529,41	105,88
D-1	0,533	500	715	0,0074	493,31	98,66
					Promedio	100,23652
					DS	3,42676
					CV	3,41868
D-2	0,561	500	715	0,0078	519,23	103,84
D-2	0,537	500	715	0,0075	497,01	99,40
D-2	0,524	500	715	0,0073	484,98	96,99
D-2	0,518	500	715	0,0072	479,43	95,88
D-2	0,529	500	715	0,0073	489,61	97,92
D-2	0,516	500	715	0,0072	477,58	95,51
					Promedio	98,26203
					DS	3,07841
					CV	3,13286
D-3	0,570	500	715	0,0079	527,56	105,51
D-3	0,535	500	715	0,0074	495,16	99,03
D-3	0,562	500	715	0,0078	520,15	104,03
D-3	0,563	500	715	0,0078	521,08	104,21
D-3	0,555	500	715	0,0077	513,67	102,73
D-3	0,560	500	715	0,0078	518,30	103,66
					Promedio	103,19827
					DS	2,22977
					CV	2,16067

SEGUNDA ETAPA ENSAYO DE DISOLUCIÓN
PARA EL PRODUCTO A

Lote	Tableta	Absorbancia	Coefficiente de Absortividad	Cantidad de Paracetamol en (mg/ml)	Cantidad de Paracetamol en (mg)	Cantidad de Paracetamol en (%)
A-1	1	0,232	715	0,0032	214,72	42,94
A-1	2	0,215	715	0,0030	198,99	39,79
A-1	3	0,247	715	0,0034	228,60	45,72
A-1	4	0,287	715	0,0040	265,63	53,12
A-1	5	0,268	715	0,0037	248,04	49,60
A-1	6	0,283	715	0,0039	261,92	52,38
A-1	7	0,283	715	0,0039	261,92	52,38
A-1	8	0,278	715	0,0038	257,30	51,46
A-1	9	0,236	715	0,0033	218,42	43,68
A-1	10	0,224	715	0,0031	207,32	41,46
A-1	11	0,269	715	0,0037	248,97	49,79
A-1	12	0,266	715	0,0037	246,19	49,23
Promedio					238,17359	47,63471
A-2	1	0,206	715	0,0028	190,66	38,13
A-2	2	0,194	715	0,0027	179,55	35,91
A-2	3	0,185	715	0,0025	171,22	34,24
A-2	4	0,16	715	0,0022	148,08	29,61
A-2	5	0,199	715	0,0027	184,18	36,83
A-2	6	0,185	715	0,0025	171,22	34,24
A-2	7	0,183	715	0,0025	169,37	33,87
A-2	8	0,19	715	0,0026	175,85	35,17
A-2	9	0,198	715	0,0027	183,25	36,65
A-2	10	0,197	715	0,0027	182,33	36,46
A-2	11	0,193	715	0,0026	178,63	35,72
A-2	12	0,194	715	0,0027	179,55	35,91
Promedio					176,16207	35,23241

TERCERA ETAPA DEL ENSAYO DE DISOLUCIÓN
PARA EL PRODUCTO A

Lote	Tableta	Absorbancia	Coefficiente de Absortividad	Cantidad de Paracetamol en (mg/ml)	Cantidad de Paracetamol en (mg)	Cantidad de Paracetamol en (%)
A-1	1	0,232	715	0,0032	214,72	42,94
A-1	2	0,215	715	0,0030	198,99	39,79
A-1	3	0,247	715	0,0034	228,60	45,72
A-1	4	0,287	715	0,0040	265,63	53,12
A-1	5	0,268	715	0,0037	248,04	49,60
A-1	6	0,283	715	0,0039	261,92	52,38
A-1	7	0,283	715	0,0039	261,92	52,38
A-1	8	0,278	715	0,0038	257,30	51,46
A-1	9	0,236	715	0,0033	218,42	43,68
A-1	10	0,224	715	0,0031	207,32	41,46
A-1	11	0,269	715	0,0037	248,97	49,79
A-1	12	0,266	715	0,0037	246,19	49,23
A-1	13	0,276	715	0,0038	255,45	51,09
A-1	14	0,239	715	0,0033	221,20	44,24
A-1	15	0,238	715	0,0033	220,27	44,05
A-1	16	0,281	715	0,0039	260,07	52,01
A-1	17	0,259	715	0,0036	239,71	47,94
A-1	18	0,236	715	0,0033	218,42	43,68
A-1	19	0,284	715	0,0039	262,85	52,57
A-1	20	0,247	715	0,0034	228,60	45,72
A-1	21	0,278	715	0,0038	257,30	51,46
A-1	22	0,251	715	0,0035	232,31	46,46
A-1	23	0,264	715	0,0036	244,34	48,86
A-1	24	0,225	715	0,0031	208,24	41,64
Promedio					237,40230	47,55758

Lote	Tableta	Absorbancia	Coefficiente de Absortividad	Cantidad de Paracetamol en (mg/ml)	Cantidad de Paracetamol en (mg)	Cantidad de Paracetamol en (%)
A-2	1	0,206	715	0,0028	190,66	38,13
A-2	2	0,194	715	0,0027	179,55	35,91
A-2	3	0,185	715	0,0025	171,22	34,24
A-2	4	0,160	715	0,0022	148,08	29,61
A-2	5	0,199	715	0,0027	184,18	36,83
A-2	6	0,185	715	0,0025	171,22	34,24
A-2	7	0,183	715	0,0025	169,37	33,87
A-2	8	0,190	715	0,0026	175,85	35,17
A-2	9	0,198	715	0,0027	183,25	36,65
A-2	10	0,197	715	0,0027	182,33	36,46
A-2	11	0,193	715	0,0026	178,63	35,72
A-2	12	0,194	715	0,0027	179,55	35,91
A-2	13	0,211	715	0,0029	195,29	39,05
A-2	14	0,198	715	0,0027	183,25	36,65
A-2	15	0,203	715	0,0028	187,88	37,57
A-2	16	0,193	715	0,0026	178,63	35,72
A-2	17	0,182	715	0,0025	168,44	33,68
A-2	18	0,189	715	0,0026	174,92	34,98
A-2	19	0,199	715	0,0027	184,18	36,83
A-2	20	0,195	715	0,0027	180,48	36,09
A-2	21	0,188	715	0,0026	174,00	34,80
A-2	22	0,184	715	0,0025	170,30	34,06
A-2	23	0,191	715	0,0026	176,77	35,35
A-2	24	0,208	715	0,0029	192,51	38,50
Promedio					180,55841	35,67204

ANEXO 4



PERFILES DE DISOLUCIÓN

Lote	Tiempo	0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
A-1	tab 1	0	33,34	34,79	52,53	68,97	84,47
	tab 2	0	37,02	43,11	59,93	80,61	99,62
	tab 3	0	31,47	32,20	43,84	61,57	81,69
	tab 4	0	34,43	36,82	48,46	60,46	78,73
	tab 5	0	35,54	32,38	47,35	61,39	76,70
	tab 6	0	34,24	37,93	51,24	69,15	87,42
A-2	tab 1	0	17,58	29,24	43,47	56,58	81,14
	tab 2	0	13,32	21,65	31,81	41,42	47,13
	tab 3	0	12,22	20,54	32,37	38,83	48,61
	tab 4	0	15,36	22,02	32,55	45,48	60,81
	tab 5	0	12,96	17,02	24,23	32,91	39,74
	tab 6	0	13,88	20,72	31,07	37,90	48,42
A-3	tab 1	0	19,62	36,08	51,98	71,37	92,78
	tab 2	0	27,95	62,73	97,29	114,45	120,32
	tab 3	0	23,51	45,70	83,05	103,17	117,37
	tab 4	0	22,95	47,18	81,39	103,17	114,41
	tab 5	0	19,44	19,80	52,72	71,74	91,12
	tab 6	0	24,80	59,40	92,11	111,86	117,37
B-1	tab 1	0	94,04	100,85	101,73	101,69	102,58
	tab 2	0	93,48	103,44	104,14	104,47	107,38
	tab 3	0	87,93	100,66	102,47	103,91	104,059
	tab 4	0	93,66	104,92	107,28	107,98	109,79
	tab 5	0	90,33	97,14	102,29	103,54	104,80
	tab 6	0	87,56	94,55	95,81	97,26	97,77
B-2	tab 1	0	72,19	89,37	97,29	97,63	98,70
	tab 2	0	91,10	100,11	103,58	105,39	105,72
	tab 3	0	86,63	90,48	94,52	95,22	95,56
	tab 4	0	64,97	82,53	89,16	89,68	90,57
	tab 5	0	67,53	88,079	98,59	98,55	100,18
	tab 6	0	67,75	83,27	96,74	98,92	99,44
B-3	tab 1	0	95,15	105,66	107,84	108,54	109,79
	tab 2	0	104,59	110,10	111,54	112,23	112,19
	tab 3	0	93,48	102,51	106,91	107,06	108,49
	tab 4	0	79,23	97,52	99,88	102,62	102,77
	tab 5	0	60,90	92,52	105,06	105,58	108,68
	tab 6	0	87,93	101,96	105,43	105,76	106,46

Lote	Tiempo	0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
C-1	tab 1	0	90,52	101,40	106,36	106,87	106,83
	tab 2	0	92,55	108,62	110,79	111,49	112,56
	tab 3	0	85,52	98,62	104,87	105,21	105,35
	tab 4	0	84,59	96,96	98,40	100,58	101,29
	tab 5	0	89,04	99,55	103,40	104,65	104,61
	tab 6	0	86,08	102,33	105,25	105,39	108,49
C-2	tab 1	0	82,56	101,77	106,72	107,79	109,42
	tab 2	0	89,04	105,84	111,35	113,34	113,67
	tab 3	0	79,60	99,92	103,95	105,21	107,02
	tab 4	0	78,86	95,48	100,25	101,69	101,84
	tab 5	0	80,89	95,66	102,10	102,25	104,61
	tab 6	0	75,89	100,85	104,69	107,79	108,12
C-3	tab 1	0	91,07	106,40	110,61	111,31	111,64
	tab 2	0	89,04	108,99	113,38	116,67	117,55
	tab 3	0	86,63	103,99	107,10	108,17	108,49
	tab 4	0	79,41	98,10	103,58	103,91	104,06
	tab 5	0	79,23	100,48	104,69	105,20	105,35
	tab 6	0	85,34	103,25	108,39	110,02	110,16
D-1	tab 1	0	89,22	104,36	109,50	109,83	113,12
	tab 2	0	92,74	109,54	111,35	113,53	116,44
	tab 3	0	89,41	102,14	106,73	108,35	109,60
	tab 4	0	87,00	99,18	102,66	105,02	108,31
	tab 5	0	86,26	101,22	101,36	106,50	111,27
	tab 6	0	88,48	97,33	101,92	110,38	114,96
D-2	tab 1	0	83,85	98,99	100,62	100,77	101,29
	tab 2	0	86,08	102,88	106,17	107,06	107,38
	tab 3	0	81,82	97,14	98,59	99,10	99,25
	tab 4	0	79,41	90,48	94,70	95,22	95,37
	tab 5	0	80,71	94,55	97,85	97,99	98,69
	tab 6	0	81,82	96,04	99,14	100,77	100,73
D-3	tab 1	0	80,71	95,85	105,06	105,76	106,83
	tab 2	0	88,11	100,10	103,58	104,28	104,79
	tab 3	0	80,72	100,66	102,84	103,17	103,68
	tab 4	0	80,15	97,33	102,28	102,61	103,31
	tab 5	0	82,56	103,06	103,39	104,09	104,98
	tab 6	0	84,22	103,43	103,95	104,83	105,35

Lote	Tiempo	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
A-1	tab 1	33,34	34,79	52,53	68,97	84,47
	tab 2	37,02	43,11	59,93	80,61	99,62
	tab 3	31,47	32,2	43,84	61,57	81,69
	tab 4	34,43	36,82	48,46	60,46	78,73
	tab 5	35,54	32,38	47,35	61,39	76,7
	tab 6	34,24	37,93	51,24	69,15	87,42
Promedio		34,34	36,205	50,558	67,025	84,771
DS		1,890	4,091	5,513	7,713	8,230
CV		5,506	11,301	10,905	11,507	9,709
A-2	tab 1	17,58	29,24	43,47	56,58	81,14
	tab 2	13,32	21,65	31,81	41,42	47,13
	tab 3	12,22	20,54	32,37	38,83	48,61
	tab 4	15,36	22,02	32,55	45,48	60,81
	tab 5	12,96	17,02	24,23	32,91	39,74
	tab 6	13,88	20,72	31,07	37,9	48,42
Promedio		14,22	21,865	32,583	42,186	54,308
DS		1,954	4,024	6,184	8,176	14,785
CV		13,745	18,408	18,980	19,382	27,225
A-3	tab 1	19,62	36,08	51,98	71,37	92,78
	tab 2	27,95	62,73	97,29	114,45	120,32
	tab 3	23,51	45,7	83,05	103,17	117,37
	tab 4	22,95	47,18	81,39	103,17	114,41
	tab 5	19,44	19,8	52,72	71,74	91,12
	tab 6	24,80	59,4	92,11	111,86	117,37
Promedio		23,045	45,148	76,423	95,96	108,895
DS		3,227	15,757	19,541	19,441	13,268
CV		14,006	34,900	25,570	20,260	12,184

Lote	Tiempo	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
B-1	tab 1	94,04	100,85	101,73	101,69	102,58
	tab 2	93,48	103,44	104,14	104,47	107,38
	tab 3	87,93	100,66	102,47	103,91	104,059
	tab 4	93,66	104,92	107,28	107,98	109,79
	tab 5	90,33	97,14	102,29	103,54	104,8
	tab 6	87,56	94,55	95,81	97,26	97,77
Promedio		91,166	100,26	102,286	103,141	104,396
DS		2,966	3,864	3,759	3,539	4,134
CV		3,254	3,854	3,675	3,431	3,960
B-2	tab 1	72,19	89,37	97,29	97,63	98,7
	tab 2	91,1	100,11	103,58	105,39	105,72
	tab 3	86,63	90,48	94,52	95,22	95,56
	tab 4	64,97	82,53	89,16	89,68	90,57
	tab 5	67,53	88,079	98,59	98,55	100,18
	tab 6	67,75	83,27	96,74	98,92	99,44
Promedio		73,033	88,973	96,646	97,565	98,361
DS		11,053	6,345	4,750	5,132	5,045
CV		14,731	7,131	4,915	5,260	5,129
B-3	tab 1	95,15	105,66	107,84	108,54	109,79
	tab 2	104,59	110,1	111,54	112,23	112,19
	tab 3	93,48	102,51	106,91	107,06	108,49
	tab 4	79,23	97,52	99,88	102,62	102,77
	tab 5	60,9	92,52	105,06	105,58	108,68
	tab 6	87,93	101,96	105,43	105,76	106,46
Promedio		86,88	101,711	106,11	106,965	108,063
DS		15,232	6,143	3,833	3,239	3,198
CV		17,533	6,040	3,613	3,028	2,960

Lote	Tiempo	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
C-1	tab 1	90,52	101,4	106,36	106,87	106,83
	tab 2	92,55	108,62	110,79	111,49	112,56
	tab 3	85,52	98,62	104,87	105,21	105,35
	tab 4	84,59	96,96	98,4	100,58	101,29
	tab 5	89,04	99,55	103,4	104,65	104,61
	tab 6	86,08	102,33	105,25	105,39	108,49
Promedio		88,05	101,246	104,845	105,698	106,521
DS		3,149	4,091	4,035	3,536	3,816
CV		3,576	4,041	3,849	3,346	3,582
C-2	tab 1	82,56	101,77	106,72	107,79	109,42
	tab 2	89,04	105,84	111,35	113,34	113,67
	tab 3	79,6	99,92	103,95	105,21	107,02
	tab 4	78,86	95,48	100,25	101,69	101,84
	tab 5	80,89	95,66	102,1	102,25	104,61
	tab 6	75,89	100,85	104,69	107,79	108,12
Promedio		81,14	99,92	104,843	106,345	107,446
DS		4,463	3,929	3,880	4,308	4,067
CV		5,501	3,932	3,701	4,051	3,786
C-3	tab 1	91,07	106,4	110,61	111,31	111,64
	tab 2	89,04	108,99	113,38	116,67	117,55
	tab 3	86,63	103,99	107,1	108,17	108,49
	tab 4	79,41	98,1	103,58	103,91	104,06
	tab 5	79,23	100,48	104,69	105,2	105,35
	tab 6	85,34	103,25	108,39	110,02	110,16
Promedio		85,12	103,535	107,958	109,213	109,541
DS		4,907	3,927	3,666	4,603	4,850
CV		5,764	3,793	3,395	4,215	4,428

Lote	Tiempo	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
D-1	tab 1	89,22	104,36	109,5	109,83	113,12
	tab 2	92,74	109,54	111,35	113,53	116,44
	tab 3	89,41	102,14	106,73	108,35	109,6
	tab 4	87	99,18	102,66	105,02	108,31
	tab 5	86,26	101,22	101,36	106,5	111,27
	tab 6	88,48	97,33	101,92	110,38	114,96
Promedio		88,851	102,295	105,586	108,935	112,283
DS		2,273	4,296	4,235	3,019	3,135
CV		2,559	4,199	4,011	2,772	2,792
D-2	tab 1	83,85	98,99	100,62	100,77	101,29
	tab 2	86,08	102,88	106,17	107,06	107,38
	tab 3	81,82	97,14	98,59	99,1	99,25
	tab 4	79,41	90,48	94,7	95,22	95,37
	tab 5	80,71	94,55	97,85	97,99	98,69
	tab 6	81,82	96,04	99,14	100,77	100,73
Promedio		82,281	96,68	99,511	100,151	100,451
DS		2,367	4,180	3,806	3,964	3,978
CV		2,877	4,323	3,825	3,958	3,960
D-3	tab 1	80,71	95,85	110,61	114,64	120,14
	tab 2	88,11	110,09	117,27	122,03	122,17
	tab 3	80,72	100,66	108,21	113,53	115,7
	tab 4	80,15	97,33	104,69	109,28	111,27
	tab 5	82,56	103,07	108,58	114,08	113,12
	tab 6	84,22	104,36	111,72	119,81	120,14
Promedio		82,74500	100,07530	103,52106	104,12907	104,82901
DS		3,03212	3,0324	0,95517	1,13025	1,25584
CV		3,66442	3,03013	0,92268	1,08543	1,19799

ANEXO 5



**MODELO INDEPENDIENTE DE SIMILITUD PARA DETERMINAR
BIOEQUIVALENCIA IN VITRO ENTRE LOTES**

Lote	Tiempo	Promedio	DS	CV
B-1	0	0	0	0
	10	91,16	2,96	3,25
	20	100,26	3,86	3,85
	30	102,29	3,75	3,67
	40	103,54	3,53	3,43
	50	104,8	4,13	3,96
B-2	0	0	0	0
	10	75,03	11,05	14,73
	20	88,97	6,34	7,13
	30	96,64	4,75	4,91
	40	97,56	5,13	5,26
	50	98,36	5,04	5,12
B-3	0	0	0	0
	10	86,88	15,23	17,53
	20	101,71	6,14	6,04
	30	106,11	3,83	3,61
	40	106,96	3,23	3,02
	50	108,06	3,19	2,96

Relación	B-1/B-2	B-1/B-3
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	16,13	4,28
	11,29	1,45
	5,65	3,82
	5,98	3,42
	6,44	3,26
Σ	45,49	16,23
f_1	9,06	3,23

Relación	B-1/B-2	B-1/B-3
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	260,18	18,32
	127,46	2,10
	31,92	14,59
	35,76	11,70
	41,47	10,63
Σ	496,80	57,34
f_2	51,92	74,41

Relación	B-2/B-1	B-2/B-3
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	16,13	11,85
	11,29	12,74
	5,65	9,47
	5,98	9,40
	6,44	9,70
Σ	45,49	53,16
f_1	9,96	11,64

Relación	B-2/B-1	B-2/B-3
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	260,18	140,42
	127,46	162,31
	31,92	89,68
	35,76	88,36
	41,47	94,09
Σ	496,80	574,86
f_2	51,92	50,35

Relación	B-3/B-1	B-3/B-2
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	4,28	11,85
	1,45	12,74
	3,82	9,47
	3,42	9,40
	3,26	9,70
Σ	16,23	53,16
f_1	3,18	10,43

Relación	B-3/B-1	B-3/B-2
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	18,32	140,42
	2,10	162,31
	14,59	89,68
	11,70	88,36
	10,63	94,09
Σ	57,34	574,86
f_2	74,41	50,35

Relación	B-1/B-2	B-1/B-3	Relación	B-1/B-2	B-1/B-3
f_1	9,46	3,23	f_2	50,52	74,41
Relación	B-2/B-1	B-2/B-3	Relación	B-2/B-1	B-2/B-3
f_1	10,45	12,14	f_2	50,52	50,35
Relación	B-3/B-1	B-3/B-2	Relación	B-3/B-1	B-3/B-2
f_1	3,18	10,82	f_2	74,41	50,35

Lote	Tiempo	Promedio	DS	CV
C-1	0	0	0	0
	10	88,05	3,14	3,57
	20	101,24	4,09	4,04
	30	104,84	4,03	3,84
	40	105,69	3,53	3,34
	50	106,52	3,81	3,58
C-2	0	0	0	0
	10	81,14	4,46	5,5
	20	99,92	3,92	3,93
	30	104,84	3,88	3,7
	40	106,34	4,3	4,05
	50	107,44	4,06	3,78
C-3	0	0	0	0
	10	85,12	4,9	5,76
	20	103,53	3,92	3,79
	30	107,95	3,66	3,39
	40	109,21	4,6	4,21
	50	109,54	4,85	4,42

Relación	C-1/C-2	C-1/C-3
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	6,91	2,93
	1,32	2,29
	0,00	3,11
	0,65	3,52
	0,92	3,02
Σ	9,80	14,87
f_1	1,94	2,94

Relación	C-1/C-2	C-1/C-3
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	47,75	8,58
	1,74	5,24
	0,00	9,67
	0,42	12,39
	0,85	9,12
Σ	50,76	45,01
f_2	75,60	76,76

Relación	C-2/C-1	C-2/C-3
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	6,91	3,98
	1,32	3,61
	0,00	3,11
	0,65	2,87
	0,92	2,10
Σ	9,80	15,67
f_1	1,96	3,14

Relación	C-2/C-1	C-2/C-3
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	47,75	15,84
	1,74	13,03
	0,00	9,67
	0,42	8,24
	0,85	4,41
Σ	50,76	51,19
f_2	75,60	75,52

Relación	C-3/C-1	C-3/C-2
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	2,93	3,98
	2,29	3,61
	3,11	3,11
	3,52	2,87
	3,02	2,10
Σ	14,87	15,67
f_1	2,89	3,04

Relación	C-3/C-1	C-3/C-2
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	8,58	15,84
	5,24	13,03
	9,67	9,67
	12,39	8,24
	9,12	4,41
Σ	45,01	51,19
f_2	76,76	75,52

Relación	C-1/C-2	C-1/C-3	Relación	C-1/C-2	C-1/C-3
f_1	1,94	2,94	f_2	75,60	76,76
Relación	C-2/C-1	C-2/C-3	Relación	C-2/C-1	C-2/C-3
f_1	1,96	3,14	f_2	75,60	75,52
Relación	C-3/C-1	C-3/C-2	Relación	C-3/C-1	C-3/C-2
f_1	2,89	3,04	f_2	76,76	75,52

Lote	Tiempo	Promedio	DS	CV
D-1	0	0	0	0
	10	88,85	2,27	2,55
	20	102,29	4,29	4,19
	30	105,58	4,23	4,01
	40	108,93	3,01	2,77
	50	112,28	3,13	2,79
D-2	0	0	0	0
	10	82,28	2,36	2,87
	20	96,68	4,18	4,32
	30	99,51	3,8	3,82
	40	100,15	3,96	3,95
	50	100,45	3,97	3,96
D-3	0	0	0	0
	10	82,74	3,03	3,66
	20	100,07	5,16	5,07
	30	103,52	4,22	3,83
	40	104,12	4,61	3,99
	50	104,82	4,38	3,74

Relación	D-1/D-2	D-1/D-3
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	6,57	6,11
	5,61	2,22
	6,07	2,06
	8,78	4,81
	11,83	7,46
Σ	38,86	22,66
f_1	7,50	4,38

Relación	D-1/D-2	D-1/D-3
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	43,16	37,33
	31,47	4,93
	36,84	4,24
	77,09	23,14
	139,95	55,65
Σ	328,52	125,29
f_2	56,34	66,50

Relación	D-2/D-1	C-2/C-3
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	6,91	0,46
	5,61	3,39
	6,07	4,01
	8,78	3,97
	11,83	4,37
Σ	39,20	16,20
f_1	8,18	3,38

Relación	D-2/D-1	D-2/D-3
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	43,16	0,21
	31,47	11,49
	36,84	16,08
	77,09	15,76
	139,95	19,10
Σ	328,52	62,64
f_2	56,34	73,54

Relación	D-3/D-1	D-3/D-2
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	2,93	0,46
	2,22	3,39
	2,06	4,01
	4,81	3,97
	7,46	4,37
Σ	19,48	16,20
f_1	3,93	3,27

Relación	D-3/D-1	D-3/D-2
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	37,33	0,21
	4,93	11,49
	4,24	16,08
	23,14	15,76
	55,65	19,10
Σ	125,29	62,64
f_2	66,50	73,54

Relación	D1/D-2	D-1/D-3	Relación	D-1/D-2	D-1/D-3
f_1	7,50	4,35	f_2	56,34	66,46
Relación	D-2/D-1	D-2/D-3	Relación	D-2/D-1	D-2/D-3
f_1	8,18	10,10	f_2	56,34	73,54
Relación	D-3/D-1	D-3/D-2	Relación	D-3/D-1	D-3/D-2
f_1	3,67	9,17	f_2	66,46	73,54

MÉTODO MODELO INDEPENDIENTE PARA DETERMINAR
INTERCAMBIABILIDAD IN VITRO ENTRE PRODUCTOS

Producto	Lote	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min
B	B-1	91,16	100,26	102,29	103,54	104,8
	B-2	75,03	88,97	96,64	97,56	98,36
	B-3	86,88	101,71	106,11	106,96	108,06
	Promedio	84,35666	96,98000	101,68000	102,68666	103,74000
	DS	8,35581	6,97464	4,76437	4,75774	4,93611
	CV	9,90533	7,19184053	4,68565	4,63326	4,75815
C	C-1	88,05	101,24	104,84	105,69	106,52
	C-2	81,14	99,92	104,84	106,34	107,44
	C-3	85,12	103,53	107,95	109,21	109,54
	Promedio	84,77000	101,56333	105,87666	107,08000	107,83333
	DS	3,46827	1,82659	1,79555	1,87304	1,54794
	CV	4,09138	1,79847	1,69589	1,74920	1,43549
D	D-1	88,85	102,29	105,58	108,93	112,28
	D-2	82,28	96,68	99,51	100,15	100,45
	D-3	82,74	100,07	103,52	104,12	104,82
	Promedio	84,62333	99,68000	102,87000	104,40000	105,85000
	DS	3,66761	2,82526	3,08676	4,39669	5,98188
	CV	4,33405	2,83433	3,00064	4,21139	5,65128

Producto	Tiempo (min)	Promedio (%) disolución	DS	CV
B	0	0	0	0
	10	84,35	8,35	9,9
	20	96,98	6,97	7,19
	30	101,68	4,76	4,68
	40	102,68	4,75	4,63
	50	103,74	4,93	4,75
C	0	0	0	0
	10	84,77	3,46	4,09
	20	101,87	1,82	1,79
	30	105,87	1,79	1,69
	40	107,08	1,87	1,74
	50	107,83	1,54	1,43
D	0	0	0	0
	10	84,62	3,66	4,33
	20	99,68	2,82	2,83
	30	102,87	3,08	3
	40	104,40	4,39	4,21
	50	105,85	5,98	5,65

Relación	B/C	B/D
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	0,42	0,27
	4,89	2,70
	4,19	1,19
	4,40	1,72
	4,09	2,11
Σ	17,99	7,99
f_1	3,68	1,63

Relación	B/C	B/D
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	0,18	0,07
	23,91	7,29
	17,56	1,42
	19,36	2,96
	16,73	4,45
Σ	77,73	16,19
f_2	71,38	85,80

Relación	C/B	C/D
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	0,42	0,15
	4,89	2,19
	4,19	3,00
	4,40	2,68
	4,09	1,98
Σ	17,99	10,00
f_1	3,55	1,97

Relación	C/B	C/D
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	0,18	0,02
	23,91	4,80
	17,56	9,00
	19,36	7,18
	16,73	3,92
Σ	77,73	24,92
f_2	71,38	82,20

Relación	D/B	D/C
Diferencia de Promedios	0,00	0,00
	0,27	0,15
	2,70	2,19
	1,19	3,00
	1,72	2,68
	2,11	1,98
Σ	7,99	10,00
f_1	1,61	2,01

Relación	D/B	D/C
Diferencia de Promedios ²	0,00	0,00
	0,07	0,02
	7,29	4,80
	1,42	9,00
	2,96	7,18
	4,45	3,92
Σ	16,19	24,92
f_2	85,80	82,20

Relación	B/C	B/D	Relación	B/C	B/D
f_1	3,68	1,63	f_2	71,38	85,80
Relación	C/B	C/D	Relación	C/B	C/D
f_1	3,55	1,97	f_2	71,38	82,20
Relación	D/B	D/C	Relación	D/B	D/C
f_1	1,61	2,01	f_2	85,80	82,20

ANEXO 6



ABREVIATURAS

- UMSA: Universidad Mayor de San Andrés
- FCFB: Facultad de ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas
- IMS: International Marketing Statistic
- DCI: Denominación Común Internacional
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- BCS: Biopharmaceutical Classification System
- OTC: Over The Counter
- AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
- ASA: Ácido Acetilsalícilico
- Tab: Tableta
- DS: Desviación estándar
- CV: Coeficiente de variación

