

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



**CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS
ANALGESICOS COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE,
AÑO 2012**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR
DIANA MARÍA ALBANES ALBEÑO
BRENDA LILIANA VALIENTE ZEPEDA**

**PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA**

DICIEMBRE, 2012

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

ING. MARIO ROBERTO NIETO LOVO

SECRETARIO GENERAL

DRA. ANA LETICIA ZAVALA DE AMAYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LICDA. ANABEL DE LOURDES AYALA DE SORIANO

SECRETARIO

LIC. FRANCISCO REMBERTO MIXCO LOPEZ

COMITE DE TRABAJOS DE GRADUACION

COORDINADORA GENERAL

LICDA. MARIA CONCEPCION ODETTE RAUDA ACEVEDO

**ASESORAS DEL AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS Y VETERINARIOS**

MSc. ROCIO RUANO DE SANDOVAL

LICDA. ZENIA IVONNE AREVALO DE MARQUEZ

DOCENTES DIRECTORES

MSc. ENA EDITH HERRERA SALAZAR

MSc. ELISEO ERNESTO AYALA MEJIA

LIC. OSCAR RAUL AVILES FLORES

AGRADECIMIENTOS

A NUESTROS DOCENTES DIRECTORES: MSc. Ena Edith Herrera Salazar, MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía, Lic. Oscar Raúl Avilés Flores que dedicaron tiempo y esfuerzo para apoyar incondicionalmente la realización de este trabajo de graduación.

AL PERSONAL DE LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD: MSc. Rocío Ruano de Sandoval y Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez por permitirnos el uso de las instalaciones del Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos Humanos y Veterinarios ya que sin su ayuda esta investigación no se hubiese podido realizar. MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía por su dedicación y paciencia durante el trabajo en el laboratorio. Don Jesús Antonio Raymundo Lemus (Don Toñito) por su colaboración desinteresada.

AL LABORATORIO BAYER HEALTHCARE: Por contribuir a la investigación mediante la donación de los estándares de trabajo utilizados. Gracias a la Lic. Daysi de Miranda, Gerente de Aseguramiento de Calidad de dicho Laboratorio y al Lic. Oscar Raul Avilés Flores que gestionaron dicha donación.

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO: Por darme la vida, permitirme tener la oportunidad de finalizar mis estudios universitarios y por haberme dado una familia tan buena y comprensiva.

A MIS PADRES: Elba Marina Albeño de Albanés y Luis Angel Albanés Peñate, que han luchado, trabajado y hecho muchos sacrificios para apoyarme a lo largo de toda mi vida. ¡Gracias infinitas por su apoyo incondicional!

A MIS HERMANOS: Por su comprensión, cariño y apoyo en los momentos duros de mi vida.

A TODOS MIS AMIGOS: Por darme consuelo, compañía y apoyo, animándome siempre a no desistir de mis objetivos de vida.

DIANA MARIA ALBANES ALBEÑO

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO: Por haberme dado buena salud hasta el día de hoy, ayudarme a finalizar una de las metas mas grandes en mi vida siendo mi compañero en momentos de debilidad, por hacer lo imposible posible en mi vida, Gracias Dios todopoderoso.

A MIS PADRES: Rina del Rosario Zepeda Valiente y Juan Antonio Valiente Blanco, a mi madre por haber estado a mi lado dedicando su vida completa a mi y mis hermanos, por dejar de lado sus propias necesidades poniendo las nuestras como prioridades, por ese amor incondicional muchas gracias. A mi padre que trabaja hasta el cansancio para darnos la oportunidad de tener una carrera profesional, por quedarse a nuestro lado y demostrarnos su amor día a día muchas gracias, por ser mi ejemplo a seguir y siempre dejarme tomar mis propias decisiones estoy infinitamente agradecida a mis amados padres.

A MIS HERMANOS: Por motivarme a ser un ejemplo a seguir, porque cada día quiero ser mejor para estar para ustedes cuando me necesiten gracias por esos mágicos momentos en los que estamos juntos que me hacen tan feliz.

A MI QUERIDO ESPOSO: Gracias por entrar a mi vida apoyándome siempre, haciéndome seguir mis sueños y compartir metas juntos. Por darme aliento y consuelo cuando las cosas no iban bien, por compartir tu vida conmigo muchas gracias.

A TODOS MIS AMIGOS: Por darme su cariño animándome a seguir mis metas, ser pacientes esperando por mí a pesar de mi tiempo y brindándome mucha diversión cuando estamos juntos.

BRENDA LILIANA VALIENTE ZEPEDA

INDICE

	Pág.
Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	xxiv
Capítulo II	
2.0 Objetivos	
Capítulo III	
3.0 Marco Teórico	
3.1 Correlación	29
3.2 Control de calidad	34
3.3 Controles farmacéuticos de rutina	36
3.4 Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA), Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso Humano, Verificación de la Calidad Código 11.03.47:07	37
3.5 Regulaciones Legales. Buenas prácticas de manufactura (BMP ó GMP)	39
3.6 Medicamentos Esenciales	43
3.7 Diferentes definiciones de medicamentos	44
3.8 Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES)	47
3.9 Monografía farmacológica del Paracetamol	48
3.9.1 Estructura química y actividad	49
3.9.2 Farmacocinética	49
3.9.3 Usos y administración	50
3.9.4 Efectos adversos	50

3.9.5	Sobredosis	51
3.10	Monografía farmacológica Ibuprofeno	51
3.10.1	Estructura química y actividad	51
3.10.2	Farmacocinética	52
3.10.3	Usos y Administración	52
3.10.4	Efectos adversos, Tratamiento y Precauciones	53
3.10.5	Sobredosis	54
3.11	Fundamentos de métodos de análisis físicoquímico	55
3.11.1	Parámetros Farmacopéicos	55
3.11.1.1	Identificación	55
3.11.1.2	Disolución	56
3.11.1.3	Uniformidad de Unidades de Dosificación	58
3.11.1.4	Ensayo o Valoración por Ultravioleta	60
3.11.1.5	Friabilidad de Tabletas	61
3.11.2	Parámetros Físicos No Farmacopéicos	62
3.11.2.1	Apariencia	62
3.11.2.2	Color	63
3.11.2.3	Forma	63
3.11.2.4	Dimensiones (Diámetro y Espesor)	64
3.11.2.5	Dureza	64

Capítulo IV

4.0 Diseño Metodológico

4.1.	Tipo de Estudio	66
4.2.	Investigación de Campo	67
4.2.1.	Universo	67
4.2.2.	Tipo de Muestreo	67
4.3.	Parte Experimental	67
4.3.1.	Metodologías de análisis físicoquímico para tabletas de Acetaminofén 500 mg	69

4.3.2. Metodologías de análisis fisicoquímico para tabletas de Ibuprofeno 600 mg	81
4.3.3. Determinación de la Correlación Calidad Fisicoquímica-Precio	93

Capítulo V

5.0 Resultados y Discusión de Resultados

5.0 Sondeo de precios de las Tabletadas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg a través de una guía de observación en Farmacias del municipio de Sonsonate, departamento de Sonsonate	95
5.1 Muestreo de tres marcas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg en farmacias del municipio de Sonsonate	98
5.2 Determinación de los parámetros de calidad fisicoquímicos farmacopéicos y físicos no farmacopéicos	98
5.3.1. Tabletadas de Acetaminofén 500 mg	98
5.3.1.1. Resultados y Cálculos de Análisis Fisicoquímico	98
5.3.1.2. Interpretación de Resultados del Análisis Fisicoquímico	115
5.3.1.3. Informes de Análisis tabletadas de Acetaminofén 500 mg	122
5.3.2. Tabletadas de Ibuprofeno 600 mg	128
5.3.2.1. Resultados y Cálculos de Análisis Fisicoquímico	128
5.3.2.2. Interpretación de Resultados del Análisis Fisicoquímico	144
5.3.2.3. Informes de Análisis tabletadas de Ibuprofeno 600 mg	153
5.4. Establecer si existe correlación entre la calidad fisicoquímica y el precio de los medicamentos analizados.	161

5.4.1. Análisis Estadístico de Resultados para tabletas de Acetaminofén 500 mg	161
5.4.2. Análisis Estadístico de Resultados para Tabletas de Ibuprofeno 600 mg	180
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	202
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones	205
Bibliografía	
Anexos	

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°

1. Guía de observación.
2. Espectros de absorción estándares y muestras para identificación.
3. Certificados de análisis de estándares de trabajo.
4. Figuras de equipos utilizados en el Control de Calidad Físicoquímico de tabletas.
5. Esquemas de dilución muestras y estándar de Acetaminofén e Ibuprofeno.
6. Monografía de Acetaminofén tabletas, según USP 30.
7. Monografía de Ibuprofeno tabletas, según USP 30.
8. Apartado <197> Pruebas de Identificación Espectrofotométrica, según USP 30.
9. Apartado <711> Disolución, según USP 30.
10. Apartado <905> Uniformidad de Unidades de Dosificación, según USP 30.
11. Apartado <851> Espectrofotometría y dispersión de luz, según USP 30.
12. Apartado <1216> Friabilidad de tabletas, según USP 30.
13. Monografía Paracetamol tabletas, según Farmacopea Británica 1980.
14. Monografía Ibuprofeno tabletas, según Farmacopea Británica 1980.
15. Paracetamol, según Clarke's (2004, 3ra Edición).
16. Ibuprofeno, según Clarke's (2004, 3ra Edición).
17. Preparación de Reactivos.
18. Tablas de Recolección de Resultados de Análisis
19. Formato de Informe de Análisis de Resultados.

INDICE DE FIGURAS

Figura N°	N° Pág.
1. Diagrama correlación lineal entre dos variables	30
2. Diagrama resumen del análisis del coeficiente de correlación entre dos variables	31
3. Ejemplo hipotético de Correlación para la Valoración tabletas de Acetaminofén 500 mg	33
4. Estructura química de Acetaminofén	49
5. Estructura química de Ibuprofeno	51
6. Gráfico de correlación Disolución-precio de tabletas de Acetaminofén 500 mg	162
7. Gráfico de correlación Valor de aceptación-precio, Uniformidad de Unidades de dosificación tabletas de Acetaminofén 500 mg	164
8. Gráfico de correlación porcentaje sobre lo rotulado-precio, Valoración de tabletas de Acetaminofén 500 mg	166
9. Gráfico de correlación Friabilidad-precio, tabletas de Acetaminofén 500 mg	167
10. Gráfico de correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Apariencia-precio	169
11. Gráfico de correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Color-precio	171
12. Gráfico de correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Forma-precio	172
13. Gráfico de correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Diámetro-precio	174

14. Gráfico de correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Espesor-precio	176
15. Gráfico de Correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Dureza-precio	178
16. Gráfico de correlación Disolución-precio, de tabletas de Ibuprofeno 600 mg	181
17. Gráfico de correlación Valor de aceptación-precio, Uniformidad de Unidades de dosificación tabletas de Ibuprofeno 600 mg	183
18. Gráfico de Correlación Porcentaje sobre lo Rotulado-precio, Valoración de tabletas de Ibuprofeno 600 mg	184
19. Gráfico de correlación Friabilidad-precio, tabletas de Ibuprofeno 600 mg	186
20. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con especificación de Apariencia-precio	188
21. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Color-precio	189
22. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Forma-precio	191
23. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Ancho-precio	193
24. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Largo-precio	195
25. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Espesor-precio	197
26. Gráfico de Correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Dureza-Precio	198

INDICE DE TABLAS

Tabla N°	N° Pág.
1. Ejemplo hipotético de resultados Valoración tabletas de Acetaminofén 500 mg para calcular el Coeficiente de Correlación	32
2. Ejemplo hipotético de resultados para calcular el Coeficiente de Correlación en la Valoración de tabletas de Acetaminofén 500 mg.	32
3. Requisitos básicos para el Control de Calidad de medicamentos	36
4. Cantidad de muestras requeridas para la verificación de la Calidad de los medicamentos para uso humano.	38
5. Sucesos importantes relacionados con las Buenas Prácticas de Manufactura	40
6. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Revisada en marzo de 2005).	44
7. Criterios de Aceptación Disolución tabletas formas farmacéuticas de liberación inmediata.	58
8. Aplicación de las pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para tabletas.	59
9. Forma de Codificación de las muestras de tabletas Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg.	68
10. Resumen de las Referencias del método y de las Especificaciones empleadas para la Evaluación de la Calidad Fisicoquímica de las tabletas de Acetaminofén 500 mg.	69
11. Resumen de las Referencias del método y de las Especificaciones empleadas para la Evaluación de la Calidad Fisicoquímica de las tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	81

12. Cuadro resumen de precios de tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg en dólares Americanos (\$US) obtenidos mediante la guía de observación en el sondeo realizado a 8 Farmacias del municipio de Sonsonate.	96
13. Codificación y precio de las marcas seleccionadas para el estudio	97
14. Resultados pesos individuales tabletas Muestra A ₁ .	102
15. Resultados obtenidos de Porcentajes sobre lo Rotulado individuales para las tabletas Muestra A ₁ .	103
16. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra A ₁ .	104
17. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra A ₂ .	105
18. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra A ₃ .	105
19. Resultados de lectura de Absorbancia Soluciones estándar y muestras de tabletas Valoración de Acetaminofén 500 mg.	107
20. Resultados Porcentaje Sobre lo Rotulado de tabletas de Acetaminofén 500 mg.	109
21. Resultados obtenidos Peso inicial y Peso final para la prueba de Friabilidad de tabletas de Acetaminofén 500 mg.	110
22. Resultados de Apariencia Muestra A ₁ , A ₂ y A ₃ .	110
23. Resultados de Color Muestra A ₁ , A ₂ y A ₃ .	111
24. Resultados de Forma Muestra A ₁ , A ₂ y A ₃ .	111
25. Resultados Dimensiones (Diámetro y Espesor) tabletas de Acetaminofén 500 mg Muestra A ₁ .	112
26. Resultados Dimensiones (Diámetro y Espesor) tabletas de Acetaminofén 500 mg Muestra A ₂ .	113
27. Resultados Dimensiones (Diámetro y Espesor) tabletas de Acetaminofén 500 mg Muestra A ₃ .	114

28. Resultados Dureza tabletas de Acetaminofén Muestra A ₁ , A ₂ y A ₃ .	114
29. Resultados prueba Disolución tabletas de Acetaminofén Muestra A ₁ , A ₂ y A ₃ ; Q=80%.	116
30. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación por Variación de Peso para tabletas de Acetaminofén 500 mg.	117
31. Resultados de Valoración de tabletas de Acetaminofén 500 mg.	118
32. Resultados Prueba de Friabilidad de tabletas de Acetaminofén 500 mg.	119
33. Informe de Análisis de resultados muestra A ₁ .	122
34. Informe de Análisis de resultados muestra A ₂ .	124
35. Informe de Análisis de resultados muestra A ₃ .	126
36. Resultados pesos individuales tabletas Muestra I ₁ .	131
37. Resultados obtenidos de Porcentajes sobre lo Rotulado individuales para las tabletas Muestra I ₁ .	132
38. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra I ₁ .	133
39. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra I ₂ .	134
40. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra I ₃ .	134
41. Resultados de lectura de Absorbancia Soluciones estándar y muestras de tabletas Valoración de Ibuprofeno 600 mg.	136
42. Resultados Porcentaje Sobre lo Rotulado de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	137
43. Resultados Valoración de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	138
44. Resultados obtenidos Peso inicial y Peso final para la prueba de Friabilidad de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	138
45. Resultados de Apariencia Muestra I ₁ , I ₂ e I ₃ .	139
46. Resultados de Color Muestra I ₁ , I ₂ e I ₃ .	139

47. Resultados de Forma Muestra I ₁ , I ₂ y I ₃ .	140
48. Resultados Dimensiones (Largo, Ancho y Espesor) tabletas de Ibuprofeno 600 mg Muestra I ₁ .	141
49. Resultados Dimensiones (Largo, Ancho y Espesor) tabletas de Ibuprofeno 600 mg Muestra I ₂ .	142
50. Resultados Dimensiones (Largo, Ancho y Espesor) tabletas de Ibuprofeno 600 mg Muestra I ₃ .	143
51. Resultados Dureza tabletas de Ibuprofeno Muestra I ₁ , I ₂ e I ₃ .	144
52. Resultados prueba Disolución tabletas de Ibuprofeno Muestra I ₁ e I ₂ ; Q=80%.	145
53. Resultados prueba Disolución tabletas de Ibuprofeno Muestra I ₃ ; Q=80%.	145
54. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación por Variación de Peso para tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	147
55. Resultados de Valoración de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	148
56. Resultados Prueba Friabilidad de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	149
57. Informe de Análisis de resultados muestra I ₁ .	153
58. Informe de Análisis de resultados muestra I ₂ .	155
59. Informe de Análisis de resultados muestra I ₃ .	157
60. Resumen de Resultados de Análisis de Control de Calidad Fisicoquímico para tabletas de Acetaminofén 500 mg (A) e Ibuprofeno 600 mg (I).	160
61. Resultados Coeficiente de Correlación Disolución tabletas de Acetaminofén 500 mg.	161
62. Resultados Coeficiente de Correlación Uniformidad de Unidades de Dosificación tabletas de Acetaminofén 500 mg.	163
63. Resultados Coeficiente de Correlación Valoración tabletas de Acetaminofén 500 mg.	165

64. Resultados Coeficiente de Correlación Friabilidad tabletas de Acetaminofén 500 mg.	166
65. Resultados Coeficiente de Correlación Apariencia tabletas de Acetaminofén 500 mg.	168
66. Resultados Coeficiente de Correlación Color tabletas de Acetaminofén 500 mg.	170
67. Resultados Coeficiente de Correlación Forma tabletas de Acetaminofén 500 mg.	171
68. Resultados Coeficiente de Correlación de Diámetro tabletas de Acetaminofén 500 mg.	173
69. Resultados Coeficiente de Correlación Espesor tabletas de Acetaminofén 500 mg.	175
70. Resultados Coeficiente de Correlación Dureza tabletas de Acetaminofén 500 mg.	177
71. Resumen de Análisis estadístico de Correlación Calidad Fisicoquímica-Precio de tabletas de Acetaminofén 500 mg.	179
72. Resultados Coeficiente de Correlación Disolución tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	180
73. Resultados Coeficiente de Correlación Uniformidad de Unidades de Dosificación tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	182
74. Resultados Coeficiente de Correlación Valoración tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	183
75. Resultados Coeficiente de Correlación Friabilidad tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	185
76. Resultados Coeficiente de Correlación Apariencia tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	187
77. Resultados Coeficiente de Correlación Color tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	188

78. Resultados Coeficiente de Correlación Forma tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	190
79. Resultados Coeficiente de Correlación Ancho tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	192
80. Resultados Coeficiente de Correlación Largo tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	194
81. Resultados Coeficiente de Correlación Espesor tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	195
82. Resultados Coeficiente de Correlación Dureza tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	197
83. Resumen de Análisis estadístico de Correlación Calidad fisicoquímica-Precio de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	200

ABREVIATURAS

UNNE: Universidad Nacional del Noreste, Argentina

OMS: Organización Mundial de la Salud

MINSAL: Ministerio de Salud Pública

ISSS: Instituto Salvadoreño del Seguro Social

JVPQF: Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutica

FD&C Act: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act

FDA: Food and Drugs Administration

GMP: Good Manufacturing Practices

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano

RESUMEN

La falta de recursos adecuados con los que cuentan los organismos responsables de la verificación de la calidad de los medicamentos en El Salvador ha dificultado que puedan realizar adecuados monitoreos para dar seguimiento a la verificación de la calidad después del registro. Aunado a esto, la insuficiente disponibilidad de los medicamentos en el sector público, ha hecho que en el mercado farmacéutico nacional se encuentre una gran competencia en cuanto a la venta de alternativas farmacéuticas, las cuales son comercializadas a precios bajos con respecto a los medicamentos de marca líder. Debido a que se tiende a correlacionar la calidad con el precio, se hizo necesario realizar una investigación donde se analizaron dos productos analgésicos (Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg tabletas) de tres marcas diferentes (de precio alto, de precio intermedio y de precio bajo). Primero se realizó un sondeo de precios de los analgésicos seleccionados para escoger las tres marcas a analizar, considerando que para los dos analgésicos se tuvieran las mismas marcas. La investigación se realizó en 8 farmacias del municipio de Sonsonate. Se muestrearon 120 tabletas de cada marca seleccionada el cual es un número establecido por el Reglamento Técnico Centroamericano Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Verificación de la calidad 11.03.47:07, para realizar el análisis de control de calidad fisicoquímico de tabletas.

Posteriormente se evaluaron los parámetros farmacopéicos los cuales fueron identificación, disolución, uniformidad de unidades de dosificación, valoración de principio activo, friabilidad y los parámetros físicos no farmacopéicos de apariencia, color, forma, dimensiones y dureza para conocer la calidad fisicoquímica de los medicamentos seleccionados.

Finalmente con los resultados obtenidos en los análisis, se estableció una correlación entre la Calidad Fisicoquímica y el Precio de los medicamentos seleccionados, con el objetivo de establecer si entre mayor es el precio de los medicamentos mayor es su calidad fisicoquímica

Como resultado de esta investigación se encontró que en el caso de las tabletas de Acetaminofén 500 mg cumplieron con todos los parámetros analizados a excepción de las marcas A_1 (precio bajo) y A_2 (precio intermedio) que no cumplieron con el parámetro de homogeneidad; por otro lado, en el caso de las tabletas de Ibuprofeno 600 mg solo la marca I_3 (precio alto) cumplió con todos los parámetros de calidad fisicoquímica evaluados, la marca I_2 (precio intermedio) no cumplió la valoración de principio activo, la homogeneidad y el color mientras que la marca I_1 (precio bajo) no cumplió los parámetros de brillantez, homogeneidad y color. Sin embargo, según el análisis estadístico de estos resultados, se concluyó que no existe correlación entre la calidad fisicoquímica y el precio de los medicamentos analizados.

Por lo que se recomienda que en futuras investigaciones se analicen mayor número de marcas y de lotes de medicamentos para poder confirmar la existencia o no existencia de correlación entre la Calidad Fisicoquímica y el precio de los medicamentos disponibles en el mercado nacional. Y a la vez que la Dirección Nacional de Medicamentos vigile la calidad de los medicamentos y la Defensoría del Consumidor en conjunto con el Ministerio de Economía, los precios de los mismos.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

En El Salvador la falta de recursos adecuados con los que cuentan los organismos responsables de la verificación de la calidad de los medicamentos (Ministerio de Salud Pública, MINSAL y la Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutica, JVPQF) ha dificultado que puedan realizar un número adecuado de monitoreos para dar seguimiento a la verificación de la calidad de estos luego del registro. Asimismo, el desabastecimiento de medicamentos en el sector público, ha hecho que en el mercado farmacéutico nacional se encuentre una gran competencia en la venta de alternativas farmacéuticas en cuanto a analgésicos, que son comercializadas a precios bajos con respecto a los medicamentos de marca líder. Conociendo que en el precio y en la calidad de los medicamentos intervienen factores como el pago de mano de obra, impuestos, servicios y calidad de materias primas, entre otros, se hizo necesario realizar una investigación donde se analizaron dos productos analgésicos (Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg tabletas) de tres marcas diferentes (de precio alto, de precio intermedio y de precio bajo), los cuales fueron elegidos debido a que son analgésicos económicos muy utilizados en el país y además forman parte de la lista modelo de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En El Salvador no existen antecedentes de estudios de este tipo, solo existen estudios relacionados al Control de Calidad de Medicamentos o al sondeo de precios. A nivel internacional se encontraron dos estudios, los cuales evaluaron la calidad fisicoquímica de los medicamentos seleccionados de diferentes marcas comerciales de Acetaminofén e Ibuprofeno tabletas.

Esta investigación se dividió en cuatro fases: En la primera fase se realizó un sondeo de precios de los medicamentos seleccionados en el municipio de Sonsonate, para escoger las marcas a analizar, se seleccionaron una marca de precio alto, una de precio intermedio y otra de precio bajo de cada uno de los

analgésicos. Se seleccionó el municipio de Sonsonate por ser uno de los que presenta una temperatura promedio anual alta dado que la temperatura es uno de los factores que influyen en la estabilidad de los medicamentos acelerando su deterioro, y a la facilidad en el acceso a las farmacias de esa zona.

La segunda fase consistió en el muestreo de 120 tabletas de cada marca seleccionada de los medicamentos, número establecido por el RTCA Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Verificación de la calidad 11.03.47:07, para realizar el análisis de control de calidad fisicoquímico de tabletas.

En la tercera fase a las marcas de los medicamentos seleccionados se les evaluaron los parámetros farmacopéicos de identificación, disolución, uniformidad de unidades de dosificación, valoración de principio activo, friabilidad y los parámetros físicos no farmacopéicos de apariencia, color, forma, dimensiones y dureza para conocer su calidad fisicoquímica.

Finalmente en la cuarta fase, con los resultados obtenidos en los análisis, se estableció una correlación entre la Calidad Fisicoquímica y el Precio de los medicamentos seleccionados, con el objetivo de determinar si entre mayor es el precio de los medicamentos mayor es su calidad fisicoquímica.

Como resultado de esta investigación se encontró que en el caso de las tabletas de Acetaminofén 500 mg, las muestras cumplieron con todos los parámetros analizados a excepción de las marcas A_1 y A_2 que no cumplieron con el parámetro de homogeneidad. Por otro lado, en el caso de las tabletas de Ibuprofeno 600 mg sólo la marca I_3 cumplió con todos los parámetros de calidad fisicoquímica evaluados, la marca I_2 no cumplió valoración de principio activo, homogeneidad y color mientras que la marca I_1 no cumplió los parámetros de brillantez, homogeneidad y color. Sin embargo, según el análisis estadístico de estos resultados, se concluyó que no existe correlación entre la calidad fisicoquímica y el precio de los medicamentos analizados.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Correlacionar la Calidad Físicoquímica-Precio de dos Analgésicos comercializados en el Municipio de Sonsonate, Año 2012.

2.2 Objetivos específicos:

2.2.1 Realizar un sondeo de precios de las Tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg a través de una guía de observación en farmacias del municipio de Sonsonate, departamento de Sonsonate.

2.2.2 Adquirir las muestras de tres marcas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg en farmacias del municipio de Sonsonate, de acuerdo al número de tabletas recomendado por el RTCA, Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Verificación de la calidad Código 11.03.47:07.

2.2.3 Determinar los parámetros de calidad físicoquímicos farmacopéicos de Identificación, Ensayo, Uniformidad de Unidades de dosificación, Disolución y Friabilidad, así como los parámetros físicos no farmacopéicos de Apariencia, Color, Forma, Dimensiones y Dureza.

2.2.4 Establecer si existe correlación entre la calidad físicoquímica y el precio de los medicamentos analizados.

CAPITULO III
MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 CORRELACIÓN

La mayoría de consumidores y vendedores de forma implícita o explícita, bajo una serie de supuestos -más o menos realistas- tales como la buena apariencia, el tamaño, color y la forma del producto, entre otros aspectos, tienden a pensar que aquellos productos de más alto costo son los que poseen la mayor calidad de fabricación.⁽¹²⁾

En particular, en este trabajo, nos interesa establecer y cuantificar la relación existente entre dos variables (calidad fisicoquímica-precio) y el parámetro que nos da tal cuantificación es Coeficiente de Correlación de Karl Pearson.

El coeficiente de Correlación de Karl Pearson (r) se utiliza para medir la intensidad o fuerza con que están relacionadas las variables en estudio. Se define como:⁽³⁾

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})^2 * \sum_{i=1}^n (Y - \bar{Y})^2}}$$

Determina si los cambios en una de las variables influyen en los cambios de la otra. En caso de que suceda, diremos que las variables están correlacionadas o que hay correlación entre ellas ⁽³²⁾. Por ejemplo, si tenemos dos variables, como la calidad y precio, existirá una correlación si al aumentar la calidad aumenta el precio (o viceversa).

El valor del coeficiente de correlación lineal de Pearson oscila entre -1 y 1:⁽²⁹⁾

$$-1 \leq r \leq 1$$

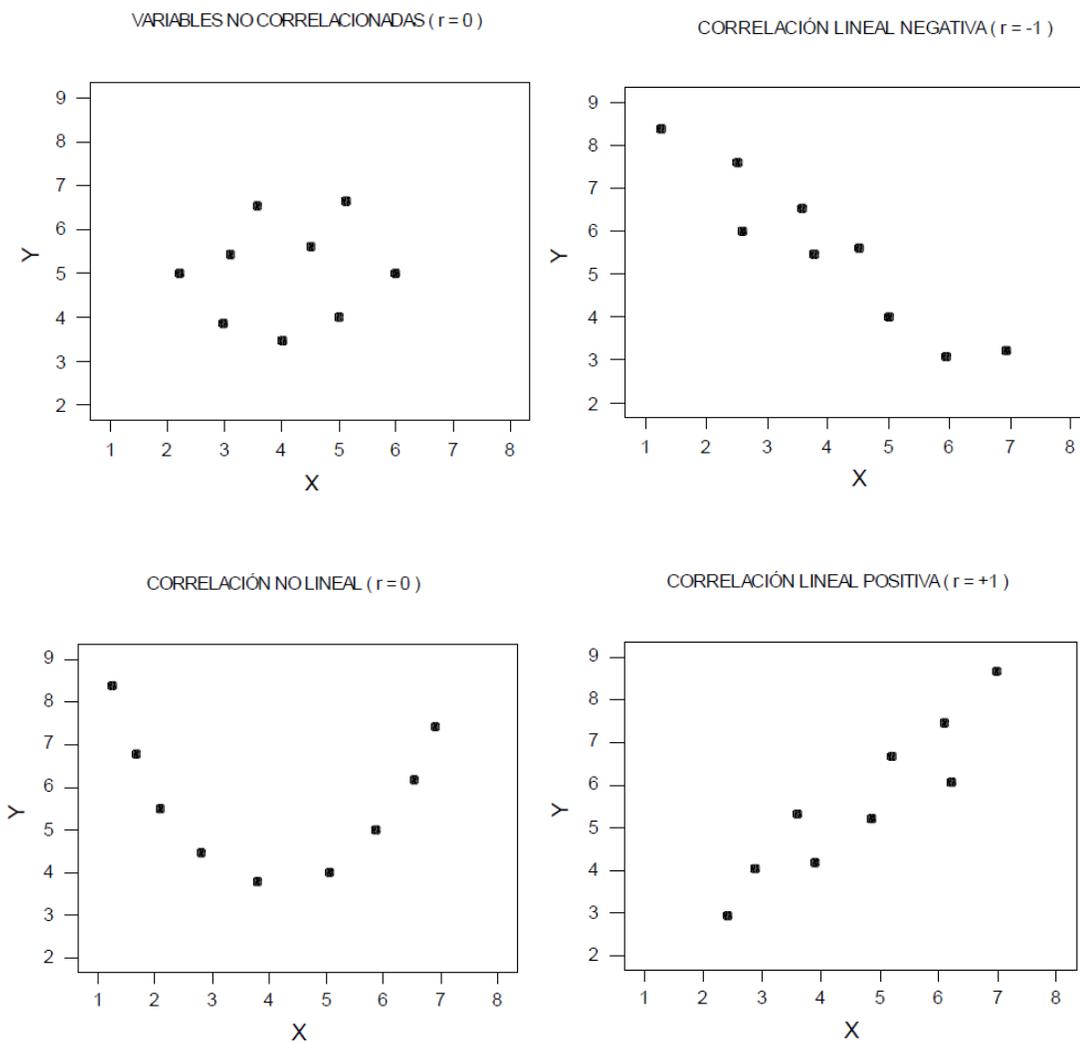


Figura N°1: Diagrama correlación lineal entre dos variables

Como se observa en figura N°1, el valor de r se aproxima a $+1$ cuando la correlación tiende a ser lineal directa (mayores valores de X significan mayores valores de Y), y se aproxima a -1 cuando la correlación tiende a ser lineal inversa. Si no hay correlación de ningún tipo entre dos variables, entonces tampoco habrá correlación lineal, por lo que $r = 0$. Sin embargo, el que ocurra $r = 0$ sólo nos dice que no hay correlación lineal, pero puede que la haya de otro tipo de correlación.⁽²⁹⁾

El siguiente diagrama resume el análisis del coeficiente de correlación entre dos variables:⁽²⁹⁾

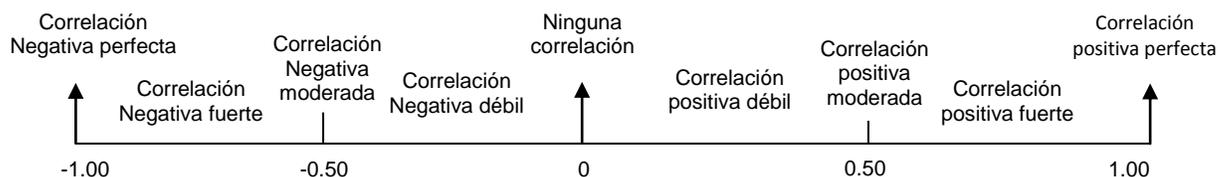


Figura N°2. Diagrama resumen del análisis del coeficiente de correlación entre dos variables.

Respecto a la Correlación Calidad fisicoquímica-Precio, algunos autores señalan que en una situación de equilibrio, debería observarse una correlación fuerte y positiva entre los precios y las calidades reales de los productos.⁽¹²⁾ En otras palabras, entre mayor es el precio, mayor es la calidad que debería tener el producto.

Coeficiente de determinación: El Coeficiente de Correlación de Pearson proporciona un valor que indica si la correlación existente entre dos variables es directa o indirecta, pero para realmente conocer como una variable varía con respecto a otra es necesario calcular el Coeficiente de Determinación r^2 que en términos más simples, r^2 indica el tanto por ciento ($r^2 \times 100$) de acuerdo, de área común o de variabilidad común entre ambas variables. Un Coeficiente de $r=0.50$ indica un 25% de varianza común entre ambas variables ($0.50^2 \times 100 = 25\%$).⁽¹⁹⁾

$$\text{Coeficiente de Determinación} = r^2 \times 100$$

Ejemplo Hipotético de Aplicación del Coeficiente de Correlación

Si se tiene una serie de datos correspondientes a la Valoración de tres marcas de tabletas de Acetaminofén 500 mg de diferentes precios y se desea conocer si existe una correlación entre la calidad fisicoquímica y el precio de las mismas, se debe calcular el Coeficiente de Correlación:

Tabla N°1: Ejemplo hipotético de resultados Valoración tabletas de Acetaminofén 500 mg para calcular el Coeficiente de Correlación.

Identificación de la muestra	Precio (US \$)	%Sobre lo rotulado de Acetaminofén
A	0.01	93.07%
B	0.10	96.11%
C	0.40	100.79%

Se hace uso de la ecuación establecida para calcular el Coeficiente de Correlación, tomando como valores de “x” el precio de las tabletas y como valores de “y” los porcentajes sobre lo rotulado obtenidos de cada una.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})^2 * \sum_{i=1}^n (Y - \bar{Y})^2}}$$

Tabla N° 2: Ejemplo hipotético de resultados para calcular el Coeficiente de Correlación en la Valoración de tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Identificación de la muestra	Precio \$ (x)	%Sobre lo rotulado (y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A	0.01	93.07	0.573867	0.025600	12.864178
B	0.10	96.11	0.038267	0.004900	0.298844
C	0.40	100.79	0.950667	0.052900	17.084444
Sumatoria	0.51	289.97	1.562800	0.083400	30.247467
Promedio	0.17	96.66	--	--	--

Sustituyendo resultados en la ecuación de r:

$$r = \frac{1.562800}{\sqrt{0.083400 * 30.247467}} = 0.98$$

Coeficiente de determinación: $(0.98)^2 \times 100 = 96.04\%$

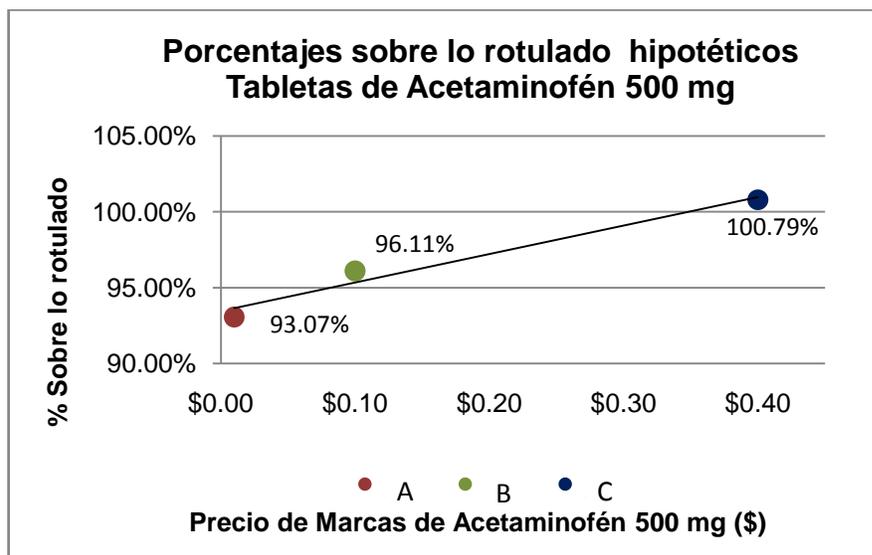


Figura N°3: Ejemplo hipotético de Correlación para la Valoración tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Ejemplo hipotético de Interpretación del Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que al aumentar el precio del producto mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Valoración se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 para confirmar la hipótesis, es decir que al aumentar el precio el Porcentaje sobre lo rotulado de las tabletas debería de aumentar pero siempre dentro del rango de 90.0–110.0% de Acetaminofén.

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido para la Valoración de tabletas de Acetaminofén 500 mg fue de 0.98, se puede concluir que existe una correlación positiva fuerte entre Porcentaje sobre lo rotulado-Precio. Esto implica que al aumentar el precio de las tabletas también aumenta el Porcentaje sobre lo rotulado, es decir que al aumentar el precio también aumenta la calidad fisicoquímica de las tabletas con respecto a este parámetro (como se ve en la figura N°3). Desde el punto de vista del Coeficiente de Determinación tenemos que el 96.04% de las marcas de Acetaminofén 500 mg varía con respecto al

precio de las mismas. Por lo tanto según estos resultados existe una correlación significativa entre Valoración y precio, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio alto es un indicativo de mayor calidad.

3.2 CONTROL DE CALIDAD

Concepto de Calidad: Conjunto de características de un producto que determina su aptitud para el uso. En un medicamento, la calidad está determinada por sus características de identidad, pureza, contenido, potencia, estabilidad, seguridad y presentación.⁽³¹⁾

El termino control de calidad se refiere a la suma de todos los procedimientos realizados para garantizar la identidad y pureza de un producto farmacéutico en particular. Dichos procedimientos pueden variar desde la realización de experimentos químicos sencillos que determinan la identidad y la detección de la presencia de una determinada sustancia farmacéutica (cromatografía en capa fina, la espectroscopia infrarroja, entre otros), para verificar el cumplimiento de requisitos establecidos en la farmacopea. Las actividades se extienden hasta el área de laboratorios de control de calidad (buenas prácticas de gestión de laboratorio, modelos, por ejemplo, para el certificado de análisis y listas de equipo de laboratorio, y un esquema de evaluación externa).⁽³¹⁾

Al comienzo del siglo XX el término control de calidad empezó a ser usado como un sinónimo de «prevención de defectos». Sin embargo, durante los años 40 y 50 hubo una ola de entusiasmo por el uso de métodos estadísticos en el control de calidad. Los proponentes de este movimiento acuñaron la frase «control estadístico de calidad» (CEC) y lo publicaron tan ampliamente que muchos directores tuvieron la impresión de que el control de calidad consistía en el uso de métodos estadísticos en la industria. Una consecuencia fue que el movimiento del CEC debilitó la utilización de «control de calidad» como término aceptado para el proceso de regulación. A finales de los años 50' surgió el

contramovimiento enfocado en restaurar el concepto de que se necesita un amplio conjunto de instrumentos para la regulación, de los cuales los métodos estadísticos son solamente uno. Una diversidad de nuevos términos fueron acuñados entre ellos «control total de la calidad». Durante los años 60', dos movimientos adicionales ayudaron a hacer confusa la terminología, uno de ellos fue el apareamiento de programas motivacionales llamados a menudo «cero defectos» que alcanzaron amplia publicidad bajo la teoría de que una motivación adecuada eliminaría los defectos.⁽¹⁵⁾

Desde el punto de vista del consumidor la calidad de un producto en general se basa en:⁽²⁾

Su funcionalidad, es decir que el producto sirva para lo que él lo adquiere, que sea durable, seguro, y que sea aceptable, por lo tanto, que sea algo que le agrada tener, y evidentemente le preocupa el costo que es siempre un aspecto interesante a considerar.

Cuando hablamos de medicamentos, podríamos decir que la funcionalidad corresponde a la biodisponibilidad del producto, la durabilidad tiene su contraparte en la estabilidad, la seguridad corresponde a la toxicidad y la aceptabilidad se refiere a ese concepto que denominamos elegancia farmacéutica que, como también sabemos, tiene tanta importancia en el cumplimiento de los tratamientos por parte del paciente.

Requisitos Básicos para el Control de Calidad⁽⁵⁾

1. Muestreo aprobado por el departamento de Control de Calidad.
2. Métodos de análisis validado.
3. Registros.
4. Revisión y producción de la documentación de producción.
5. Investigaciones de las fallas para todas las desviaciones.
6. Materias primas que cumplan con la autorización de comercialización.

7. Ingredientes que tengan la pureza requerida.
8. Envases adecuados.
9. Etiquetado correcto.
10. Liberación de los lotes por la persona autorizada.
11. Muestras de retención de las materias primas y de los productos.

Tabla N°3. Requisitos básicos para el Control de Calidad de medicamentos⁽⁵⁾

Recursos	Tareas	Objetos de análisis
<ul style="list-style-type: none"> - Instalaciones físicas adecuadas - Personal capacitado - Procedimientos aprobados 	<ul style="list-style-type: none"> - Muestreo - Preparación de patrones de trabajo - Inspección - Ensayos - Vigilancia - Liberación/rechazo 	<ul style="list-style-type: none"> - Materia prima - Materiales de empaque - Productos intermediarios - Productos a granel - Productos terminados - Condiciones ambientales

3.3 CONTROLES FARMACEUTICOS DE RUTINA⁽⁵⁾

Las metodologías analíticas que se realizan en un Departamento de Control de Calidad son numerosas y variadas, debido al gran número de productos que se analizan y a las exigencias de cada uno de ellos.

Algunas pruebas son específicas para algunos productos mientras que otros ensayos son más generales y se realizan para casi todos los productos.

- **Algunos ensayos habituales en el control de calidad de los productos farmacéuticos son:**⁽⁵⁾

Aspecto: Se trata de realizar una descripción cualitativa sobre el producto, tanto si es materia prima como producto acabado o intermedio. Se comprueban distintas características del producto como pueden ser: apariencia (sólido, líquido, suspensión), color, forma, tamaño, entre otros.

Identificación: Los ensayos de identificación deben establecer la identidad del producto analizado y ser capaces de discriminar entre compuestos parecidos o de estructura relacionada que pueden formar parte de la muestra. Este ensayo debe ser lo más específico posible. La falta de especificidad de un método de identificación puede ser resuelta mediante combinación de varios métodos.

Ensayo de contenido: Consiste en una determinación cuantitativa del producto, para establecer su grado de pureza o bien para determinar el contenido de uno o más componentes.

Sustancias relacionadas: Bajo este nombre se recogen posibles impurezas que puede contener una muestra, tanto derivadas de la degradación de algunos de los componentes de la muestra como del proceso de producción.

Propiedades físico-químicas: Las propiedades a determinar varían en función de la naturaleza del producto. En preparados líquidos pH, acidez, en sólidos tamaño de partícula, dureza, entre otros.

Ensayo de disolución: Es una medida de como el producto es liberado del producto farmacéutico, esta es una prueba muy importante en control de calidad de preparados sólidos ya que da una aproximación del comportamiento del medicamento en el cuerpo.

Ensayo de uniformidad de unidades de dosificación: Es una medida de homogeneidad del producto.

3.4 REGLAMENTO TECNICO CENTROAMERICANO (RTCA), PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO, VERIFICACIÓN DE LA CALIDAD CÓDIGO 11.03.47:07.⁽⁷⁾

Este reglamento tiene por objeto establecer las pruebas analíticas que deben ser realizadas para comprobar la calidad de los medicamentos por parte de la autoridad reguladora.

Las disposiciones de este reglamento son de aplicación para todos los medicamentos importados y fabricados en los países de la región Centroamericana.

La vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico Centroamericano corresponde a la Autoridad Reguladora de cada país.

Tabla N°4: Cantidad de muestras requeridas para la verificación de la calidad de los medicamentos para uso humano.⁽⁷⁾

PRODUCTOS	CANTIDAD (unidades)		
	Muestra	Muestra de retención/contra muestra	Total de muestras
Aerosoles, atomizadores e inhaladores (sin antibiótico)	10	10	20
Aerosoles, atomizadores e inhaladores (con antibiótico)	15	15	30
Cápsulas, grageas, tabletas	60	60	120
Líquidos orales (suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones)	13	13	26
Líquidos tópicos (soluciones, suspensiones y emulsiones)	13	13	26
Líquidos orales empacados en contenedores de dosis unitaria	13	13	26
Polvos y granulados (frascos/sobres) con menos 150 g	20	20	40
Polvos y granulados (frascos/sobres) con mas 150 g	10	10	20
Inyectables menor e igual a 3 mL	50	50	100
Inyectable de 5 a 10 mL	50	50	100
Inyectable de 20 a 100 mL	10	10	20
Cremas, geles y ungüentos tópicos (sin antibiótico)	15	15	15
Cremas, geles y ungüentos tópicos (con antibiótico)	20	20	40
Polvos y liofilizados estériles (inyectables)	20	20	40

Tabla N°4: Continuación.

PRODUCTOS	CANTIDAD (unidades)		
	Muestra	Muestra de retención/contra muestra	Total de muestras
Soluciones óticas y Nasaes	30	30	60
Supositorios o supositorios en tabletas	30	30	60
Parches transdérmicos y emplastos o cintas adhesivas	15	15	30
Implantes	15	15	30
Ungüentos, cremas, soluciones y suspensiones oftálmicas (sin antibióticos)	30	30	60
Ungüentos, cremas, soluciones y suspensiones oftálmicas (con antibióticos)	40	40	80
Lata con más de 200 g de polvo	3	3	6
Sueros orales en solución	3	3	6

3.5 REGULACIONES LEGALES. BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA (BMP ó GMP)⁽¹¹⁾

La Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos, FDA por sus siglas en inglés, le permite al gobierno Federal de los Estados Unidos tener una autoridad reguladora y tomar acciones contra productos alimenticios, farmacéuticos o cosméticos que pudieran estar contaminados. La FDA en la Sec.301 de la FD&C Act prohíbe la introducción en el comercio interestatal de cosméticos, alimentos o productos farmacéuticos adulterados, (FDA, 2010).

Esta ley fue aprobada en 1938 por el Congreso de EEUU y la primera publicación de sobre Buenas Prácticas de Manufactura (GMP en inglés) fue en 1969. Ha sido revisada en 1977, 1986, y recientemente en 2002, incrementado grandemente su modernización y actualización. En la siguiente tabla se puede

apreciar una serie de hechos importante correlacionados y que fueron el detonante para la existencia y exigencia de las BMP:

Tabla N° 5. Sucesos importantes relacionados con las Buenas Prácticas de Manufactura. (11,13, 14, 24)

Suceso	Acción
Pésimas condiciones de higiene en el envasado de carnes. (Libro "La Jungla" de U. Sinclair). Suero antitetánico causó difteria.	1906 - Creación de la Federal Food & Drugs Act (FDA).
Incidente de la sulfanilamida Intoxicación con dietilenglicol.	1938 - Food, Drug & Cosmetic Act.
Incidente de la Talidomida	1962 –La FDA propone las BPM. 1963 – Publicación de las BPM. 1967 – La OMS propone las BPM. 1969 – Aplicación de BPM. En OMS 1970 – Creación de la PIC (Europa)
Contaminantes en parenterales en EEUU (1968), UK (1972) y Francia (1977).	1971 – La OMS recomienda la obligatoriedad de las BPM.
Falta de homogeneidad en comprimidos.	1989 – Publicación del Códex Alimentarius que incluye normas de BPM
1982 EE.UU: Cápsulas de Tylenol adulteradas con cianuro, 7 muertes.	1982 – La FDA publica la Normativa de Envases a prueba de manipulaciones para medicamentos de venta libre y la incorpora a las BPM. 1983 – El Congreso aprueba la Ley Anti manipulación, volviendo un delito la manipulación de medicamentos.

Tabla N°5. Continuación.

1992 EE. UU: Caso de soborno y fraude de inspectores FDA de un medicamento genérico.	1992- Congreso EE. UU aprueba la Ley de Control de Drogas genéricas para imponer la inhabilitación y otras penas por actos ilegales en las aplicaciones de nuevos fármacos. 1997 - Electronic Records Final Rule (21 CFR 11) Se requiere de controles que garanticen la seguridad y la integridad de todos los datos electrónicos. Sucesivas correcciones y ampliaciones hasta la última revisión del año 1992.
2006 Panamá: Se utiliza dietilenglicol en lugar de glicerina en la preparación de un jarabe para la tos en los laboratorios de la Caja del Seguro Social (CSS), más de 150 muertos y miles de afectados.	Hasta 2012, se envía a la Asamblea Nacional de Panamá un proyecto de ley para crear una pensión vitalicia de carácter especial para las víctimas reconocidas por la intoxicación masiva.
2011 El Salvador: Muertes en Hospital Nacional psiquiátrico por consumo de tabletas de Clorpromazina contaminadas con Glibenclamida (Diabetes).	2012- Uno de los motivos que lleva a la creación de la Ley de Medicamentos

En este sentido las BMP son un conjunto de regulaciones federales que se aplican en todos los procesadores, distribuidores, y almacenes de medicamentos u otros. Son la base legal para determinar si las prácticas, condiciones y controles usados para procesar, manejar o almacenar productos son inocuos y si las condiciones en las instalaciones son sanitarias.⁽¹¹⁾

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) Buenas Prácticas de Manufactura son la parte de la garantía de calidad que asegura que los productos farmacéuticos son producidos y controlados consistentemente con los estándares de calidad apropiados para su uso previsto y según sea requerido por la autorización de comercialización.⁽²⁰⁾

Las Buenas Prácticas de Manufactura nos facilitan una descripción de las características propias de la manufactura especializada, el proceso, el empaque, el manejo y almacenamiento de productos alimenticios, farmacéuticos y cosméticos. Aunque estos estándares dictados por la FDA a

través de las BPM, son de orden general y con contenidos mínimos, permiten con alta efectividad el control general del proceso, generalmente la industria antes mencionada también se controla a través de los SOP'S (Estándar Operating Procedures) ó Procedimientos Estándar de Operación, que son los que efectivamente exceden los requerimientos mínimos de las BPM y que además son de características muy específicas según sea el tipo y el proceso de industria de que se trate. Una de las normas que debe tomarse muy en cuenta es el constante entrenamiento que deben recibir todas aquellas personas que estén involucradas en un proceso de fabricación de medicamentos.⁽¹¹⁾

Una de las características que se exigen en las BPM es que todo sea registrado, por lo tanto también las capacitaciones deben ser perfectamente registradas, y no es raro que en las auditorías internas y externas se exijan estos informes. La FDA por ser de carácter legal al ejecutar las auditorías externas, puede inspeccionar edificios, instalaciones, registros, producción distribución, empaque, materias primas, etc. De igual manera pueden entrevistar a cualquier persona dentro de la planta de fabricación. Derivado de estas auditorías puede llegarse al retiro de productos en el mercado e incluso al cierre de operaciones. Es importante recalcar que si se siguen los procedimientos de operación basados en las BPM no solo cumplimos con la ley, sino que también podemos mejorar nuestra productividad al disminuir o eliminar errores. Otra características muy importante de las BPM, es la importancia que se le da a la revisión de lo efectuado, es necesario revisar y volver a revisar, esto definitivamente evitará errores.⁽¹¹⁾

Efectos de la contaminación y los errores⁽¹¹⁾

Las normas BMP se han desarrollado para evitar la contaminación de los medicamentos, la cual puede ser producida por confusiones en la elaboración o por errores en el manejo.

Uno de los principales agentes que producen contaminación, confusiones y errores son las personas. Derivado de lo anterior finalmente se tendrán productos contaminados, con diferentes tipos de contaminantes como patógenos, sólidos, entre otros volviendo al producto indudablemente inadecuado para el consumo.

Los principales tipos de contaminantes característicos en la industria farmacéutica son:

1. Contaminación por partículas, consideradas como parte de un componente, polvo o suciedad u otros.
2. Contaminación por mezcla errónea de componentes, como parte de la fórmula farmacéutica.
3. Contaminación microbiana, que puede producirse por el apareamiento de microorganismos.

3.6 MEDICAMENTOS ESENCIALES⁽²²⁾

Según la OMS, medicamentos esenciales son los que satisfacen las necesidades prioritarias de salud de la población. Se seleccionan teniendo debidamente en cuenta su pertinencia para la salud pública, pruebas de su eficacia y seguridad, y su eficacia comparativa en relación con el costo.

Los medicamentos esenciales deben estar disponibles en los sistemas de salud en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas farmacéuticas apropiadas, con garantía de la calidad e información adecuada, a un precio que los pacientes y la comunidad puedan pagar.

La selección de los medicamentos esenciales debe ser uno de los principios fundamentales de una política farmacéutica nacional, porque ayuda a establecer prioridades para todos los aspectos del sistema farmacéutico.

Tabla N°6. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Revisada en marzo de 2005).⁽²¹⁾

Analgésicos no opiáceos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	
Ácido acetil salicílico	Comprimidos, 100-500 mg; supositorios, 50-150 mg
Ibuprofeno	Comprimidos, 200 mg, 400 mg
Paracetamol*	Comprimidos, 100-500 mg; 100 mg; jarabe, 125 mg/mL. *No se recomienda su uso como antiinflamatorio; pues no se tienen pruebas de que presente actividad antiinflamatoria.

3.7 DIFERENTES DEFINICIONES DE MEDICAMENTOS

Tradicionalmente, se ha conocido y manejado una serie de términos y conceptos asociados para tratar de justificar la posibilidad de intercambio de medicamentos, tales términos y conceptos son:

- | | |
|--|--------------------------------------|
| a) Medicamento Innovador | e) Medicamentos de Fuentes Múltiples |
| b) Producto Farmacéutico Similar | f) Equivalente Farmacéutico |
| c) Producto Farmacéutico Genérico | g) Alternativa Farmacéutica |
| d) Producto Farmacéutico Genérico Intercambiable | h) Equivalente Terapéutico |
| | i) Alternativa Terapéutica |

Estas circunstancias obligan a hacer mención particular sobre estos términos:

- a) Medicamento Innovador: Es aquel medicamento que resulta de un proceso de investigación, que está protegido por una patente y es fabricado exclusivamente por el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló. Se denominan por el nombre de la sustancia activa y por un nombre o marca comercial.⁽¹⁷⁾

- b) **Producto Farmacéutico Similar:** Un producto farmacéutico será considerado como esencialmente similar a otro producto si tiene la misma composición cuali-cuantitativa en términos de los principios activos y la forma farmacéutica es la misma y, cuando fuere necesario, se haya demostrado la bioequivalencia con el primer producto por apropiados estudios de biodisponibilidad. Los productos farmacéuticos esencialmente similares a un producto "innovador" son usualmente designados como "genéricos" o "marcas genéricas".⁽⁶⁾
- c) **Producto Farmacéutico Genérico:** Un medicamento genérico es idéntico- o bioequivalente- a un medicamento de marca (innovador) en su forma de dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso previsto. Son químicamente idénticos a sus homólogos de marca, pero suelen ser vendidos a un precio sustancialmente menor.⁽²⁸⁾
- d) **Producto Farmacéutico Genérico Intercambiable:** Es un medicamento genérico que ha demostrado su intercambialidad con el medicamento de referencia, lo cual se verifica mediante estudios de clínicos, farmacodinámicos, farmacocinéticos o farmacéuticos, de los cuales el más recomendado es el farmacocinético, mediante estudios de biodisponibilidad relativa.⁽⁶⁾
- e) **Medicamentos de Fuentes Múltiples:** Son productos farmacéuticamente equivalentes que pueden ser o no equivalentes desde el punto de vista terapéutico. Los medicamentos de fuentes múltiples que son terapéuticamente equivalentes se consideran intercambiables. Debido a que el término "medicamento genérico" tiene diferentes significados según la jurisdicción, la OMS recomienda el uso del término "medicamento de fuentes múltiples".⁽²⁷⁾
- f) **Equivalentes Farmacéuticos:** Dos especialidades medicinales son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de principio

activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables. Sin embargo, "la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica": diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, u otras, pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos (OMS). Ejemplo: metoclopramida 0,2% gotas marca A y metoclopramida 0,2% gotas marca B.⁽²⁷⁾

- g) Alternativa Farmacéutica: Medicamentos que, dentro del concepto de producto similar, contienen el mismo principio activo, siendo diferente la salificación, esterificación o complejación del mismo, o se presentan en diferentes formas farmacéuticas o concentraciones por unidad de administración, poseyendo la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica y la misma posología. Ejemplo: amoxicilina 500 mg cápsulas y amoxicilina 500 mg / 5 ml suspensión.⁽²⁷⁾
- h) Equivalente terapéutico: Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos; demostrando su equivalencia a través de estudios apropiados de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in-vitro, según corresponda (OMS). Mientras no haya estudios apropiados que demuestren la equivalencia terapéutica entre diferentes alternativas o equivalentes farmacéuticos, no se puede concluir que dos medicamentos sean terapéuticamente equivalentes.⁽²⁷⁾
- i) Alternativa Terapéutica: Son medicamentos que contienen diferentes principios activos, pero que pertenecen a la misma clase farmacológica y terapéutica. Se espera que los efectos terapéuticos sean similares cuando

se administren en dosis terapéuticas equivalentes. Ejemplo: pantoprazol 20 mg cápsulas y omeprazol 10 mg comprimidos.⁽²⁷⁾

3.8 FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)⁽¹⁶⁾

Los antiinflamatorios no esteroideos (abreviado AINE) son un grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos, principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, por lo que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre respectivamente. Todos ejercen sus efectos por acción de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). El término "no esteroideo" se aplica a los AINE para recalcar su estructura química no esteroidea y la menor cantidad de efectos secundarios. Como analgésicos se caracterizan por no pertenecer a la clase de los narcóticos y actuar bloqueando la síntesis de prostaglandinas.

- Mecanismo de acción general de los AINEs

Los AINEs bloquean la síntesis de prostaglandinas (Sustancias de origen lipídico con efecto de producción del dolor) al inhibir, con mayor o menor potencia y especificidad, las isoformas de la ciclooxigenasa (COX).

La COX-1 y la COX-2 tienen el mismo peso molecular y son muy similares en su estructura. La enorme similitud entre ambas enzimas explica que sus productos (prostaglandinas) sean los mismos. Sin embargo, tanto el sitio activo como la entrada en el canal de la COX-1 son más pequeños que los de la COX-2, de forma que acepta un número menor de estructuras como sustratos, esto significa que casi todos los AINE inhibidores de la COX-1 también inhiben la COX-2. Pero que muchos inhibidores de la COX-2 poseen escaso poder bloqueante de la COX-1, lo cual tiene interesantes implicaciones clínicas. Los AINE bloquean el sitio de unión del ácido araquidónico en la enzima, lo que evita su conversión en prostaglandinas. El "cuello" entre la Arg120 (Arginina

120) y la Tir385 (Tirosina 385) es el sitio de unión de los AINE, bloqueando el acceso del sustrato natural, el ácido araquidónico.

El Paracetamol y la Aspirina son una excepción a este mecanismo de acción. El Paracetamol posee solo una ligera actividad sobre la COX-1 y la COX-2, pero es capaz de conseguir una reducción de la síntesis de prostaglandinas en condiciones en las que haya escasa concentración de peróxidos, como ocurre en el cerebro, aliviando el dolor y la fiebre. Esto explica también porque no es activo en áreas inflamatorias, en las cuales la concentración de peróxidos es muy elevada.

En el cerebro y medula espinal, el Paracetamol sufre una desacetilación a p-aminofenol y, posteriormente, una conjugación con ácido araquidónico, sintetizando AM404*. El Paracetamol actuaría como un profármaco de un metabolito activo (AM404), que estimularía directamente los receptores CB1 (Canabinoide-1) y V1 (Vainillina-1).

*AM404, también conocido como N-(4-hydroxifenil) araquidoniletanolamida es un metabolito activo del Paracetamol.

3.9 MONOGRAFIA FARMACOLOGICA DEL PARACETAMOL₍₂₅₎

El Paracetamol es un fármaco muy eficaz como analgésico y antipirético que no posee acción antiinflamatoria (en sentido estricto no es un AINE) y que en general es bien tolerado y seguro en dosis terapéuticas. De hecho, se considera el tratamiento de elección como antipirético y analgésico frente a otros AINE y, en especial, a la aspirina, que no presenta muchos de los efectos adversos que estos producen. Sin embargo, hay que señalar que la sobredosis aguda de Paracetamol produce una lesión hepática muy grave.

3.9.1. Estructura química y actividad

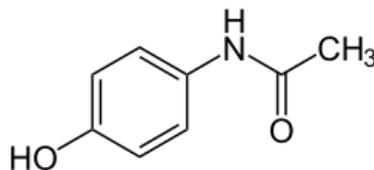


Figura N°4: Estructura química de Acetaminofén

El Paracetamol (N-acetil-p-aminofenol) (en la nomenclatura inglesa, Acetaminofeno) es el metabolito activo de la fenacetina, analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla) y que fue retirado del mercado hace años a causa de su asociación con la nefropatía analgésica. El Paracetamol fue utilizado por primera vez por Von Mering en 1893, pero no fue hasta 1949 cuando consiguió su popularidad.

3.9.2. Farmacocinética

El Paracetamol se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y la concentración plasmática máxima se produce alrededor de 10 a 60 minutos después de la dosis oral. El Paracetamol se distribuye en la mayoría de tejidos corporales. Atraviesa la placenta y está presente en la leche materna. Las uniones plasma-proteína son despreciables a las concentraciones terapéuticas usuales, pero aumentan al conforme aumenta la concentración. La vida media de eliminación del paracetamol varía de 1 a 3 horas.

El Paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta en la orina principalmente como glucurónido y sulfato conjugados. Menos del 5% de Paracetamol se excreta sin cambios. Un metabolito hidroxilado menor (N-acetil-p-benzoquinoneimina), se produce generalmente en cantidades muy pequeñas por las isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1 y CYP3A4) en el hígado y el riñón.

3.9.3. Usos y Administración

El Paracetamol tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y débil actividad antiinflamatoria. El Paracetamol se administra por vía oral o como un supositorio rectal para el dolor leve a moderado y la fiebre. También puede administrarse por infusión intravenosa para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado, sobre todo después de la cirugía, y de la fiebre. El Paracetamol es a menudo el analgésico o antipirético de elección, sobre todo en los pacientes de edad avanzada y en los que los salicilatos u otros AINE están contraindicados. Tales pacientes incluyen asmáticos, aquellos con historia de úlcera péptica y niños.

Analgésicos no opioides como el Paracetamol, la Aspirina, y otros AINE son el tratamiento de primera elección para varios tipos de dolor de cabeza incluyendo la migraña y la cefalea tensional. Estos fármacos administrados en el inicio de los síntomas pueden tratar con éxito un ataque agudo de migraña. El Paracetamol también se puede utilizar como un complemento a los opioides en el tratamiento del dolor severo, como el dolor producido por el cáncer. El Paracetamol es la opción preferida para el dolor en los niños debido a la asociación de la aspirina con el Síndrome de Reye en este grupo de edad.

La dosis oral habitual es de 0.5 g a 1 g cada 4 a 6 horas hasta a un máximo de 4 g al día. El Paracetamol también puede ser administrado en forma de supositorios en una dosis rectal de 0.5 g a 1 g cada 4 a 6 horas, hasta 4 veces al día.

3.9.4. Efectos adversos

Los efectos adversos del Paracetamol son raros y generalmente leves, aunque se han reportado reacciones hematológicas, como trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Erupciones en la piel y otras

reacciones de hipersensibilidad ocurren ocasionalmente. La hipotensión se ha reportado raramente con el uso parenteral.

3.9.5. Sobredosis

La sobredosis oral aguda con Paracetamol, ya sea accidental o deliberada, es relativamente frecuente y puede ser muy grave por el estrecho margen entre las dosis terapéuticas y tóxicas. La ingestión de pequeñas cantidades como 10 g a 15 g de Paracetamol en adultos puede producir necrosis hepatocelular grave y, con menor frecuencia, necrosis tubular renal. Los pacientes deben ser considerados en riesgo de daño hepático severo si han ingerido más de 150 mg/kg de Paracetamol ó más de 12 g en total.

Los primeros signos de sobredosis (con mucha frecuencia náuseas y vómitos, aunque también pueden incluir letargo y sudoración) suelen producirse en 24 horas. El dolor abdominal puede ser el primer indicio de daño hepático, lo cual no suele ser evidente durante 24 a 48 horas y, a veces puede demorarse en aparecer hasta 4 a 6 días después de la ingestión.

3.10 MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA IBUPROFENO⁽²⁵⁾

3.10.1. Estructura química y actividad

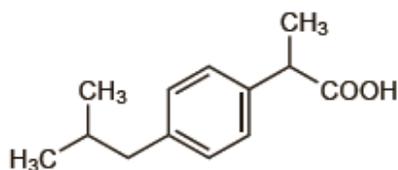


Figura N°5: Estructura química de Ibuprofeno

El Ibuprofeno es un AINE derivado del ácido propiónico, posee una muy buena relación beneficio/riesgo. Posee actividad antiinflamatoria, analgésica, antitérmica y antiagregante plaquetaria similar a la aspirina en dosis medias (2/3 g/día), pero con una incidencia menor de efectos adversos que los salicilatos o la indometacina.

3.10.2. Farmacocinética

El Ibuprofeno es absorbido por el tracto gastrointestinal, pero los alimentos retrasan su absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen aproximadamente 1 a 2 horas después de la ingestión. El Ibuprofeno también se absorbe por vía rectal. Se absorbe parcialmente después de la aplicación tópica en la piel. El metabolismo es intenso por hidroxilación, desmetilación o conjugación con ácido glucurónico. El Ibuprofeno se une a las proteínas plasmáticas en un 90% a 99% y tiene una vida media plasmática de aproximadamente 2 horas. Se excreta rápidamente en la orina (90%), principalmente como metabolitos y sus conjugados. Aproximadamente el 1% se excreta en la orina como Ibuprofeno, sin cambios, y alrededor del 14% como Ibuprofeno conjugado. La distribución en la leche materna parece ser poca o ninguna.

3.10.3. Usos y Administración

Las propiedades anti-inflamatorias del Ibuprofeno pueden ser más débiles que las de algunos otros AINEs, pero posee una actividad similar a la aspirina como inhibidor de la COX-1. El Ibuprofeno se usa en el tratamiento del dolor leve a moderado y la inflamación en enfermedades como la dismenorrea, dolor de cabeza como la migraña, dolor post-operatorio, dolor dental, músculo-esquelético y trastornos de las articulaciones, tales como la espondilitis anquilosante, osteoartritis y artritis reumatoide incluyendo artritis idiopática juvenil, trastornos peri-articulares como la bursitis y tenosinovitis, y enfermedades de tejidos blandos, tales como torceduras y esguinces. También se utiliza para reducir la fiebre.

La dosis oral habitual para enfermedades dolorosas es de 1.2 g a 1.8 g diariamente en dosis divididas, aunque las dosis de mantenimiento de 600 mg a 1,2 g al día puede ser eficaz en algunos pacientes. La dosis recomendada para la reducción de la fiebre es de 200 a 400 mg cada 4 a 6 horas a un máximo de 1.2 g al día.

El ibuprofeno se aplica tópicamente en forma de crema 5%, espuma, gel o solución de pulverización; un gel de 10% está también disponible. También se utiliza por vía tópica como un apósito que contiene 500 microgramos/cm² de ibuprofeno para el tratamiento de úlceras y heridas superficiales.

3.10.4. Efectos adversos, Tratamiento y Precauciones

El Ibuprofeno, como los demás derivados del ácido propiónico, tiene reacciones adversas similares a las de los demás AINE, pero es menos gastroagresivo.

A pesar de que se han descrito casos de coma, convulsiones, hipotensión, hipotermia, hemorragia digestiva alta, insuficiencia renal aguda y acidosis metabólica, la amplia mayoría de las sobredosis por Ibuprofeno son benignas y reversibles. La sobredosis sintomática requiere ingestiones de al menos, 100 mg/kg, y los síntomas se manifiestan durante las primeras 4 horas tras la ingestión. Otros efectos clínicos menos frecuentes son acidosis metabólica leve, fasciculaciones musculares, midriasis, escalofríos, diaforesis, hiperventilación, elevación leve de la presión arterial sistólica, braquicardia, hipotensión, disnea, acúfenos y exantema cutáneo

Los síntomas de náuseas, vómitos, y el tinnitus se han reportado después de la sobredosis de Ibuprofeno. La toxicidad más grave es poco frecuente, pero se recomienda vaciamiento gástrico seguido por medidas de apoyo si la cantidad ingerida dentro de la hora anterior supera los 400 mg/kg.

Efectos en la sangre: Alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica, aplasia pura de células blancas, y trombocitopenia.

Efectos en el sistema nervioso central: Meningitis aséptica. Típicamente, la reacción se observa en pacientes que acaban de reiniciar el tratamiento con un AINE tras un tiempo en su tratamiento

Efectos sobre electrolitos: Hiponatremia.

Efectos en los ojos: Ambliopía reversible.

Los efectos sobre el tracto gastrointestinal: El ibuprofeno puede estar asociado con un menor riesgo de efectos gastrointestinales que algunos otros AINEs, sin embargo puede causar dispepsia, náuseas y vómitos, hemorragia gastrointestinal, úlceras pépticas y perforación. También se ha reportado Colitis y su exacerbación.

Efectos en los riñones: Aumento en la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda y síndrome nefrótico. También puede producirse cistitis, hematuria y nefritis intersticial. Se ha reportado en algunos pacientes dolor agudo en el flanco y disfunción renal reversible.

Efectos en el hígado: Se ha observado valores elevados de transaminasas hepáticas en pacientes con infección crónica por hepatitis C después de tomar Ibuprofeno. Otros efectos hepáticos adversos reportados con el Ibuprofeno son la hepatitis e insuficiencia hepática.

Efectos sobre la piel: Se pueden producir erupciones en la piel durante las reacciones de hipersensibilidad a pesar de que los efectos dermatológicos atribuidos al Ibuprofeno son raros. Existen informes de efectos más graves incluido el síndrome de Stevens-Johnson (a menudo asociado con hepatotoxicidad), fotosensibilidad y vasculitis leucocitoclástica bullosa.

Hipersensibilidad: Se han reportado ataques de asma grave, 30 minutos después de la ingestión de 800 mg de Ibuprofeno.

3.10.5. Sobredosis

Se ha encontrado que el Ibuprofeno es mucho menos tóxico en una sobredosis aguda que la Aspirina y el Paracetamol.

En niños, las dosis inferiores a 100 mg/kg es poco probable que causen toxicidad, mientras que los efectos clínicos se presentan en niños que han

ingerido más de 400 mg/kg. En los adultos el efecto dosis-respuesta es menos clara, pero los pacientes que han ingerido menos de 100 mg/kg es poco probable que requieran tratamiento. Sin embargo, una sobredosificación importante con el Ibuprofeno puede producir síndrome de coma, arritmias cardíacas con hiperpotasemia, acidosis metabólica, fiebre e insuficiencia respiratoria y renal. El tratamiento consiste en intubación, ventilación mecánica, reanimación con líquidos, lavado gástrico, y carbón activado. Otro tratamiento para la intoxicación consiste en el uso de sulfonato de poliestireno sódico y furosemida.

3.11 FUNDAMENTOS DE MÉTODOS DE ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICO.

3.11.1. Parámetros Farmacopéicos

3.11.1.1. Identificación⁽²⁶⁾

Por lo general, los espectros Ultravioleta y Visible de las sustancias no tienen un alto grado de especificidad. Sin embargo, son muy apropiados para realizar valoraciones cuantitativas y, en el caso de muchas sustancias, son útiles como medios adicionales de identificación.

Un procedimiento general para la realización de la prueba de Identificación es registrar y comparar los espectros obtenidos concomitantemente para la solución de prueba y la Solución Estándar, luego calcular los cocientes de absorptividad y/o absorbancia si estos criterios están incluidos en una monografía individual. A menos que se especifique algo diferente, las absorbancias indicadas para estos cálculos son aquellas medidas a la absorbancia máxima, aproximadamente a la longitud de onda especificada en la monografía individual. Cuando la absorbancia se deba medir aproximadamente a la longitud de onda especificada en lugar de la máxima absorbancia, las abreviaturas (min) y (sh) se utilizan para indicar un mínimo y un hombro

(shoulder), respectivamente, en un espectro de absorción. Los requisitos se cumplen si los espectros de absorción Ultravioleta de la solución de prueba y de la Solución Estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda y los cocientes de absorptividad y/o absorbancia están dentro de los límites especificados. (Ver Anexo N°8)

3.11.1.2. Disolución⁽²⁶⁾

Esta es una prueba cuantitativa con la cual se cuantifica la cantidad de principio activo disuelto controlando los siguientes parámetros: tiempo, velocidad (revoluciones por minuto), temperatura (generalmente $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$) en un determinado medio de disolución, para simular de manera in vitro la solubilidad in vivo del principio activo.

La disolución es el proceso por el cual un sólido con características de solubilidad relativamente razonables entra en solución. La velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de una partícula sólida. Esta prueba se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de Disolución si estuvieran indicados en la monografía individual, de las formas farmacéuticas administradas oralmente. De los tipos de aparatos descritos, utilizar el que se especifica en la monografía individual.

- Aparatos

Las especificaciones en las monografías individuales de Acetaminofén e Ibuprofeno tabletas indican el uso del aparato 2. A continuación, se describe el aparato 1 y el aparato 2:

Aparato 1 (Aparato de Canastilla)

El aparato consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El

vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantiene la temperatura en el interior del vaso a $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y garantiza que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico con dimensiones y capacidades específicas. (Ver Anexo N°4, Figura N°48). Se puede utilizar una tapa si fuera necesario para minimizar la evaporación.

Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados. Los componentes del eje y de la canastilla del elemento de agitación son de acero inoxidable tipo 316 o de otro material inerte, según las especificaciones (Ver Anexo N° 9). La unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba.

Aparato 2 (Aparato de Paleta)

Emplear el Aparato 1 usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados. La línea central vertical del aspa esté alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa esté nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La distancia entre el fondo interno del vaso y

el aspa se mantiene en 25 ± 2 mm durante la prueba. El aspa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad.

Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo, como por ejemplo un par de vueltas de alambre, para evitar que floten. (Ver Anexo N°4, Figura N°49)

Tabla N° 7. Criterios de Aceptación Disolución tabletas formas farmacéuticas de liberación inmediata. ⁽²⁶⁾

Etapa	Cantidad Analizada	Criterios de Aceptación
S ₁	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$.
S ₂	6	El promedio de 12 unidades (S ₁ +S ₂) es igual o mayor que Q, y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$.
S ₃	12	El promedio de 24 unidades (S ₁ +S ₂ + S ₃) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$, y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$.

(Ver Anexo N°9)

3.11.1.3. Uniformidad de Unidades de Dosificación ⁽²⁶⁾

El término “Uniformidad de Unidades de Dosificación” se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. La Uniformidad de Unidades de Dosificación tiene dos fines: el primero se refiere a la cantidad o concentración del principio activo por unidad y el segundo al grado de variación entre unidades. En el proceso de manufactura las operaciones de pesado, mezclado, granulado, secado y compresión tienen una fuerte influencia sobre la uniformidad del producto final. Si la operación de mezclado es defectuosa el resultado del producto mezclado no es homogéneo. Cuando la porción de la mezcla es convertida en unidad de dosis, cada unidad puede contener una cantidad variable de principio activo. Una medida imperfecta de cada porción de la mezcla del producto en la adición puede causar una variación de tamaño de la unidad originando muchos errores.

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos: Uniformidad de Contenido o Variación de Peso. El método se selecciona teniendo en cuenta la cantidad de principio activo de la tableta, si esta posee cubierta entérica, película o no posee cubierta.

Tabla N°8. Aplicación de las pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para tabletas. ⁽²⁶⁾

Forma Farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y Proporción de Fármaco	
			≥ 25mg y ≥ 25%	< 25mg o <25%
Tabletas	Sin Cubierta	---	VP	UC
	Recubiertas	Película	VP	UC
		Otras	UC	UC

- **Prueba de Uniformidad de Contenido:** Se basa en la valoración del contenido individual de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados.

- **Determinación de Dosis Unitarias por Variación de Peso:** Seleccionar no menos de 30 unidades y proceder como sigue para la forma de dosificación designada. En nuestro caso de tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg, se ha verificado en un presondeo de datos de precios que ambas no poseen cubierta entérica, es decir, son tabletas sin cubierta o con cubierta de película, en este caso:

Tabletas sin cubierta o con cubierta de película— Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente. Calcular el contenido de fármaco de cada tableta, expresado como porcentaje de la cantidad declarada, a partir del peso de la tableta individual y del resultado de la Valoración. Calcular el valor de aceptación.

- Criterio de Aceptación

Tabletas sin cubierta, recubiertas o moldeadas, cápsulas, soluciones orales en envases unitarios, suspensiones orales o emulsiones orales o geles orales en

envases unitarios y sólidos (incluidos sólidos estériles) en envases unitarios. Se cumplen los requisitos de uniformidad de dosificación si el valor de aceptación de la primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a $L_1\%$. Si el valor de aceptación es mayor que $L_1\%$, analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de aceptación. Se cumplen los requisitos si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es menor o igual a $L_1\%$, y si el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de $(1-L_2*0.01) M$ ni mayor de $(1+L_2*0.01) M$ como se especifica en Cálculo del Valor de Aceptación en Uniformidad de Contenido o en Variación de Peso. A menos que se indique algo diferente en la monografía individual, L_1 es 15.0 y L_2 es 25.0. (Ver Anexo N° 10).

3.11.1.4. Ensayo o Valoración por Ultravioleta⁽²⁶⁾

La valoración por espectrofotometría ultravioleta en una monografía significa que una solución de prueba y una solución estándar se examinan espectrofotométricamente, en celdas de 1 cm, sobre el intervalo espectral de 200 nm a 400 nm, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

En el caso de muchas sustancias farmacéuticas, las mediciones pueden hacerse con mayor exactitud y sensibilidad en las regiones del Ultravioleta y visible del espectro que en las del Infrarrojo cercano e Infrarrojo. Cuando se observan soluciones en celdas de 1 cm, las concentraciones de aproximadamente 10 µg de muestra por mL a menudo producen absorbancias entre 0.2 y 0.8 en la región Ultravioleta o Visible.

-Aparatos:

Existen instrumentos disponibles que se pueden utilizar en la región visible del espectro; en las regiones visibles y UV del espectro; en las regiones visibles, UV e IR cercano del espectro; y en las regiones IR del espectro. La elección del tipo de análisis espectrofotométrico y del instrumento a emplear dependerá de

factores tales como la composición y cantidad de la muestra de prueba disponible, el grado de exactitud, sensibilidad y selectividad deseado y la manera en la que se manipula la muestra. (Ver Anexo N°11)

3.11.1.5. Friabilidad de Tabletas⁽²⁶⁾

Ésta prueba es un importante indicador de la cohesión. La friabilidad está relacionada con la dureza, ésta se mide mediante un aparato o instrumento que está ideado para evaluar la capacidad que posee el comprimido de resistir el desgaste por rozamiento durante el envasado, la manipulación y el transporte. Se pesa la cantidad de comprimidos, que se depositan en un aparato que da vueltas, donde se les expone a rodamientos y choques repetidos que dan como resultado una caída libre dentro de la máquina. Después de determinadas rotaciones, los comprimidos se pesan y la pérdida del peso indica su capacidad para soportar ese tipo de desgaste.

Este procedimiento es generalmente aplicable a la mayoría de tabletas comprimidas. La prueba de friabilidad de tabletas suplanta a otras medidas físicas de resistencia, similares como la dureza (resistencia a quebrarse de las tabletas).

- Aparato

Usar un tambor, con un diámetro interno entre 283 y 291 mm y una profundidad entre 36 y 40 mm; de un polímero sintético transparente con una superficie interna pulida, y sujeta a no incorporar estática. Un lado del tambor es removible. Las tabletas son revueltas en cada revolución del cilindro por una proyección curvada de un radio interno entre 75.5 y 85.5 mm que se extiende del medio del tambor a la pared exterior. El tambor está ensamblado al eje horizontal de un mecanismo que rota a 25 ± 1 rpm. De esta manera, en cada revolución las tabletas ruedan o se deslizan y caen sobre una u otra de las paredes del tambor. (Ver Anexo N°4, Figura N°50).

Para tabletas con una unidad de masa igual o menor que 650 mg, tomar una muestra de tabletas intactas correspondientes a 6.5 g. Para tabletas con una unidad de masa mayor de 650 mg, tomar una muestra de 10 tabletas intactas. Las tabletas deben ser cuidadosamente limpiadas de polvo antes de la prueba. Generalmente, la prueba se realiza una vez. Si obviamente hay un defecto, tabletas partidas o quebradas en la muestra de tabletas después de hacerlas rodar, la muestra falla la prueba. Si los resultados son inciertos o si la pérdida de peso es mayor que el valor estipulado, la prueba debe ser repetida dos veces y la media de las 3 pruebas debe calcularse. Un máximo de pérdida de peso no mayor del 1% del peso de las tabletas bajo prueba se considera aceptable para la mayoría de productos. En el caso de nuevas formulaciones, una pérdida inicial de peso del 0.8% se puede permitir hasta que datos suficientes del empaque sean obtenidos para extender el límite a un valor del 1%.

Si el tamaño o forma de la tableta, causa un movimiento irregular en el tambor, ajustar la base del tambor, hasta que la base forme un ángulo de alrededor de 10° con la tapa, y las tabletas no se unan unas con otras, lo cual previene la disminución de los valores erróneos. Ver Anexo N°12

3.11.2. Parámetros Físicos No Farmacopéicos

3.11.2.1. Apariencia⁽⁷⁾

Desde el punto de vista de la Apariencia, las formas farmacéuticas pueden ser subdivididas en 3 categorías:

- i. Formas farmacéuticas con una unidad de dosificación fácil de manejar:
Formas farmacéuticas que pueden ser manejados directamente (Tabletas, Cápsulas, etc.).

- ii. Unidad de dosificación en un contenedor inmediato: Formas farmacéuticas, que no pueden ser retiradas del contenedor sin modificar algunas de sus características (Viales).
- iii. Multidosis en contenedor inmediato: Formas farmacéuticas que pueden ser extraídas extemporáneamente de una presentación multidosis (Jarabes, emulsiones, polvos, gotas, suspensiones, aerosoles, etc).

La Apariencia consiste en una observación visual de dos parámetros en las tabletas, los cuales son: brillantez y homogeneidad.

- Brillantez: Observación visual.
- Homogeneidad de la superficie: Con o sin manchas o puntos de diferentes colores; irregularidades de las esquinas; gravados o hendiduras; deformaciones; sticking o pegado.

3.11.2.2. Color₍₇₎

Color es una característica visible de diferenciación impartida a algunas formas farmacéuticas por varios propósitos:

- Efecto estético: Hacer el producto más aceptable
- Facilitar la identificación del producto: Distinguir una tableta o cápsula de otras que poseen contenido diferente o dosificación diferente.
- Efecto de enmascaramiento: Enmascarar diferencias leves de materia prima utilizada.

Consiste en una comparación visual, verificando que el color de las tabletas esté distribuido homogéneamente en toda la superficie visible y corresponda al color de un estándar de comparación.

3.11.2.3. Forma₍₇₎

Forma es una característica particular de un objeto sólido o cuerpo, el cuál posee una superficie externa o contorno de una figura específica. Consiste en

observar la forma de la tableta. Las tabletas deben tener la misma forma entre sí y esta forma puede ser:

- Planas: rectangulares, redondas, cuadradas, triangulares y otras
- Superficie cóncava: oval y redonda.
- Cilíndrica con base curva o plana.

3.11.2.4. Dimensiones (Diámetro y Espesor)⁽⁷⁾

Son las magnitudes medidas en una dirección particular o a lo largo de un diámetro o eje principal. Siendo una de las características de las formas farmacéuticas sólidas compactas su variación dependerá de la variación de peso y las subsecuentes variaciones en su contenido. Las formas farmacéuticas sólidas de las cuales su dimensión puede ser medida están divididas en dos categorías: Categoría A: Tabletadas, Categoría B: Supositorios.

El instrumento a utilizar es el Vernier o Pie de Rey. (Ver Anexo N° 4, Figura N°51). Cada medida sola no se desviará de la medida del promedio por más o por menos de un 10%, no más lejos como le concierne de espesor, y más o menos que 2% para el diámetro.

3.11.2.5. Dureza⁽⁷⁾

La dureza de una tableta es la resistencia o la oposición contra la ruptura. Es un indicativo de la resistencia contra causas debidas al empaquetamiento, almacenamiento y transporte. La fuerza es determinada en Kilogramos y es usada en la manufactura, una dureza de 3 kg es considerada mínima para que una tableta cumpla con los requerimientos.

El equipo a utilizar, para la medición es el Durómetro. (Ver Anexo N°4, Figura N° 54)

CAPITULO IV
DISEÑO
METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1. Tipo de Estudio

Este estudio es de carácter Experimental, Transversal y Prospectivo.

- **Experimental:** Porque se realizó análisis de control de calidad fisicoquímico en tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg, en las instalaciones del laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- **Transversal:** La investigación se realizó analizando los medicamentos en un período determinado de tiempo y no se le dará seguimiento.
- **Prospectivo:** Porque el estudio realizado puede servir de antecedente para futuras investigaciones relacionadas.

Investigación Bibliográfica

Recopilación de información de diferentes fuentes bibliográficas como libros, trabajos de graduación, manuales, entre otros, en los siguientes lugares:

- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca Doctor Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca de Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer.
- Internet.

4.2. Investigación de Campo

4.2.1. Universo

El universo que es referido en este estudio, está constituido por tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg de tres marcas comercializadas en farmacias del municipio de Sonsonate, departamento de Sonsonate.

4.2.2. Tipo de Muestreo

Puntual y dirigido a las dos farmacias que mediante el sondeo realizado ofrecieron el precio más bajo de las tres marcas de medicamentos seleccionadas. Las marcas se seleccionaron de modo que cada una ofrezca ambos medicamentos a las concentraciones requeridas (tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg).

Muestreo: Se adquirieron 120 tabletas de un mismo lote de medicamentos de cada marca para cada principio activo, número establecido por el RTCA (11.03.47:07) Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Verificación de la Calidad (7), para realizar el análisis de control de calidad fisicoquímico de un medicamento. De las 120 tabletas, 60 se tomaron como muestras para análisis y 60 tabletas como muestras de retención.

4.3. Parte Experimental

Para la realización del sondeo de precios se hizo uso de una guía de observación que contenía la siguiente información: Nombre de la Farmacia (identificada para mantener su anonimato con letras mayúsculas A, B, C etc.), marcas y precios de los medicamentos seleccionados que distribuyen, descuento ofrecido y las marcas más comercializadas de cada medicamento en estudio; se hizo un recorrido por 8 farmacias del municipio de Sonsonate, en el caso de existir cadenas de farmacias con más de una sucursal se incluyó en el

sondeo una sucursal seleccionada aleatoriamente, esta guía se realizó a todas las farmacias a manera de formular a cada una las mismas preguntas. (Ver Anexo N°1, Tabla N°84).

Las muestras de los medicamentos seleccionados se codificaron alfanuméricamente como se muestra en la Tabla N°9.

Tabla N°9: Forma de Codificación de las muestras de tabletas Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg.

Principio activo	Codificación	Precio
Acetaminofén 500 mg	A ₁	Bajo
	A ₂	Intermedio
	A ₃	Alto
Ibuprofeno 600 mg	I ₁	Bajo
	I ₂	Intermedio
	I ₃	Alto

Por otro lado, se hizo uso de tablas para la recolección de datos (Ver Anexo N°18), con el objetivo de facilitar la recolección de los resultados y su posterior análisis.

4.3.1. Metodologías de análisis fisicoquímico para tabletas de Acetaminofén 500 mg

En la tabla N°10 se detallan las referencias del método y de las especificaciones empleadas para la evaluación de la calidad fisicoquímica de las tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Para la Valoración de Acetaminofén, la metodología indicada en la Farmacopea de Los Estados Unidos edición 30 es por HPLC y debido a que el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad no posee el equipo necesario, además debido a los costos que conllevaría realizarla por este método, se hizo uso de la Farmacopea Británica 1980, la cual indica una metodología espectrofotométrica Ultravioleta Visible. Hasta el momento de la realización de esta investigación, la Farmacopea Británica disponible en la biblioteca de la Facultad Dr. Benjamín Orozco es solamente la edición de 1980, motivo por el cual se usó esta edición.

Tabla N°10: Resumen de las Referencias del método y de las Especificaciones empleadas para la Evaluación de la Calidad Fisicoquímica de las tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Prueba	Referencia del Método	Referencia de Especificación
Identificación	Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material ⁽¹⁸⁾	Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material ⁽¹⁸⁾
Disolución	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾
Uniformidad de Unidades de Dosificación	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾
Valoración de principio activo	Farmacopea Británica 1980 ⁽⁴⁾	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾

Tabla N°10: Continuación.

Friabilidad	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾
Apariencia, Color, Forma, Dimensiones, Dureza	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms ⁽⁷⁾	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms ⁽⁷⁾

PARÁMETROS FARMACOPEICOS

a. Identificación de Acetaminofén⁽¹⁸⁾

Se utilizó para la identificación de Acetaminofén, un método alternativo de espectrofotometría Ultravioleta, para el cual se emplearon la longitud de onda y medio de dilución establecidos en Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in Pharmaceutical, body fluids and postmortem material.⁽¹⁸⁾ (Ver Anexo N° 15)

Preparación de Estándar

1. Pesar en balanza analítica 0.1500 g de estándar puro de Acetaminofén (verificar que la balanza este limpia y nivelada).
Hacer los cálculos necesarios para la compensación de peso real de estándar, en caso de que este no tenga un 100% de pureza.
Ver página N°99, para los cálculos de la compensación del peso real del estándar.
2. Transferir la cantidad de estándar pesado a un balón volumétrico de 200.0 mL debidamente identificado, colocar 50.0 mL de NaOH 0.1M y agitar manualmente por 15 minutos para disolver el estándar, llevar a volumen de 200.0 mL con agua destilada y homogenizar la solución. Transferir 10.0 mL de esta solución con pipeta volumétrica de 10.0 mL a un balón volumétrico de 100.0 mL (dibidamente rotulado), agregar aproximadamente 50 mL de agua destilada, mezclar y llevar a volumen de 100.0 mL con agua destilada, homogenizar la solución. Transferir

10.0 mL de esta solución a un balón volumétrico de 100.0 mL, agregar 10.0 mL de NaOH 0.1 M, agitar por 5 minutos y llevar a volumen de 100.0 mL con agua destilada, homogenizar la solución. Se obtiene una solución estándar de 7.5 $\mu\text{g/mL}$ de Acetaminofén.

Esquema de Dilución estándar de Acetaminofén: Ver Anexo N°5, Figura N°55.

Preparación de Muestra

1. Pesar 20 tabletas juntas y pulverizarlas en un mortero. Calcular el peso promedio de las 20 tabletas, para poder calcular el peso de la muestra. Ver página N°99, para los cálculos de peso promedio de 20 tabletas.
2. A partir de las tabletas previamente pulverizadas y pesadas, pesar en balanza analítica una cantidad de muestra equivalente a 0.1500 g de Acetaminofén. Ver página N°99, para los cálculos de peso muestra.
3. Transferir la muestra pesada a un balón volumétrico de 200.0 mL (debidamente identificado), colocar 50.0 mL de NaOH 0.1 M y agitar manualmente por 15 minutos para disolver la muestra, llevar a volumen de 200.0 mL con agua destilada y homogenizar la solución.
4. Filtrar esta solución en papel Watman # 40, descartar los primeros 10 mL del filtrado.
5. Transferir 10.0 mL del filtrado con pipeta volumétrica de 10.0 mL a un balón volumétrico de 100.0 mL (debidamente rotulado), agregar aproximadamente 50 mL de agua destilada, mezclar y llevar a volumen de 100.0 mL con agua destilada, homogenizar la solución. Transferir 10.0 mL de esta solución a un balón volumétrico de 100.0 mL, agregar 10.0 mL de NaOH 0.1 M, agitar por 5 minutos y llevar a volumen de 100.0 mL con agua destilada, homogenizar la solución. Se obtiene una solución muestra de 7.5 $\mu\text{g/mL}$ de Acetaminofén.

Esquema de dilución de muestra Acetaminofén: Ver Anexo N° 5, Figura N°56.

6. Leer las muestras y estándares en un espectrofotómetro Ultravioleta Visible, luego registrar y comparar los espectros obtenidos a un intervalo de longitud de onda de 200 a 300 nm. (Ver Anexo N°8).

Especificación: Los requisitos se cumplen si los espectros de absorción Ultravioleta de la solución de prueba y la solución estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda.

b. Disolución Tabletas Acetaminofén 500 mg₍₂₆₎

Para Disolución de Tabletas de Acetaminofén 500 mg, se empleó el método establecido en la Farmacopea de Los Estados Unidos de América, edición 30 español.₍₂₆₎ (Ver Anexo N°9)

1. Preparar el buffer fosfato pH 5.8 (Ver preparación de reactivos en Anexo N° 17).
2. Llenar el baño externo del equipo de disolución con agua destilada.
3. Montar el equipo especificado en la monografía: Aparato II (Paleta).
4. Calibrar la distancia de la paleta al fondo del vaso de disolución (25 ± 2 mm).
5. Colocar 900.0 mL de Buffer fosfato pH 5.8 previamente calentado de 37 °C a 38°C en cada uno de los vasos de disolución. Tapar los vasos de disolución y colocar los termómetros.
6. Encender el equipo, programar a temperatura de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y esperar que el medio de disolución alcance dicha temperatura.
7. Identificar las muestras enumerándolas del 1 al 6 de la siguiente manera: A_{1-1} , A_{1-2} , A_{1-3} , A_{1-4} , A_{1-5} y A_{1-6} (del mismo modo en el caso de las muestras A_2 y A_3).
8. Seleccionar los parámetros para el análisis en el equipo

Velocidad: 50 revoluciones por minuto

Tiempo: 30 minutos.

9. Quitar los termómetros y las tapaderas de los vasos de disolución.
10. Colocar cada muestra dejándola caer en el vaso de disolución sin formar burbujas, tapar los vasos de disolución. Presionar los botones de inicio del tiempo (start) y del movimiento en simultáneo.
11. Terminado el tiempo especificado en la monografía individual, parar el equipo presionando la tecla stop, tanto para tiempo y movimiento rotacional.
12. Tomar una alícuota de 10.0 mL utilizando una jeringa de 10.0 mL de cada vaso (tomar la alícuota de la parte central del vaso) y filtrarlo en papel filtro Watman #40. Tomar 1.0 mL de filtrado (utilizando una pipeta volumétrica de 1.0 mL) y transferir a un balón volumétrico debidamente identificado de 50.0 mL, agregar aproximadamente 25 mL de Buffer fosfato pH 5.8 mezclar, llevar a volumen de 50.0 mL con la misma solución buffer y homogenizar la solución. Se obtiene una solución muestra de 11.1 $\mu\text{g/mL}$ de Acetaminofén. Esquema de dilución de muestra Acetaminofén: Ver Anexo N°5, Figura N°58.
13. Preparar un estándar de Acetaminofén de una concentración de 11.1 $\mu\text{g/mL}$.

Preparación del estándar

14. Pesar en balanza analítica 11.1 mg de estándar puro de Acetaminofén (verificar que la balanza este limpia y nivelada). Hacer los cálculos necesarios para la compensación del peso real de estándar, en caso de que este no tenga un 100% de pureza. Ver página N°100 para los cálculos de la compensación del peso real del estándar.
15. Transferir la cantidad de estándar pesado a un balón volumétrico de 100.0 mL debidamente identificado, colocar 50.0 mL de Buffer fosfato pH 5.8 y agitar manualmente por 15 minutos para disolver el estándar,

llevar a volumen de 100.0 mL con Buffer fosfato pH 5.8 y homogenizar la solución. Transferir 1.0 mL de esta solución con pipeta volumétrica de 1.0 mL a un balón volumétrico de 10.0 mL (debidamente rotulado), agregar aproximadamente 5 mL de Buffer fosfato pH 5.8, mezclar y llevar a volumen de 10.0 mL con Buffer fosfato pH 5.8, homogenizar la solución. Se obtiene una solución estándar de Acetaminofén de 11.1 µg/mL.

Esquema de dilución de Estándar de Acetaminofén: Ver Anexo N°5, Figura N°57.

16. Medir la absorbancia de la muestra conmitantemente con la del estándar en un Espectrofotómetro Ultravioleta Visible a la longitud de onda de onda de máxima absorbancia, aproximadamente a 243 nm.
17. Calcular el Porcentaje de Acetaminofén disuelto para cada tableta haciendo uso de las absorbancias obtenidas de muestra y estándar por medio de la ley de Beer y tomando en cuenta el factor de dilución de la muestra.

$$\text{Cantidad de principio activo} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}} \times FD_{mx}$$

Donde:

A_{mx} = Absorbancia de Muestra A_{st} = Absorbancia de Estándar

C_{st} = Concentración de Estándar FD_{mx} = Factor de dilución de Muestra

18. Según los resultados obtenidos del análisis de datos, determinar el criterio de aceptación con el que cumple la muestra, en caso de que las tabletas no cumplan con el criterio de aceptación S_1 (utilizando 6 tabletas), repetir el método de disolución empleando 6 tabletas más (es decir, analizando un total de 12 tabletas) para verificar si cumplen con el criterio de aceptación S_2 . (Ver Anexo N°9).

**c. Uniformidad de unidades de dosificación Acetaminofén tabletas
500 mg₍₂₆₎**

Se utilizó el método de Variación de peso que propone la USP 30₍₂₆₎, debido a que las muestras en estudio no poseen cubierta entérica, es decir, son tabletas sin cubierta y poseen una cantidad de principio activo superior a 25 mg (500 mg de Acetaminofén/ tableta). (Ver Tabla N°8).

Variación de peso

1. Obtener el peso promedio de 10 unidades individuales (\bar{W}_{10})
2. Realizar cálculos para obtener los porcentajes sobre lo rotulado individuales (X_i) mediante la fórmula:

$$X_i = \frac{W_i * A}{\bar{W}_{10}}$$

Donde:

W_i : Peso individual de tableta

A: Contenido de principio activo expresado como porcentaje sobre lo rotulado obtenido de la valoración o ensayo.

\bar{W}_{10} : Peso promedio de 10 tabletas.

3. Calcular la desviación estándar (S) haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n - 1}}$$

Donde:

X_i : Porcentajes sobre lo rotulado individuales o contenido de ingrediente activo en cada una de las unidades

\bar{X} : Promedio de X_i

n: Número de tabletas

4. Calcular el valor de aceptación (AV)

Para la realización de este cálculo, existen dos casos:

Caso 1: $T \leq 101.5\%$

Caso 2: $T > 101.5\%$

Donde T es un valor de referencia deseado en el momento de la fabricación. Sin embargo, la farmacopea de los Estados Unidos edición 30(26), establece que a menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, T es 100.0%, es decir que se usa el caso 1, para el cual la fórmula a utilizar para calcular el Valor de aceptación es la siguiente:

$$AV = |M - \bar{X}| + kS$$

Donde:

S=Desviación estándar

k= Constante de aceptabilidad

a) Si $n=10$, entonces $k=2.4$

b) Si $n=30$, entonces $k=2.0$

M= Es un valor de referencia:

Subcasos:

Subcaso a) Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$; entonces $M = \bar{X}$ y $AV = kS$

Subcaso b) Si $\bar{X} < 98.5\%$; entonces $M = 98.5\%$ y $AV = 98.5\% - \bar{X} + kS$

Subcaso c) Si $\bar{X} > 101.5\%$; entonces $M = 101.5\%$ y $AV = \bar{X} - 101.5\% + kS$

\bar{X} =Promedio de X_i

5. Comparar el resultado obtenido para AV y determinar si las tabletas cumplen con el criterio de uniformidad de unidades de dosificación
 - Cumple con 10 valores si: $AV \leq L_1$
 - No Cumple con 10 valores si: $AV > L_1$ ó $AV > 15.0\%$
 - Cumple con 30 valores si: $AV \leq L_1$ y ningún valor individual es $< (1 - L_2 * 0.01)M$ y ningún valor individual es $> (1 + L_2 * 0.01)M$

Donde: $L_1 = 15\%$ $L_2 = 25\%$.

d. Valoración de Acetaminofén tabletas 500 mg⁽²⁶⁾

Para la Valoración de Acetaminofén tabletas 500 mg, la Farmacopea de los Estados Unidos edición 30 en español⁽²⁶⁾, establece un método por HPLC, sin embargo, debido a costos y principalmente a que el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia no posee este equipo, se empleó la metodología Espectrofotométrica Ultravioleta-Visible establecida por la Farmacopea Británica 1980⁽⁵⁾ que es la edición más reciente disponible en la Biblioteca Dr. Benjamín Orozco. (Ver Anexo N°13)

1. Preparar una solución Estándar de Acetaminofén de 7.5 µ/mL y una solución muestra de Acetaminofén de 7.5 µ/mL tal como se indica en Identificación de Acetaminofén.

Esquema de Dilución estándar y muestra de Acetaminofén: Ver Anexo N°5, Figura N°55 y Figura N°56.

2. Leer la absorbancia de la solución estándar conmitantemente con la de la muestra a la longitud de onda de máxima absorción de aproximadamente 257 nm, en un espectrofotómetro Ultravioleta-Visible.
3. Calcular el Porcentaje sobre lo rotulado de la muestra, haciendo uso de las absorbancias obtenidas de muestra y estándar por medio de la Ley de Beer y tomando en cuenta el factor de dilución de la muestra.

$$\text{Cantidad de principio activo} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}} \times FD_{mx}$$

Donde:

A_{mx} = Absorbancia de Muestra A_{st} = Absorbancia de Estándar

C_{st} = Concentración de Estándar FD_{mx} = Factor de dilución de Muestra

Ver página N°107, para cálculos de Porcentaje sobre lo rotulado.

Especificación: Las tabletas no deben poseer menos de 90.0% ni más del 110.0% de la cantidad declarada de Acetaminofén.

e. Friabilidad⁽²⁶⁾

1. Tomar una muestra de 10 tabletas intactas de Acetaminofén 500 mg.
2. Sacar las tabletas del blíster y limpiarlas cuidadosamente para eliminar el polvo con la ayuda de una brocha.
3. Pesar las tabletas en conjunto en una balanza analítica (verificar que la balanza esté limpia y la burbuja nivelada).
4. Limpiar el tambor del Friabilizador adecuadamente. (Ver Anexo N°4, Figura N° 50).
5. Colocar las 10 tabletas en el Friabilizador. Hacer rotar el tambor 100 veces por 4 minutos a 25 rpm.
6. Una vez finalizado el tiempo en el Friabilizador, remover las tabletas del tambor y limpiarlas con la ayuda de una brocha.
7. Pesar nuevamente las tabletas en balanza analítica. Realizar el cálculo respectivo para determinar el porcentaje de pérdida de peso de las tabletas.

Especificaciones: El porcentaje de pérdida no es mayor al 1%. (Ver Anexo N° 12). Si la prueba no se cumpliera, repetir la prueba 2 veces más y determinar el resultado de las tres pruebas.

Cálculos:

$$\text{Porcentaje de pérdida} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Donde:

P_i = Peso inicial de la muestra en gramos.

P_f = Peso final de la muestra al finalizar la prueba en gramos.

Ver página N°109, para cálculos de porcentaje de pérdida de peso de las tabletas.

PARÁMETROS FÍSICOS NO FARMACÓPEICOS

f. Apariencia₍₇₎

1. Seleccionar una muestra de 20 Tabletas de Acetaminofén 500 mg, para evaluar brillantez y homogeneidad.
2. Manipular cada tableta de la muestra seleccionada utilizando guantes de látex para evitar opacar o humedecer la superficie de éstas.
3. Brillantez: Observar cuidadosamente toda la superficie de la tableta.
Especificación: Debe observarse una brillantez uniforme en toda la tableta.
4. Homogeneidad: Observar cuidadosamente toda la superficie de la tableta, utilizando un lente de aumento.
Especificación: No deben observarse irregularidades en los bordes; deformaciones; grietas o hendiduras; sticking o pegado.

g. Color₍₇₎

1. Seleccionar una muestra de 20 Tabletas de Acetaminofén 500 mg.
2. Observar cuidadosamente toda la superficie de la tableta.
Especificación: El color debe observarse homogéneamente distribuido en toda la superficie de la tableta sin presencia de puntos o manchas, exceptuando aquellas que se han manufacturado a propósito con estas características.

h. Forma₍₇₎

1. Seleccionar una muestra de 20 Tabletas de Acetaminofén 500 mg.
2. Observar la forma de la tableta
Especificación: Las tabletas deben tener la misma forma entre sí y esta forma puede ser:
 - Planas: rectangulares, redondas, cuadradas, triangulares y otras

- Superficie cóncava: oval y redonda
- Cilíndrica con base curva o plana

i. Dimensiones: Diámetro y Espesor₍₇₎

1. Manipular las tabletas con guantes de látex.
2. Tomar una muestra de 20 tabletas de Acetaminofén 500 mg.
3. Medir el espesor de las 20 tabletas utilizando un pie de rey. (Ver Anexo N°4, Figura N°51).
4. Medir el diámetro o eje horizontal de las mismas 20 tabletas. (Ver Anexo N°4, Figura N°52).
5. Calcular el promedio de cada dimensión.

Especificación: Cada medida individual del espesor no debe desviarse por más o menos el 10% del espesor promedio, y cada medida individual del diámetro no debe desviarse por más o menos el 2% del diámetro promedio para las 20 tabletas.

j. Dureza₍₇₎

1. Manipular las tabletas con guantes de látex.
2. Seleccionar una muestra de 20 tabletas de Acetaminofén 500 mg.
3. Colocar cada tableta seleccionada en el durómetro de forma que la fuerza para romper la tableta se ejerza diametralmente.
4. Accionar el aparato lentamente, de modo que la tableta quede sujeta pero aplicando solo la fuerza necesaria para sostenerla. Leer la escala en KgF a la cual la tableta queda sujeta.
5. Accionar de nuevo el aparato hasta romper la tableta, leer en la escala en KgF a la cual la tableta fue rota.
6. Restar la fuerza final menos la fuerza inicial.

Especificación: Ninguna tableta debe requerir menos de 3 kgF para romperse. (Ver Anexo N°4, Figura N°54)

4.3.2. Metodologías de análisis fisicoquímico para tabletas de Ibuprofeno 600 mg

En la tabla N°11 se detallan las referencias del método y de las especificaciones empleadas para la evaluación de la calidad fisicoquímica de las tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Para la Valoración, la metodología indicada en la Farmacopea de Los Estados Unidos edición 30 es por HPLC y debido a que el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad no posee el equipo necesario, además debido a los costos que conllevaría realizarla por este método, se hizo uso del libro de referencia Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material, tomando el medio de disolución y la longitud de onda de máxima absorbancia para realizar el análisis por el método de espectrofotometría Ultravioleta Visible.

Tabla N°11: Resumen de las Referencias del método y de las Especificaciones empleadas para la Evaluación de la Calidad Fisicoquímica de las tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Prueba	Referencia del Método	Referencia de Especificación
Identificación	Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material ⁽¹⁸⁾	Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material ⁽¹⁸⁾
Disolución	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾
Uniformidad de Unidades de Dosificación	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾
Valoración de principio activo	Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material ⁽¹⁸⁾	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾

Tabla N°11: Continuación

Prueba	Referencia del Método	Referencia de Especificación
Friabilidad	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾
Apariencia, Color, Forma, Dimensiones, Dureza	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms ⁽⁷⁾	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms ⁽⁷⁾

PARÁMETROS FARMACOPEICOS

a. Identificación de Ibuprofeno⁽¹⁸⁾

Se utilizó para la identificación de Ibuprofeno, un método alternativo de espectrofotometría Ultravioleta, para el cual se empleó la longitud de onda y medio de dilución establecidos en Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material.⁽¹⁸⁾ (Ver Anexo N°16).

Preparación de Estándar

1. Pesar en balanza analítica 7.50 mg de estándar puro de Ibuprofeno (verificar que la balanza este limpia y nivelada).

Hacer los cálculos necesarios para la compensación de peso real de estándar, en caso de que este no tenga un 100% de pureza.

Ver página N°128, para cálculos de compensación del peso real del estándar.

2. Transferir la cantidad de estándar pesado a un balón volumétrico de 100.0 mL debidamente identificado, colocar 50.0 mL de NaOH 0.1 M y agitar manualmente por 15 minutos para disolver el estándar, llevar a volumen de 100.0 mL con NaOH 0.1 M y homogenizar la solución. Se obtiene una solución estándar de 75 µg/mL de Ibuprofeno.

Esquema de Dilución estándar de Ibuprofeno: Ver Anexo N°5, Figura N°59.

Preparación de Muestra

1. Pesar 20 tabletas juntas y pulverizarlas en un mortero. Calcular el peso promedio de las 20 tabletas, para poder calcular el peso de la muestra. Ver página N°128, para los cálculos peso promedio de 20 tabletas.
2. A partir de las tabletas previamente pulverizadas y pesadas, pesar en balanza analítica una cantidad de muestra equivalente a 0.1500 g de Ibuprofeno. Ver página N°128, para los cálculos de peso muestra.
3. Transferir la muestra pesada a un balón volumétrico de 200.0 mL (debidamente identificado), colocar 50.0 mL de NaOH 0.1 M y agitar manualmente por 15 minutos para disolver la muestra, llevar a volumen de 200.0 mL con NaOH 0.1 M y homogenizar la solución.
4. Filtrar esta solución en papel Watman # 40, descartar los primeros 10 mL del filtrado.
5. Transferir 10.0 mL del filtrado con pipeta volumétrica de 10.0 mL a un balón volumétrico de 100.0 mL (debidamente rotulado), agregar aproximadamente 50 mL de NaOH 0.1 M, mezclar, llevar a volumen de 100.0 mL con NaOH 0.1 M y homogenizar la solución. Se obtiene una solución muestra de 75 µg/mL de Ibuprofeno. Esquema de dilución de muestra: Ver Anexo N°5, Figura N°60.
6. Leer las muestras y estándares en un espectrofotómetro Ultravioleta Visible, luego registrar y comparar los espectros los espectros obtenidos a un intervalo de longitud de onda de 200 a 300 nm. (Ver Anexo N°8).

Especificación: Los requisitos se cumplen si los espectros de absorción Ultravioleta de la solución de prueba y la solución estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda.

b. Disolución Tabletas Ibuprofeno 600 mg⁽²⁶⁾

Para Disolución de Tabletas de Ibuprofeno 600 mg, se empleó el método establecido en la Farmacopea de Los Estados Unidos de América, edición 30 español.⁽²⁶⁾ (Ver Anexo N°9)

1. Preparar el buffer fosfato pH 7.2 (Ver preparación de reactivos en Anexo N° 17).
2. Llenar el baño externo del equipo de disolución con agua destilada.
3. Montar el equipo especificado en la monografía Aparato II (Paleta).
4. Calibrar la distancia de la paleta al fondo del vaso de disolución (25 ± 2 mm).
5. Colocar 900.0mL de Buffer fosfato pH 7.2 previamente calentado de 37°C a 38°C en cada uno de los vasos. Tapar los vasos de disolución y colocar los termómetros.
6. Encender el equipo, programar a temperatura de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y esperar que el medio de disolución alcance dicha temperatura.
7. Identificar las muestras enumerándolas del 1 al 6 del siguiente modo: I₁₋₁, I₁₋₂, I₁₋₃, I₁₋₄, I₁₋₅ e I₁₋₆ (del mismo modo en el caso de las muestras I₂ e I₃).
8. Seleccionar los parámetros para el análisis en el equipo
 - a. Velocidad: 50 revoluciones por minuto
 - b. Tiempo: 60 minutos.
9. Quitar los termómetros y las tapaderas de los vasos de disolución.
10. Colocar cada muestra dejándola caer en el vaso de disolución sin formar burbujas, tapar los vasos de disolución. Presionar los botones de inicio (start) del tiempo y del movimiento en simultáneo.
11. Terminado el tiempo especificado en la monografía individual, parar el equipo presionando la tecla stop, tanto para tiempo y movimiento rotacional.
12. Tomar una alícuota de 10.0 mL utilizando una jeringa de 10.0 mL de cada vaso (tomar la alícuota de la parte central del vaso) y filtrarlo en

papel filtro Watman #40. Tomar 1.0 mL de filtrado (utilizando una pipeta volumétrica de 1.0 mL) y transferir a un balón volumétrico debidamente identificado de 50.0 mL, agregar aproximadamente 25 mL de Buffer fosfato pH 7.2 mezclar, llevar a volumen de 50.0 mL con la misma solución buffer y homogenizar la solución. Se obtiene una solución muestra de 13.3 $\mu\text{g/mL}$ de Ibuprofeno.

Esquema de dilución de muestra Ibuprofeno: Ver Anexo N°5, Figura N°62.

13. Preparar un estándar de Ibuprofeno de una concentración de 13.3 $\mu\text{g/mL}$.

Preparación del estándar

14. Pesar en balanza analítica 13.30 mg de estándar puro de Ibuprofeno (verificar que la balanza este limpia y nivelada). Hacer los cálculos necesarios para la compensación del peso real de estándar, en caso de que este no tenga un 100% de pureza. Ver identificación de Ibuprofeno, para un ejemplo del cálculo de compensación del estándar.

Ver página N°129, para cálculos de compensación del peso real del estándar.

15. Transferir la cantidad de estándar pesado a un balón volumétrico de 100.0 mL debidamente identificado, colocar 50.0 mL de Buffer fosfato pH 7.2 y agitar manualmente por 15 minutos para disolver el estándar, llevar a volumen de 100.0 mL con Buffer fosfato pH 7.2 y homogenizar la solución. Transferir 1.0 mL de esta solución con pipeta volumétrica de 1.0 mL a un balón volumétrico de 10.0 mL (dibidamente rotulado), agregar aproximadamente 5 mL de Buffer fosfato pH 7.2, mezclar y llevar a volumen de 10.0 mL con Buffer fosfato pH 7.2, homogenizar la solución. Se obtiene una solución estándar de Ibuprofeno de 13.3 $\mu\text{g/mL}$. Esquema de dilución de estándar Ibuprofeno: Ver Anexo N°5, Figura N°61.

16. Medir la absorbancia de la muestra conmutadamente con la del estándar en un Espectrofotómetro Ultravioleta Visible a la longitud de onda de onda de máxima absorbancia, aproximadamente a 221 nm.
17. Calcular el Porcentaje de Ibuprofeno disuelto para cada tableta haciendo uso de las absorbancias obtenidas de muestra y estándar por medio de la ley de Beer y tomando en cuenta el factor de dilución de la muestra.

$$C_{mx} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}} \times FD_{mx}$$

Donde:

A_{mx} = Absorbancia de Muestra A_{st} = Absorbancia de Estándar
 C_{st} = Concentración de Estándar FD_{mx} = Factor de dilución de Muestra

18. Según los resultados obtenidos del análisis de datos, determinar el criterio de aceptación con el que cumple la muestra, en caso de que las tabletas no cumplan con el criterio de aceptación S_1 (utilizando 6 tabletas), repetir el método de disolución empleando 6 tabletas más (es decir, analizando un total de 12 tabletas) para verificar si cumplen con el criterio de aceptación S_2 . (Ver Anexo N°9).

c. Uniformidad de unidades de dosificación Ibuprofeno tabletas 600 mg⁽²⁶⁾

Se utilizó el método de Variación de peso que propone la USP 30⁽²⁶⁾, debido a que las muestras en estudio no poseen cubierta entérica, es decir, son tabletas con cubierta de película y poseen una cantidad de principio activo superior a 25 mg (600 mg de Ibuprofeno/tableta) (Ver Tabla N°8).

Variación de peso

1. Obtener el peso promedio de 10 unidades individuales (\bar{W}_{10}).
2. Realizar cálculos para obtener los porcentajes sobre lo rotulado individuales (X_i) mediante la fórmula:

$$X_i = \frac{W_i * A}{\bar{W}_{10}}$$

Donde:

W_i : Peso individual de tableta

A : Contenido de principio activo expresado como porcentaje sobre lo rotulado obtenido de la valoración o ensayo.

\bar{W}_{10} : Peso promedio de 10 tabletas

3. Calcular la desviación estándar haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n - 1}}$$

Donde:

X_i : Porcentajes sobre lo rotulado individuales o contenido de ingrediente activo en cada una de las unidades.

\bar{X} : Promedio de X_i

n : Número de tabletas

4. Calcular el valor de aceptación (AV)

Para la realización de este cálculo, existen dos casos:

Caso 1: $T \leq 101.5\%$

Caso 2: $T > 101.5\%$

Donde T es un valor de referencia deseado en el momento de la fabricación. Sin embargo, la farmacopea de los Estados Unidos edición 30₍₂₆₎, establece que a menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, T es 100.0%, es decir que se usa el caso 1, para el cual la fórmula a utilizar para calcular el Valor de aceptación es la siguiente:

$$AV = |M - \bar{X}| + kS$$

Donde:

S =Desviación estándar

k = Constante de aceptabilidad

a) Si $n=10$, entonces $k=2.4$

b) Si $n=30$, entonces $k=2.0$

M= Es un valor de referencia:

Subcasos:

Subcaso a) Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$; entonces $M = \bar{X}$ y $AV = kS$

Subcaso b) Si $\bar{X} < 98.5\%$; entonces $M = 98.5\%$ y $AV = 98.5\% - \bar{X} + kS$

Subcaso c) Si $\bar{X} > 101.5\%$; entonces $M = 101.5\%$ y $AV = \bar{X} - 101.5\% + kS$

\bar{X} = Promedio de X_i

5. Comparar el resultado obtenido para AV y determinar si las tabletas cumplen con el criterio de uniformidad de unidades de dosificación
 - Cumple con 10 valores si: $AV \leq L_1$
 - No Cumple con 10 valores si: $AV > L_1$ ó $AV > 15.0\%$
 - Cumple con 30 valores si: $AV \leq L_1$ y ningún valor individual es $< (1 - L_2 * 0.01)M$ y ningún valor individual es $> (1 + L_2 * 0.01)M$

Donde: $L_1 = 15\%$ $L_2 = 25\%$.

d. Valoración de Ibuprofeno tabletas 600 mg⁽¹⁸⁾

Para la Valoración de Ibuprofeno tabletas 600 mg, la Farmacopea de los Estados Unidos edición 30 en español⁽²⁶⁾, establece un método por HPLC, mientras que la Farmacopea Británica 1980⁽⁴⁾, establece una valoración titrimétrica (Ver Anexo N° 14). Sin embargo, debido a costos y principalmente a que el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia no posee este equipo, se utilizó un método alternativo de espectrofotometría Ultravioleta, para el cual se emplearon la longitud de onda y medio de dilución establecidos en Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material.⁽¹⁸⁾ (Ver Anexo N° 16)

1. Preparar una solución Estándar de Ibuprofeno de 75 μ /mL y una solución muestra de Acetaminofén de 75 μ /mL tal como se indica en Identificación de Ibuprofeno.

Esquema de Dilución estándar y muestra de Ibuprofeno: Ver Anexo N°5, Figura N°59 y Figura N°60.

2. Leer la absorbancia de la solución estándar conmitantemente con la de la muestra a la longitud de onda de máxima absorción de aproximadamente 273 nm, en un espectrofotómetro Ultravioleta-Visible.
3. Calcular el Porcentaje sobre lo rotulado de la muestra, haciendo uso de las absorbancias obtenidas de muestra y estándar por medio de la Ley de Beer y tomando en cuenta el factor de dilución de la muestra.

$$\text{Cantidad de principio activo} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}} \times FD_{mx}$$

Donde:

A_{mx} = Absorbancia de la muestra. A_{st} = Absorbancia de Estándar

C_{mx} = Concentración de Estándar FD_{mx} = Factor de dilución de muestra

Especificación: Las tabletas no deben poseer menos de 90.0% ni más del 110.0% de la cantidad declarada de Ibuprofeno.

e. Friabilidad₍₂₆₎

1. Tomar una muestra de 10 tabletas intactas de Ibuprofeno 600 mg.
2. Sacar las tabletas del blíster y limpiarlas cuidadosamente para eliminar el polvo con la ayuda de una brocha.
3. Pesar las tabletas en conjunto en una balanza analítica (verificar que la balanza esté limpia y la burbuja nivelada).
4. Limpiar el tambor del Friabilizador adecuadamente. (Ver Anexo N°4, Figura N° 50).
5. Colocar las 10 tabletas en el Friabilizador. Hacer rotar el tambor 100 veces por 4 minutos a 25 rpm.
6. Una vez finalizado el tiempo en el Friabilizador remover las tabletas del tambor y limpiarlas con la ayuda de una brocha.

7. Pesar nuevamente las tabletas en balanza analítica. Realizar el cálculo respectivo para determinar el porcentaje de pérdida de peso de las tabletas.

Especificación: El porcentaje de pérdida no es mayor al 1%.(Ver Anexo N°12). Si la prueba no se cumpliera, repetir la prueba 2 veces más y determinar el resultado de las tres pruebas.

Cálculos:

$$\text{Porcentaje de pérdida} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Donde:

P_i = Peso inicial de la muestra en gramos.

P_f = Peso final de la muestra al finalizar la prueba en gramos.

PARÁMETROS FÍSICOS NO FARMACOPEICOS

f. Apariencia₍₇₎

1. Seleccionar una muestra de 20 Tabletadas de Ibuprofeno 600 mg, para evaluar brillantez y homogeneidad.
2. Manipular cada tableta de la muestra seleccionada utilizando guantes de látex para evitar opacar o humedecer la superficie de éstas.
3. Brillantez: Observar cuidadosamente toda la superficie de la tableta.
Especificación: Debe observarse una brillantez uniforme en toda la tableta.
4. Homogeneidad: Observar cuidadosamente toda la superficie de la tableta, utilizando un lente de aumento.
Especificación: No deben observarse irregularidades en los bordes; deformaciones; grietas o hendiduras; sticking o pegado.

g. Color₍₇₎

1. Seleccionar una muestra de 20 tabletas de Ibuprofeno 600 mg.
2. Observar cuidadosamente toda la superficie de la tableta.

Especificación: El color debe observarse homogéneamente distribuido en toda la superficie de la tableta sin presencia de puntos o manchas, exceptuando aquellas que se han manufacturado a propósito con estas características.

h. Forma₍₇₎

1. Seleccionar una muestra de 20 tabletas de Ibuprofeno 600 mg.
2. Observar la forma de la tableta.

Especificación: Las tabletas deben tener la misma forma entre sí y esta forma puede ser:

- Planas: rectangulares, redondas, cuadradas, triangulares y otras.
- Superficie cóncava: oval y redonda.
- Cilíndrica con base curva o plana.

i. Dimensiones: Largo, Ancho y Espesor₍₇₎

En caso de tener tabletas oblongas, en lugar de medir el Diámetro de las tabletas (como se procede en caso de tabletas circulares), se toman las medidas de Largo y Ancho, aplicando los mismos criterios de aceptación que para Diámetro, es decir:

$$\overline{\text{Largo}} \pm 2\% \quad \overline{\text{Ancho}} \pm 2\%$$

1. Manipular las tabletas con guantes de látex.
2. Tomar una muestra de 20 tabletas de Ibuprofeno 600 mg.
3. Medir el espesor de las 20 tabletas utilizando un pie de rey. (Ver Anexo N°4, Figura N°51).

4. Medir el largo y ancho de las mismas 20 tabletas. (Ver Anexo N°4, Figura N°53)
5. Calcular el promedio de cada dimensión.
Especificación: Cada medida individual del espesor no debe desviarse por más o menos el 10% del espesor promedio, y cada medida individual de Largo y Ancho no debe desviarse por más o menos el 2% del Largo y Ancho promedio para las 20 tabletas.

j. Dureza₍₇₎

1. Manipular las tabletas con guantes de látex.
2. Seleccionar una muestra de 20 tabletas de Ibuprofeno 600 mg.
3. Colocar cada tableta seleccionada en el durómetro de forma que la fuerza para romperla se ejerza a lo largo de la tableta.
4. Accionar el aparato lentamente, de modo que la tableta quede sujeta pero aplicando solo la fuerza necesaria para sostenerla. Leer la escala en KgF a la cual la tableta queda sujeta.
5. Accionar de nuevo el aparato hasta romper la tableta, leer en la escala en KgF a la cual la tableta fue rota.
6. Restar la fuerza final menos la fuerza inicial.
Especificación: Ninguna tableta debe requerir menos de 3 kgF para romperse. (Ver Anexo N°4, Figura N°54).

4.3.3. Determinación de la Correlación Calidad Fisicoquímica-Precio

Con el objetivo de determinar la correlación Calidad fisicoquímica-Precio para las tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg, se hizo uso del Coeficiente de Correlación de Pearson, el cual se define como:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})^2 * \sum_{i=1}^n (Y - \bar{Y})^2}}$$

El Coeficiente de Correlación de Pearson proporciona un valor que indica si la correlación existente entre dos variables es directa o indirecta, pero para realmente conocer cómo una variable varía con respecto a otra es necesario calcular el Coeficiente de Determinación r^2 que en términos más simples, r^2 indica el tanto por ciento ($r^2 \times 100$) de acuerdo, de área común o de variabilidad común entre ambas variables. Un Coeficiente de $r = 0.50$ indica un 25% de varianza común entre ambas variables ($0.50^2 \times 100 = 25\%$).

$$\text{Coeficiente de Determinación} = r^2 \times 100$$

En el caso de que una de las dos variables no varíe con respecto a la otra (es decir que son independientes) el Coeficiente de Correlación de Pearson da un valor indefinido. Una manera de explicar este resultado es haciendo uso de la Covarianza, σ , la cual proporciona información acerca de la dependencia entre las variables en estudio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n}$$

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION
DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

A continuación se exponen los objetivos planteados al inicio del estudio y seguido a este su cumplimiento y correspondiente discusión de los resultados obtenidos, incluyendo el análisis de los Coeficiente de Correlación para establecer numéricamente la relación existente entre la Calidad fisicoquímica-Precio de los medicamentos analizados.

5.1 Sondeo de precios de las Tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg a través de una guía de observación en farmacias del municipio de Sonsonate, departamento de Sonsonate

Para realizar el sondeo de precios se visitaron 8 farmacias del Municipio de Sonsonate, en el caso de existir cadenas de farmacias con más de una sucursal en el municipio únicamente se incluyó en el sondeo una sucursal seleccionada aleatoriamente. Al dependiente de la farmacia se le manifestó que se estaba realizando un sondeo de precios con fines académicos y se le realizó las preguntas de la guía de observación (Ver Anexo N°1, Tabla N°84). Sin embargo, algunos dependientes mostraron temor o apatía al brindar la información. En todas las farmacias consultadas se nos manifestó que los precios brindados siempre son con descuento, y que dicho descuento depende del laboratorio fabricante y del precio del medicamento, la mayoría dijo el rango promedio del porcentaje de descuento que la farmacia ofrecía en todos los medicamentos.

En la Tabla N°12 se observa que los medicamentos sondeados presentaron una variación considerable de precios. De acuerdo a estos resultados se puede señalar que hasta el momento de la realización del sondeo, no existe en el país una regulación en cuanto al margen de ganancias tanto de los laboratorios fabricantes de las marcas de medicamentos consultadas como de las farmacias distribuidoras de los mismos.

Tabla N°12: Cuadro resumen de precios de tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg en dólares Americanos (\$US) obtenidos mediante la guía de observación en el sondeo realizado a 8 Farmacias el municipio de Sonsonate.

FARMACIA	ACETAMINOFÉN 500 mg									IBUPROFENO 600 mg								
	A	B	C*	D	E**	F	G	H	\bar{X}	A	B	C*	D	E**	F	G	H	\bar{X}
MARCA																		
Marca 1	0.05	--	--	0.03	0.01	0.03	--	--	0.03	0.10	--	--	0.12	0.04	0.10	--	--	0.09
Marca 2	--	--	0.08	--	0.02	--	--	--	0.05	--	--	--	--	0.05	--	0.29	--	0.17
Marca 3	0.07	0.06	0.08	0.07	0.05	0.06	0.06	--	0.06	0.34	--	0.48	0.50	0.40	0.47	0.34	--	0.42
Marca 4	--	--	--	--	--	--	--	0.07	0.07	--	--	0.26	--	--	--	--	0.38	0.32
Marca 5	--	--	--	--	--	--	0.06	--	0.06	--	--	--	--	--	--	0.31	--	0.31
Marca 6	--	0.03	--	--	--	--	--	--	0.03	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Marca 7	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.10	--	--	--	--	--	--	0.10
Marca 8	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0.34	--	--	--	--	--	0.34

*Farmacia C: Dos Sucursales, **Farmacia E: Seis sucursales, \bar{X} =Precio Promedio.
Se seleccionaron las marcas que aparecen sombreadas de azul.

Un ejemplo de esta variación en los precios se observa en las tabletas de Ibuprofeno 600 mg, que en la farmacia E la Marca 1 cuesta \$0.04 por tableta, mientras que en la farmacia D cuesta \$0.12 por tableta, esto equivale a un incremento del 200% de su valor entre las dos farmacias.

De la guía de observación se obtuvieron las tres marcas a analizar que se seleccionaron de modo que cada una de las marcas ofrezcan ambos medicamentos a las concentraciones requeridas, asimismo que se tuvieran a disposición 120 tabletas del mismo lote, y que las tres marcas se diferenciaron entre sí por poseer un precio alto, intermedio y bajo, esto con el objetivo de establecer si existe correlación entre la calidad fisicoquímica y el precio de los medicamentos analizados. De acuerdo a lo anterior, las marcas seleccionadas para Acetaminofén fueron: Marca 1 (\$0.01), Marca 2 (\$0.02), Marca 3 (\$0.05); para Ibuprofeno: Marca 1 (\$0.04), Marca 2 (\$0.05), Marca 3 (\$0.34).

Por lo tanto, de aquí en adelante las marcas seleccionadas son identificadas como se indica en la tabla N°13:

Tabla N°13: Codificación y precio de las marcas seleccionadas para el estudio.

Identificación Marca	Acetaminofén 500 mg		Ibuprofeno 600 mg	
	Precio (US\$)	Identificación	Precio (US\$)	Identificación
Marca 1	0.01	A ₁	0.04	I ₁
Marca 2	0.02	A ₂	0.05	I ₂
Marca 3	0.05	A ₃	0.34	I ₃

5.2 Muestreo de tres marcas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg en farmacias del municipio de Sonsonate

Luego de realizar el sondeo de precios y analizar los resultados se realizó el muestreo puntual y dirigido a las dos farmacias que ofrecieron el precio más bajo de las tres marcas de medicamentos seleccionadas (Farmacia E y G). En la farmacia E se adquirieron las tres marcas de precio inferior, intermedio y superior de tabletas Acetaminofén 500 mg así como las marcas de precio inferior y precio intermedio de tabletas de Ibuprofeno 600 mg; por último la marca de precio superior de Ibuprofeno 600 mg se adquirió en la farmacia G. Las marcas se seleccionaron debido a que ofrecían ambos medicamentos a las concentraciones requeridas (tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg).

Se adquirieron 120 tabletas de un mismo lote de medicamentos de cada marca para cada principio activo, número establecido por el RTCA (11.03.47:07) Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Verificación de la calidad⁽⁷⁾, para realizar el análisis de control de calidad fisicoquímico de tabletas. De las 120 tabletas, 60 se tomaron como muestras para análisis y 60 tabletas como muestras de retención.

5.3 Determinación de los parámetros de calidad fisicoquímicos farmacopéicos y físicos no farmacopéicos

5.3.1. Tabletass de Acetaminofén 500 mg

5.3.1.1. Resultados y Cálculos de Análisis Fisicoquímico

a. Identificación⁽¹⁸⁾

Preparación del Estándar de Acetaminofén (7.5 µg/mL):

Pureza Real del estándar de Acetaminofén: 99.30%

Cantidad a pesar del estándar: 0.1500 g

Compensación del estándar:

$$\begin{array}{l} 99.3000 \text{ g de Acetaminofén puro} \rightarrow 100.0000 \text{ g de estándar de trabajo} \\ 0.1500 \text{ g de Acetaminofén puro} \rightarrow x \end{array}$$

$$x = 0.1511 \text{ g cantidad real a pesar del estándar de trabajo } 99.3\% \text{ de pureza}$$

Debido a que la cantidad real pesada de estándar, en la práctica fue de exactamente 0.1511 g, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado (dicho cálculo se realiza cuando la cantidad de estándar pesado es diferente a 0.1511 g).

Esquema de Dilución estándar de Acetaminofén: Ver Anexo N°5.

- Ejemplo de cálculo peso muestra, Muestra A₁₋₁:

Cálculo de Peso promedio de 20 tabletas:

Peso 20 tabletas juntas= 12.1196 g

$$\bar{P}_{20} = \frac{12.1196 \text{ g}}{20 \text{ tabletas}} = 0.6060 \text{ g} = 606.00 \text{ mg} \cong 1 \text{ tableta de } 500 \text{ mg}$$

Calculando peso muestra:

$$\begin{array}{l} 606.00 \text{ mg } \bar{P}_{20} \text{ tabletas Acetaminofén} \rightarrow 500.00 \text{ mg de Acetaminofén} \\ x \rightarrow 150.00 \text{ mg de Acetaminofén} \end{array}$$

$$x = 181.80 \text{ mg de muestra} \cong 150.00 \text{ mg de Acetaminofén}$$

Ver tabla N°20, para un resumen de resultados de pesos muestra para el resto de marcas de tabletas.

b. Disolución₍₂₆₎

A continuación se presentan dos ejemplos del cálculo de Porcentaje de Acetaminofén disuelto para el caso de la muestra A₁. Los cálculos fueron realizados utilizando hojas de cálculo de Microsoft Excel. Se preparó un estándar de una concentración similar a la de las muestras.

Cálculos generales utilizados para la realización de los cálculos en las tres muestras

- Preparación del Estándar de Acetaminofén (7.5 µg/mL):

Pureza Real del estándar de Acetaminofén: 99.30%

Cantidad a pesar del estándar: 0.1500 g

Compensación del estándar:

$$\begin{array}{l} 99.3000 \text{ g de Acetaminofén puro} \rightarrow 100.0000 \text{ g de estándar de trabajo} \\ 0.1500 \text{ g de Acetaminofén puro} \rightarrow x \end{array}$$

$$x = 0.1511 \text{ g cantidad real a pesar del estándar de trabajo } 99.3\% \text{ de pureza}$$

Debido a que la cantidad real pesada de estándar, en la práctica fue de exactamente 0.1511 g, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado (dicho cálculo se realiza cuando la cantidad de estándar pesado es diferente a 0.1511 g).

Esquema de Dilución estándar de Acetaminofén: Ver Anexo N°5.

Muestra A₁

Tableta #1:

Concentración Real del estándar Acetaminofén = 11.1 µg/mL

Absorbancia del estándar Acetaminofén = 0.701

Absorbancia de la muestra = 0.707

FD_{mx} muestra Acetaminofén = 45,000

$$C_{mx} = \frac{C_{\text{estándar}} \times A_{\text{muestra}}}{A_{\text{estándar}}} = \frac{11.1 \text{ µg/mL} \times 0.707}{0.701} = 11.2 \frac{\text{µg}}{\text{mL}}$$

$$\text{Cantidad de Acetaminofén disuelto por tableta} = C_{mx} \times \text{FD}_{\text{muestra}}$$

$$\text{Cantidad de Acetaminofén disuelto por tableta} = 11.2 \frac{\text{µg}}{\text{mL}} \times 45,000 \times \frac{1 \text{ mg}}{10^3 \text{ µg}}$$

Cantidad de Acetaminofén disuelto por tableta = 503.78 mg

Calculando el Porcentaje de Acetaminofén disuelto por tableta:

500.00 mg de Acetaminofén → 100%

503.78 mg de Acetaminofén → x

x = 100.76 % de Acetaminofén disuelto por tableta

Tableta #2

Concentración del estándar Acetaminofén= 11.1 µg/mL

Absorbancia del estándar Acetaminofén = 0.701

Absorbancia de la muestra= 0.688

FD_mx muestra Acetaminofén= 45,000

$$C_{mX} = \frac{C_{\text{estándar}} \times A_{\text{muestra}}}{A_{\text{estándar}}} = \frac{11.1 \mu\text{g/mL} \times 0.688}{0.701} = 10.9 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

Cantidad de Acetaminofén disuelto por tableta = C_mx × FD_mx muestra

$$\text{Cantidad de Acetaminofén disuelto por tableta} = 10.9 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 45,000 \times \frac{1 \text{ mg}}{10^3 \mu\text{g}}$$

Cantidad de Acetaminofén disuelto por tableta = 490.24 mg

Calculando el Porcentaje de Acetaminofén disuelto por tableta:

500.00 mg de Acetaminofén → 100%

490.24 mg de Acetaminofén → x

x = 98.05 % de Acetaminofén disuelto por tableta

c. Uniformidad de Unidades de Dosificación⁽²⁶⁾

A continuación se presentan ejemplos de los cálculos necesarios para encontrar el Valor de Aceptación para el caso de la muestra A₁ y se enlistan los resultados para las marcas A₂ y A₃ respectivamente. Los cálculos fueron realizados utilizando hojas de cálculo de Microsoft Excel.

Muestra A₁

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en el ensayo para la muestra A₁ fue de 99.06 %. Por lo tanto, para el cálculo de X_i, A= 99.06%.

Tabla N°14: Resultados pesos individuales tabletas Muestra A₁.

N° Tableta	Peso de c/Tab gramos
1	0.6023
2	0.6031
3	0.6070
4	0.5977
5	0.6095
6	0.6013
7	0.5980
8	0.5969
9	0.6131
10	0.6072
Σ =	6.0361

Cálculo del peso promedio de 10 unidades individuales (\bar{W}_{10})

$$\bar{W}_{10} = \frac{\text{Suma de los 10 pesos individuales}}{10 \text{ Tablet as}} = \frac{6.0361 \text{ g}}{10 \text{ Tablet as}} = 0.6036 \text{ g}$$

Cálculo para obtener los porcentajes sobre lo rotulado individuales (X_i) mediante la fórmula:

$$X_i = \frac{W_i * A}{\bar{W}_{10}}$$

Donde:

W_i : Peso individual de tableta

A: Contenido de principio activo expresado como porcentaje sobre lo rotulado obtenido de la valoración o ensayo.

\bar{W}_{10} : Peso promedio de 10 tabletas

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en el ensayo para las tabletas de Acetaminofén 500 mg muestra A₁, es de 99.06%, por lo tanto A= 99.06%

Tableta 1:

$$X_i = \frac{W_i * A}{\bar{W}_{10}} = \frac{0.6023 \text{ g} * 99.06\%}{0.6036\text{g}} = 98.85\%$$

Tableta 2:

$$X_i = \frac{W_i * A}{\bar{W}_{10}} = \frac{0.6031 \text{ g} * 99.06\%}{0.6036\text{g}} = 98.98\%$$

Del mismo modo se calcularon los X_i para el resto de tabletas.

Tabla N°15: Resultados obtenidos de Porcentajes sobre lo Rotulado individuales para las tabletas Muestra A₁.

N° Tableta	X _i (%)	X _i - \bar{X}	X _i - \bar{X} ²
1	98.85	0.2150	0.0462
2	98.98	0.0837	0.0070
3	99.62	0.5563	0.3095
4	98.09	0.9699	0.9407
5	100.03	0.9666	0.9344
6	98.68	0.3791	0.1437
7	98.14	0.9207	0.8476
8	97.96	1.1012	1.2126
9	100.62	1.5574	2.4256
10	99.65	0.5892	0.3471
n= 10	\bar{X} =99.06	Σ =7.3391	Σ =7.2145

Calculo de la desviación estándar (S) haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n - 1}}$$

Sustituyendo los valores obtenidos en la tabla anterior:

$$S = \sqrt{\frac{7.2145}{9}} = 0.8953$$

Calculo del valor de aceptación (AV):

$$AV = |M - \bar{X}| + kS$$

Dado que en este caso $\bar{X} = 99.06\%$, se utilizó el subcaso a)

$$98.5\% \leq 99.06\% \leq 101.5\%$$

$$M = \bar{X}, k = 2.4$$

$$AV = kS$$

Sustituyendo en la fórmula de AV:

$$AV = 2.4 * 0.8953 = 2.15\%$$

Tabla N°16: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra A₁.

N° Tableta	Peso de c/Tab gramos	X _i (%)	X _i - \bar{X}	X _i - \bar{X} ²
1	0.6023	98.85	0.2150	0.0462
2	0.6031	98.98	0.0837	0.0070
3	0.6070	99.62	0.5563	0.3095
4	0.5977	98.09	0.9699	0.9407
5	0.6095	100.03	0.9666	0.9344
6	0.6013	98.68	0.3791	0.1437
7	0.5980	98.14	0.9207	0.8476
8	0.5969	97.96	1.1012	1.2126
9	0.6131	100.62	1.5574	2.4256
10	0.6072	99.65	0.5892	0.3471
n=10	$\bar{W}_{10} = 0.6036$	$\bar{X} = 99.06$	$\sum_{10} = 7.3391$	$\sum_{10} = 7.2145$
Valor de Aceptación				
Dado que en este caso $\bar{X} = 99.06\%$, se utilizó el subcaso a): AV= kS y S= 0.8953 AV= 2.15 %				

Muestra A₂

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en el ensayo para la Muestra A₂ fue de 101.60 %. Por lo tanto, para el cálculo de X_i, A= 101.60%.

Tabla N°17: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra A₂.

N° Tableta	Peso de c/tab gramos	X _i (%)	X _i - \bar{X}	X _i - \bar{X} ²
1	0.5931	101.12	0.4808	0.2312
2	0.5998	102.26	0.6615	0.4376
3	0.5856	99.84	1.7595	3.0958
4	0.6021	102.65	1.0536	1.1102
5	0.6060	103.32	1.7186	2.9535
6	0.5918	100.90	0.7024	0.4934
7	0.5909	100.74	0.8559	0.7325
8	0.6014	102.53	0.9343	0.8729
9	0.5973	101.84	0.2353	0.0554
10	0.5912	100.80	0.8047	0.6476
n=10	$\bar{W}_{10}=0.5959$	$\bar{X}=101.60$	$\Sigma_{10}=9.2066$	$\Sigma_{10}=10.6300$
Valor de Aceptación				
Dado que en este caso $\bar{X} = 101.60\%$, se utilizó el subcaso c): AV= X -101.5% +kS y S= 1.0868				
AV= 2.71%				

Muestra A₃

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en el ensayo para la Muestra A₃ fue de 101.89 %. Por lo tanto, para el cálculo de X_i, A= 101.79%.

Tabla N°18: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra A₃.

N° Tableta	Peso de c/Tab gramos	X _i (%)	X _i - \bar{X}	X _i - \bar{X} ²
1	0.6897	103.11	1.3201	1.7426
2	0.6751	100.93	0.8626	0.7441
3	0.6832	102.14	0.3483	0.1213
4	0.6869	102.69	0.9015	0.8127
5	0.6862	102.59	0.7968	0.6349
6	0.6808	101.78	0.0105	0.0001
7	0.6774	101.27	0.5188	0.2691
8	0.6603	98.71	3.0752	9.4569
9	0.6756	101.00	0.7879	0.6207
10	0.6935	103.68	1.8882	3.5652
n=10	$\bar{W}_{10}=0.6809$	$\bar{X}=101.79$	$\Sigma_{10}=10.5098$	$\Sigma_{10}=17.9678$
Valor de Aceptación				
Dado que en este caso $\bar{X} = 101.79\%$, se utilizó el subcaso c): AV= X -101.5% +kS y S= 1.4129				
AV= 3.68%				

d. Valoración⁽⁴⁾

A continuación, se presentan los cálculos de compensación del estándar empleado y un ejemplo del cálculo realizado para calcular el Contenido de Acetaminofén en la muestra A_1 , además se enlistan los resultados obtenidos para las muestras A_2 y A_3 . Las muestras fueron analizadas por duplicado, designando cada repetición como A_{1-1} , A_{1-2} , A_{2-1} , A_{2-2} , A_{3-1} y A_{3-2} ; para calcular el porcentaje sobre lo rotulado final de las muestras (por ejemplo de la muestra A_1) a partir de cada una de sus dos repeticiones (A_{1-1} , A_{1-2}) se calcularon los porcentajes sobre lo rotulado individuales de las dos repeticiones y luego se promedió el porcentaje sobre lo rotulado de ambas.

Cálculos generales utilizados para la realización de los cálculos en las tres muestras

- Preparación del Estándar de Acetaminofén (7.5 µg/mL):

Pureza Real del estándar de Acetaminofén: 99.30%

Cantidad a pesar del estándar: 0.1500 g

Compensación del estándar:

$$\begin{array}{l} 99.3000 \text{ g de Acetaminofén puro} \rightarrow 100.0000 \text{ g de estándar de trabajo} \\ 0.1500 \text{ g de Acetaminofén puro} \rightarrow \quad \quad \quad x \end{array}$$

$$x = 0.1511 \text{ g cantidad real a pesar del estándar de trabajo } 99.30\% \text{ de pureza}$$

Debido a que la cantidad real pesada de estándar, en la práctica fue de exactamente 0.1511 g, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado (dicho cálculo se realiza cuando la cantidad de estándar pesado es diferente a 0.1511 g).

Esquema de Dilución estándar de Acetaminofén: Ver Anexo N°5.

- El Factor de dilución para todas las muestras= 20000

Tabla N°19: Resultados de lectura de Absorbancia Soluciones estándar y muestras de tabletas Valoración de Acetaminofén 500 mg.

Identificación de la muestra	Absorbancia Estándar	Concentración Real del estándar	Absorbancia muestra
A ₁₋₁	0.530	7.5 µg/mL	0.529
A ₁₋₂			0.521
A ₂₋₁			0.543
A ₂₋₂			0.534
A ₃₋₁			0.548
A ₃₋₂			0.531

Muestra A₁

Cálculo de Peso promedio de 20 tabletas:

Peso 20 tabletas juntas= 12.1196 g

$$\bar{P}_{20} = \frac{12.1196 \text{ g}}{20 \text{ tabletas}} = 0.6060 \text{ g} = 606.00 \text{ mg} \cong 1 \text{ tableta de } 500 \text{ mg}$$

Calculando peso muestra:

$$\begin{array}{l} 606.00 \text{ mg } \bar{P}_{20} \text{ tabletas Acetaminofén} \rightarrow 500.00 \text{ mg de Acetaminofén} \\ x \rightarrow 150.00 \text{ mg de Acetaminofén} \end{array}$$

$$x = 181.80 \text{ mg de muestra} \cong 150.00 \text{ mg de Acetaminofén}$$

Dado que se pesó exactamente la cantidad de muestra de 181.80 mg, no es necesario hacer cálculos para determinar la cantidad real de Acetaminofén en el peso muestra (lo cual se calcula en caso que la cantidad pesada de muestra sea diferente de 181.80 mg). Lo mismo se aplica, en el resto de muestras, donde las cantidades pesadas de muestra fueron exactas según el cálculo del peso muestra de cada una.

- Muestra A₁₋₁

Cantidad de Acetaminofén en peso muestra:

$$\text{mg de Acetaminofén en peso muestra} = \frac{C_{\text{std}} \times A_{\text{mx}}}{A_{\text{st}}} \times F D_{\text{mx}} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}}$$

$$\text{mg de Acetaminofén en peso muestra} = \frac{7.5 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 0.529}{0.530} \times 20000 \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}}$$

$$\text{mg de Acetaminofén en peso muestra} = 149.72 \text{ mg}$$

Si tomamos en cuenta que el peso muestra real fue de 181.80 mg:

$$149.72 \text{ mg de Acetaminofén} \rightarrow 181.80 \text{ mg de peso muestra}$$

$$x \rightarrow 606.00 \text{ mg de } \bar{P}_{20} \text{ tabletas}$$

$$x = 499.07 \text{ mg de Acetaminofén por tableta}$$

Cálculo del porcentaje sobre lo rotulado:

$$500.00 \text{ mg de Acetaminofén} \rightarrow 100\%$$

$$499.07 \text{ mg de Acetaminofén} \rightarrow x$$

$$x = 99.81 \% \text{ sobre lo rotulado de Acetaminofén por tableta}$$

- **Muestra A₁₋₂**

Los cálculos para la determinación del porcentaje sobre lo rotulado de esta muestra se realizan del mismo modo que la muestra A₁₋₁.

$$\% \text{ sobre lo rotulado de Acetaminofén por tableta muestra } A_{1-2} = 98.30\%$$

Calculando el Porcentaje Sobre lo Rotulado promedio de las Muestra A₁₋₁ y Muestra A₁₋₂ para obtener el Porcentaje Sobre lo Rotulado de la Muestra A₁:

$$\text{Porcentaje sobre lo rotulado muestra } A_1 = \frac{99.81\% + 98.30\%}{2}$$

$$\text{Porcentaje sobre lo rotulado muestra } A_1 = 99.06 \%$$

Tabla N°20: Resultados Porcentaje Sobre lo Rotulado de tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Id mx	P ₂₀ (g)	\bar{P}_{20} (mg)	P _{mx} * (mg)	P _{mx} real (mg)*	mg de Acetaminofén por tableta	%S/R	$\% \overline{S/R}$
A ₁₋₁	12.1196	606.00	181.80	181.80	499.07	99.81	99.06
A ₁₋₂	12.1196	606.00	181.80	181.80	491.50	98.30	
A ₂₋₁	11.9665	598.30	179.50	179.50	512.24	102.45	101.60
A ₂₋₂	11.9665	598.30	179.50	179.50	503.74	100.75	
A ₃₋₁	13.5797	679.00	203.70	203.70	516.97	103.39	101.79
A ₃₋₂	13.5797	679.00	203.70	203.70	500.93	100.19	

Donde:

Id mx= Identificación de la muestra; P₂₀ = Peso de 20 tabletas; \bar{P}_{20} = Peso promedio de 20 tabletas; P_{mx}= Peso muestra; %S/R= Porcentaje sobre lo rotulado; $\% \overline{S/R}$ = Porcentaje sobre lo rotulado promedio.

* Las cantidades pesadas en la práctica, fueron exactas.

e. Friabilidad⁽²⁶⁾

A continuación se proporcionan dos ejemplos del cálculo de Porcentaje de pérdida de peso para el caso de las muestras A₁ y A₂, luego se indican los resultados obtenidos para las demás muestras

Muestra A₁

$$\text{Porcentaje de pérdida de peso} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

$$\text{Porcentaje de pérdida de peso} = \frac{6.1312 \text{ g} - 6.0841 \text{ g}}{6.1312 \text{ g}} \times 100 = 0.77\%$$

Muestra A₂

$$\text{Porcentaje de pérdida de peso} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

$$\text{Porcentaje de pérdida de peso} = \frac{5.9567 \text{ g} - 5.9353 \text{ g}}{5.9567 \text{ g}} \times 100 = 0.36\%$$

Tabla N°21: Resultados obtenidos Peso inicial y Peso final para la prueba de Friabilidad de tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Identificación de la Muestra	Peso inicial P _i	Peso final P _f	%Pérdida de peso
A ₁	6.1316	6.0841	0.77
A ₂	5.9567	5.9353	0.36
A ₃	6.7079	6.6917	0.24

f. Apariencia₍₇₎

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Apariencia para las tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Tabla N°22: Resultados de Apariencia Muestra A₁, A₂ y A₃.

Identificación de muestra	Parámetro	Número de Tabletás	Apariencia
Muestra A ₁	Brillantez	20	Poseen brillantez en los costados
	Homogeneidad	14	No se observan irregularidades en los bordes, ni deformaciones, grietas o hendiduras, sticking o pegado.
		6	Leves Irregularidades en los bordes
Muestra A ₂	Brillantez	20	Poseen brillantez en los costados
	Homogeneidad	18	No se observan irregularidades en los bordes, ni deformaciones, grietas o hendiduras, sticking o pegado.
		2	Leves Irregularidades en los bordes
Muestra A ₃	Brillantez	20	Poseen brillantez en los costados
	Homogeneidad	20	Homogeneidad: no se observan irregularidades en los bordes, ni deformaciones, grietas o hendiduras, sticking o pegado.

g. Color₍₇₎

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Color para las tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Tabla N°23: Resultados de Color Muestra A₁, A₂ y A₃.

Marca	Número de Tabletas con la característica	Color
A ₁	20	Blanco homogéneamente distribuido
A ₂	20	Blanco homogéneamente distribuido
A ₃	20	Blanco homogéneamente distribuido

h. Forma₍₇₎

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Forma para las tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Tabla N°24: Resultados de Forma Muestra A₁, A₂ y A₃.

Marca	Número de Tabletas con la característica	Forma
A ₁	20	Redonda
A ₂	20	Redonda
A ₃	20	Redonda

i. Dimensiones₍₇₎

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la prueba de Dimensiones para las tres marcas de tabletas de Acetaminofén 500 mg analizadas. Se proporciona un ejemplo de cálculo para cada criterio y de los límites de aceptabilidad para el caso de la muestra A₁, luego se enlistan los resultados obtenidos para las demás muestras.

Muestra A₁**Diámetro**

Sumatoria de Diámetro de 20 tabletas= 247.2 mm

$$\overline{\text{Diámetro}} = \frac{\text{Sumatoria de los 20 diámetro (mm)}}{20 \text{ tabletas}} = \frac{247.2 \text{ mm}}{20 \text{ tabletas}} = 12.4 \text{ mm}$$

Tenemos según la especificación de Diámetro: 12.4 mm \pm 2%

$$\begin{array}{rcl} 12.4 \text{ mm de Diámetro} & \rightarrow & 100 \% \\ x & \rightarrow & 2 \% \end{array}$$

$$x = 0.2 \text{ mm de Diámetro}$$

Entonces: $12.4 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$

Límite superior= $12.4 \text{ mm} + 0.2 \text{ mm} = 12.6 \text{ mm}$

Límite inferior = $12.4 \text{ mm} - 0.2 \text{ mm} = 12.2 \text{ mm}$

Espesor

Sumatoria de Espesor de 20 tabletas= 83.7 mm

$$\overline{\text{Espesor}} = \frac{\text{Sumatoria de los 20 Espesor (mm)}}{20 \text{ tabletas}} = \frac{83.7 \text{ mm}}{20 \text{ tabletas}} = 4.2 \text{ mm de Espesor}$$

Tenemos según la especificación de Espesor: $4.2 \text{ mm} \pm 10\%$

$$\begin{array}{l} 4.2 \text{ mm de Espesor} \rightarrow 100 \% \\ x \quad \quad \quad \rightarrow 10 \% \end{array}$$

$$x = 0.4 \text{ mm de Espesor de Tableta}$$

Entonces: $4.2 \text{ mm} \pm 0.4 \text{ mm}$

Límite superior= $4.2 \text{ mm} + 0.4 \text{ mm} = 4.6 \text{ mm}$

Límite inferior = $4.2 - 0.4 \text{ mm} = 3.8 \text{ mm}$

Tabla N°25: Resultados Dimensiones (Diámetro y Espesor) tabletas de Acetaminofén 500 mg Muestra A₁.

N° Tableta	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Rangos de aceptación
1	12.3	4.2	<p style="text-align: center;">Diámetro</p> <p>Rango de aceptación: $12.4 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ Límite superior= $12.4 \text{ mm} + 0.2 \text{ mm} = 12.6 \text{ mm}$ Límite inferior = $12.4 \text{ mm} - 0.2 \text{ mm} = 12.2 \text{ mm}$</p>
2	12.3	4.1	
3	12.3	4.1	
4	12.3	4.1	
5	12.3	4.1	
6	12.4	4.2	
7	12.3	4.2	
8	12.4	4.2	
9	12.4	4.3	
10	12.4	4.3	
11	12.4	4.1	
12	12.4	4.2	
13	12.4	4.1	
14	12.4	4.2	
15	12.4	4.2	

Tabla N°25: Continuación.

N° Tableta	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Rangos de aceptación
16	12.4	4.3	<p style="text-align: center;">Espesor</p> <p>Rango de aceptación: $4.2 \text{ mm} \pm 0.4 \text{ mm}$ Límite superior= $4.2 \text{ mm} + 0.4 \text{ mm} = 4.6 \text{ mm}$ Límite inferior = $4.2 - 0.4 \text{ mm} = 3.8 \text{ mm}$</p>
17	12.4	4.2	
18	12.3	4.2	
19	12.4	4.2	
20	12.3	4.2	
Sumatoria	247.2	83.7	
Promedio	12.4	4.2	

Muestra A₂Tabla N°26: Resultados Dimensiones (Diámetro y Espesor) tabletas de Acetaminofén 500 mg Muestra A₂.

N° Tableta	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Rangos de aceptación
1	12.3	4.1	<p style="text-align: center;">Diámetro</p> <p>Rango de aceptación: $12.4 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ Límite superior= $12.4 \text{ mm} + 0.2 \text{ mm} = 12.6 \text{ mm}$ Límite inferior = $12.4 \text{ mm} - 0.2 \text{ mm} = 12.2 \text{ mm}$</p> <p style="text-align: center;">Espesor</p> <p>Rango de aceptación: $4.3 \text{ mm} \pm 0.4 \text{ mm}$ Límite superior= $4.3 \text{ mm} + 0.4 \text{ mm} = 4.7 \text{ mm}$ Límite inferior = $4.3 - 0.4 \text{ mm} = 3.9 \text{ mm}$</p>
2	12.3	4.3	
3	12.4	4.2	
4	12.4	4.3	
5	12.4	4.3	
6	12.4	4.3	
7	12.4	4.3	
8	12.3	4.3	
9	12.4	4.3	
10	12.3	4.2	
11	12.3	4.3	
12	12.3	4.3	
13	12.3	4.2	
14	12.4	4.3	
15	12.4	4.3	
16	12.4	4.3	
17	12.3	4.2	
18	12.3	4.2	
19	12.3	4.2	
20	12.4	4.3	
Sumatoria	247.0	85.2	
Promedio	12.4	4.3	

Muestra A₃

Tabla N°27: Resultados Dimensiones (Diámetro y Espesor) tabletas de Acetaminofén 500 mg Muestra A₃.

N° Tableta	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Interpretación del Resultado
1	12.6	4.4	<p style="text-align: center;">Diámetro</p> <p>Rango de aceptación: 12.6 mm ± 0.3 mm Límite superior= 12.6 mm + 0.3 mm = 12.9 mm Límite inferior = 12.6 mm - 0.3 mm = 12.3 mm</p> <p style="text-align: center;">Espesor</p> <p>Rango de aceptación: 4.4 mm ± 0.4 mm Límite superior= 4.4 mm + 0.4 mm = 4.8 mm Límite inferior = 4.4 - 0.4 mm = 4.0 mm</p>
2	12.5	4.3	
3	12.6	4.4	
4	12.6	4.5	
5	12.6	4.3	
6	12.6	4.4	
7	12.6	4.4	
8	12.5	4.5	
9	12.5	4.5	
10	12.6	4.4	
11	12.6	4.5	
12	12.5	4.5	
13	12.5	4.5	
14	12.5	4.4	
15	12.5	4.4	
16	12.6	4.4	
17	12.6	4.4	
18	12.5	4.5	
19	12.6	4.4	
20	12.6	4.5	
Sumatoria	251.2	88.6	
Promedio	12.6	4.4	

j. Dureza₍₇₎

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la prueba de Dureza para las tres marcas de tabletas de Acetaminofén 500 mg analizadas.

Tabla N°28: Resultados Dureza tabletas de Acetaminofén Muestra A₁, A₂ y A₃.

N° Tableta muestra A ₁	Dureza kg/Fuerza	N° Tableta muestra A ₂	Dureza kg/Fuerza	N° Tableta muestra A ₃	Dureza kg/Fuerza
1	10.5	1	8.5	1	12.0
2	9.0	2	10.0	2	11.5
3	10.5	3	9.0	3	11.5
4	10.0	4	10.0	4	11.5
5	12.0	5	10.5	5	11.5
6	9.0	6	11.5	6	11.0
7	9.5	7	11.0	7	11.0
8	10.0	8	9.5	8	10.5

Tabla N°28: Continuación.

N° Tableta muestra A ₁	Dureza kg/Fuerza	N° Tableta muestra A ₂	Dureza kg/Fuerza	N° Tableta muestra A ₃	Dureza kg/Fuerza
9	9.5	9	11.0	9	11.0
10	11.0	10	9.0	10	11.5
11	11.0	11	9.5	11	11.5
12	9.5	12	11.5	12	10.5
13	10.5	13	11.0	13	12.5
14	9.5	14	10.0	14	11.0
15	9.5	15	9.5	15	11.5
16	10.0	16	9.0	16	11.5
17	9.0	17	9.5	17	12.5
18	9.0	18	9.5	18	12.0
19	10.0	19	9.5	19	12.0
20	8.0	20	9.0	20	12.5

5.3.1.2. Interpretación de Resultados del Análisis Físicoquímico

a. Identificación de Acetaminofén⁽¹⁸⁾

Para la realización de esta prueba se empleó el medio de dilución básico que indica el libro de referencia.⁽¹⁸⁾ El espectro Ultravioleta de las muestras fue comparado contra el del Estándar para corroborar la identidad del principio activo en las muestras. (Ver Anexo N° 2 Espectros de Absorción)

La identificación se realizó por duplicado, designando las repeticiones como A₁₋₁, A₁₋₂, A₂₋₁, A₂₋₂, A₃₋₁ y A₃₋₂.

Interpretación de Resultados Muestra A₁, A₂ y A₃

En el Anexo N°2, en las Figuras N°30, N°33 y N°36 se observa que los espectros de cada una de las muestras coinciden con el espectro del estándar de Acetaminofén; presentando un máximo de absorción a 257 nm aproximadamente como se indica en la referencia bibliográfica utilizada⁽¹⁸⁾, por lo tanto, se puede concluir que el principio activo presente en las muestras A₁, A₂ y A₃ de tabletas analizadas es efectivamente Acetaminofén y cumplen con este parámetro. (Ver Anexo N°2, para los espectros individuales de cada una de las muestras).

b. Disolución⁽²⁶⁾

El método de Disolución aplicado fue el propuesto por la USP edición 30. De los resultados obtenidos en la prueba de Disolución para cada una de las tres marcas se presentan las interpretaciones respectivas.

Tabla N°29: Resultados prueba Disolución tabletas de Acetaminofén Muestra A₁, A₂ y A₃; Q=80%.

Identificación muestra	Tableta N°	Absorbancia Real del estándar	Concentración Real del estándar	Absorbancia de la muestra	% Acetaminofén Disuelto
A ₁	1	0.701	11.1 µg/mL	0.707	100.76
	2			0.688	98.05
	3			0.628	89.50
	4			0.703	100.19
	5			0.743	105.89
	6			0.678	96.62
A ₂	1			0.725	103.32
	2			0.707	100.76
	3			0.690	98.33
	4			0.707	100.76
	5			0.711	101.33
	6			0.740	105.46
A ₃	1			0.686	97.76
	2			0.673	95.91
	3			0.675	96.19
	4			0.696	99.19
	5			0.696	99.19
	6			0.694	98.90

Interpretación del Resultado

Dado que tanto para las marcas A₁, A₂ y A₃ ninguna tableta obtuvo un porcentaje disuelto inferior a Q+5%= 85%, como se ve en la tabla N°29 se puede concluir que las tres marcas Cumplen con el criterio de Disolución S₁. Por lo tanto, debido a que las tres marcas cumplen con el criterio de Disolución, las tabletas tendrán una buena disponibilidad para ejercer su efecto farmacológico.

c. Uniformidad de unidades de dosificación Acetaminofén tabletas 500 mg⁽²⁶⁾

Se utilizó el método de Variación de peso que propone la USP 30⁽²⁶⁾, debido a que las muestras en estudio no poseen cubierta entérica, es decir, son tabletas sin cubierta y poseen una cantidad de principio activo superior a 25 mg (500 mg de Acetaminofén/tableta). (Ver Anexo N°10) (Ver Tabla N°8 Aplicación de pruebas de Uniformidad).

La prueba se realizó por duplicado, codificando las muestras como A₁₋₁, A₁₋₂, A₂₋₁, A₂₋₂, A₃₋₁, A₃₋₂. De los resultados obtenidos de Valor de Aceptación en la prueba de Uniformidad de unidades de dosificación para cada una de las tres marcas a continuación se presenta la interpretación de resultados. Los cálculos fueron realizados utilizando hojas de cálculo de Microsoft Excel. Se realizó un estándar de una concentración similar a la de las muestras.

Tabla N°30: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación por Variación de Peso para tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Identificación de la muestra	Especificación (USP30)	Valor de Aceptación obtenido (AV) (%)
A ₁	El Valor de Aceptación AV debe ser \leq a L ₁ (15.00%)	2.15
A ₂		2.71
A ₃		3.68

Interpretación del Resultado:

Dado que el valor de aceptación (AV) de las tres marcas de tabletas de Acetaminofén 500 mg es menor que L₁% (15%) (Ver tabla N°30), se puede decir que estas cumplen con Uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso. Por lo tanto, poseen una cantidad de principio activo distribuido uniformemente en el lote.

d. Valoración de Acetaminofén tabletas 500 mg⁽⁴⁾

A continuación se presentan los resultados de Porcentaje sobre lo rotulado de tabletas de Acetaminofén 500 mg. Las muestras se analizaron por duplicado, designando cada repetición como A₁₋₁, A₁₋₂, A₂₋₁, A₂₋₂, A₃₋₁ y A₃₋₂. Para calcular el porcentaje sobre lo rotulado final de las muestras (por ejemplo para la muestra A₁) a partir de cada una de las dos repeticiones (A₁₋₁, A₁₋₂), se calcularon los porcentajes sobre lo rotulado individuales de las repeticiones y luego se promedió el porcentaje sobre lo rotulado de ambas.

Tabla N°31: Resultados de Valoración de tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Identificación de la Muestra	Especificación (USP30)	%Sobre lo Rotulado
A ₁	No menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Acetaminofén por tableta (USP 30 ⁽²⁶⁾)	99.06
A ₂		101.60
A ₃		101.79

Interpretación del Resultado:

La declaración de potencia de las tabletas de Acetaminofén establece que deben contener no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada por tableta. Los resultados obtenidos para las tres marcas están dentro de este rango (Ver tabla N°31), por lo tanto cumplen con la declaración de potencia, lo cual nos indica que poseen la cantidad de principio activo declarado por tableta.

e. Friabilidad⁽²⁶⁾

A continuación se presentan los resultados e interpretación de resultados de Friabilidad de tabletas de Acetaminofén 500 mg, la cual fue realizada una vez por cada una marcas analizadas debido a que cumplieron la especificación en la primera prueba.

Tabla N°32: Resultados Prueba de Friabilidad de tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Identificación de la Muestra	Especificación (USP30)	%Pérdida de peso
A ₁	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1.0%	0.77
A ₂		0.36
A ₃		0.24

Interpretación del resultado:

Dado que el Porcentaje de pérdida de peso obtenido en las tres marcas analizadas de Acetaminofén 500 mg es inferior a 1% (Ver tabla N°32), se puede concluir que cumplen con el criterio de Friabilidad. Estos resultados nos indican que las tabletas poseen una buena resistencia al desgaste sufrido durante la manipulación, envasado y transporte.

f. Apariencia⁽⁷⁾

A continuación se proporciona la interpretación de los resultados obtenidos en la prueba de Apariencia para las tabletas de Acetaminofén 500 mg. Ver tabla N°22 para Resultados de Apariencia.

Interpretación de Resultados

– Brillantez

La brillantez en las tabletas de las tres marcas solo se encontró en los costados (es decir en el lado del espesor), se considera como una característica de las tabletas. Dado que todas las tabletas resultaron tener una Brillantez similar entre sí, se puede concluir que cumplen con el criterio de Brillantez.

– Homogeneidad

En la mayoría de tabletas no se observaron irregularidades en los bordes, ni deformaciones, grietas o hendiduras, sticking o pegado. Sin embargo, para la muestra A₁, 6 tabletas presentaron leves irregularidades en los bordes, del mismo modo 2 tabletas de la muestra A₂ presentaron el mismo problema, por lo tanto se puede concluir que las Muestras A₁ y A₂ No Cumplen con el criterio de

Homogeneidad. En el caso de la muestra A_3 todas las tabletas Cumplen con el criterio de Homogeneidad.

Según estos resultados, las tabletas Muestra A_1 y A_2 aunque Cumplen con el Criterio de Brillantez, No Cumplen con el criterio de Homogeneidad, entonces se puede concluir que No Cumplen con el criterio de Apariencia. Por otro lado, debido a que la muestra A_3 Cumple con ambos parámetros de Brillantez y Homogeneidad, se puede concluir que Cumple con el criterio de Apariencia.

Las irregularidades en los bordes observadas en las tabletas fueron leves, se consideran estos como defectos menores o estéticos, que no afectan la cantidad de principio activo en las tabletas; estos pueden deberse por ejemplo al envasado y transporte.

g. Color₍₇₎

A continuación se proporciona la interpretación de los resultados obtenidos en la prueba de Color para las tabletas de Acetaminofén 500 mg. Ver tabla N°23 para resultados de Color.

Interpretación de Resultados

Dado que todas las tabletas Muestra A_1 , A_2 y A_3 presentaron un color blanco homogéneamente distribuido en la superficie de la tableta sin presencia de puntos o manchas, se puede concluir que Cumplen con el criterio de Color.

h. Forma₍₇₎

A continuación se proporcionan la interpretación de resultados obtenidos en la prueba de Forma para las tabletas de Acetaminofén 500 mg. Ver tabla N°24 para resultados de Forma.

Interpretación de Resultados

Dado que todas las muestras de tabletas A₁, A₂ y A₃ presentaron una forma Redonda similar entre sí, se puede concluir que Cumplen con el criterio de Forma.

i. Dimensiones (Diámetro y Espesor)⁽⁷⁾

Se presentan la interpretación de los resultados obtenidos en la prueba de Dimensiones para las tres marcas de tabletas de Acetaminofén 500 mg analizadas. Ver tablas N°25, N°26 y N°27 para resultados de Dimensiones.

Interpretación de resultados

Las tres marcas de tabletas de Acetaminofén 500 mg Cumplen con los criterios de Diámetro y Espesor ya que ninguna tableta está fuera de los límites de aceptación calculados.

j. Dureza⁽⁷⁾

Se presenta la interpretación de los resultados obtenidos en la prueba de Dureza para las tres marcas de tabletas de Acetaminofén 500 mg analizadas. Ver tabla N°28 para Resultados de Dureza.

Interpretación de resultados

Las tres marcas de tabletas de Acetaminofén 500 mg Cumplen con el criterio de Dureza, dado que ninguna requirió menos de 3 Kg/F para ser rota, que es la fuerza mínima requerida. La dureza es un parámetro que está relacionado con la friabilidad de las tabletas e indican la resistencia de las mismas a no sufrir quebramiento o desgaste por fricción durante las operaciones de manufactura, envasado y transporte.

5.3.1.3. Informes de Análisis tabletas de Acetaminofén 500 mg.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°33: Informe de Análisis de resultados muestra A₁.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Acetaminofén (A ₁)	Tabletas		Caja con 10 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
110907	Caplin Point Laboratories Ltd. India	09/2011	08/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁷⁾ , Colombo ⁽⁸⁾ , Farmacopea Británica ⁽⁵⁾		Cada Tableta contiene: Acetaminofén USP 500 mg
Descripción			
Tabletas circulares, color blanco, una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con líneas gris y azul con letra color negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- Disolución	Cumple con S ₁ : Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%)	Tableta 1=100.76 % Tableta 2= 98.05% Tableta 3= 89.50% Tableta 4= 100.19% Tableta 5= 105.89% Tableta 6=96.62%	
- Uniformidad de Unidad de Dosis Variación de peso (USP 30 ⁽²⁶⁾)	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%)	AV= 2.15%	
- mg de Acetaminofén por tableta	No menos de 475 mg y no más de 525 mg por tableta	495.29 mg/tableta	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 95% y no más de 105% de la cantidad rotulada de Acetaminofén	99.06%	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece que para la identificación de Acetaminofén tabletas se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) o Cromatografía de capa delgada, sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible. Se acepta el lote 110907 debido a que cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
23/07/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°33: Continuación.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Acetaminofén (A ₁)	Tabletas		Caja con 10 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
110907	Caplin Point Laboratories Ltd. India	09/2011	08/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾ , Farmacopea Británica ⁽⁴⁾		Cada Tableta contiene: Acetaminofén USP 500 mg
Descripción			
Tabletas circulares, color blanco, una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con líneas gris y azul con letra color negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%	0.77%	
- Apariencia Brillantez Homogeneidad de la superficie	Debe cumplir requerimientos Debe cumplir requerimientos	No conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Forma	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Dimensiones Diámetro Espesor	Los valores individuales del diámetro de 20 unidades se encuentran en el rango de diámetro promedio de 20±2% Los valores individuales del espesor de 20 unidades se encuentran en el rango del espesor 20±10%	12.3 mm–12.4 mm 4.1mm–4.3 mm	
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades tiene dureza menor a 3Kgf	9.0–12.0 kg/F	
Fecha de Análisis 23/07/2012	Observaciones: Para la Valoración, la farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece el método por HPLC, sin embargo se utilizó el método espectrofotométrico establecido en la Farmacopea Británica 1980. ⁽⁴⁾ Se acepta el lote 110907 debido a que cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
Fecha de Emisión 21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°34: Informe de Análisis de resultados muestra A₂.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Acetaminofén (A ₂)	Tabletas		Caja con 10 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
101185	Laboratorios FARDEL. El Salvador	11/2010	10/2013
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾ , Farmacopea Británica ⁽⁴⁾		Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg
Descripción			
Tabletas circulares, color blanco, una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco y verde con letra color negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- Disolución	Cumple con S ₁ : Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%)	Tableta 1=103.32 % Tableta 2= 100.76% Tableta 3= 98.33% Tableta 4= 100.76% Tableta 5= 101.33% Tableta 6=105.46%	
- Uniformidad de Unidad de Dosis Variación de peso (USP 30)	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%)	AV= 2.71%	
- mg de Acetaminofén por tableta	No menos de 475 mg y no más de 525 mg por tableta	507.99 mg/tableta	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 95% y no más de 105% de la cantidad rotulada de Acetaminofén	101.60%	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece que para la identificación de Acetaminofén tabletas se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) o Cromatografía de capa delgada, sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible. Se acepta el lote 101185 debido a que cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
24/07/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012
INFORME DE ANALISIS DE RESULTADOS MUESTRA A₂

Tabla N°34: Continuación.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Acetaminofén (A ₂)	Tabletas		Caja con 10 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
101185	Laboratorios FARDEL. El Salvador	11/2010	10/2013
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾ , Farmacopea Británica ⁽⁴⁾		Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg
Descripción			
Tabletas circulares, color blanco, una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco y verde con letra color negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%	0.36%	
- Apariencia		No conforme	
Brillantez	Debe cumplir requerimientos		
Homogeneidad de la superficie	Debe cumplir requerimientos		
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Forma	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Dimensiones			
Diámetro	Los valores individuales del diámetro de 20 unidades se encuentran en el rango de diámetro promedio de 20±2%	12.3 mm–12.4 mm	
Espesor	Los valores individuales del espesor de 20 unidades se encuentran en el rango del espesor 20±10%	4.1 mm–4.3 mm	
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades tiene dureza menor a 3Kgf	8.5–11.5 kg/F	
Fecha de Análisis	Observaciones: Para la Valoración, la farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece el uso del método por HPLC, sin embargo se utilizó el método espectrofotométrico establecido en la Farmacopea Británica 1980. ⁽⁴⁾ Se acepta el lote 101185 debido a que cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
24/07/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°35: Informe de Análisis de resultados muestra A₃.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Acetaminofén (A ₃)	Tabletas		Caja con 10 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
11070127	Corporación Bonima, S.A. El Salvador	07/2011	07/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾ , Farmacopea Británica ⁽⁴⁾		Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg
Descripción			
Tabletas circulares, color blanco; una de las caras ranurada por el centro y con el grabado ACE, la otra cara grabada con las iniciales del laboratorio fabricante. Contenidas en un blíster color plateado/dorado, en caja color azul y blanco con letra color negro y blanco.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- Disolución	Cumple con S ₁ : Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%)	Tableta 1= 97.76% Tableta 2= 95.91% Tableta 3= 96.19% Tableta 4= 99.19% Tableta 5= 99.19% Tableta 6=98.90%	
- Uniformidad de Unidad de Dosis Variación de peso (USP 30 ⁽²⁶⁾)	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%)	AV= 3.68%	
- mg de Acetaminofén por tableta	No menos de 475 mg y no más de 525 mg por tableta	508.95 mg/tableta	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 95% y no más de 105% de la cantidad rotulada de Acetaminofén	101.79%	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece que para la identificación de Acetaminofén tabletas se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) o Cromatografía de capa delgada, sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible. Se acepta el lote 11070127 debido a que cumple con todas las pruebas de calidad fisicoquímica evaluadas.		
25/07/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°35: Continuación.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Acetaminofén (A ₃)	Tabletas		Caja con 10 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
11070127	Corporación Bonima, S.A. El Salvador	07/2011	07/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾ , Farmacopea Británica ⁽⁴⁾		Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg
Descripción			
Tabletas circulares, color blanco; una de las caras ranurada por el centro y con el grabado ACE, la otra cara grabada con las iniciales del laboratorio fabricante. Contenidas en un blíster color plateado/dorado, en caja color azul y blanco con letra color negro y blanco.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%	0.24%	
- Apariencia	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
Brillantez	Debe cumplir requerimientos		
Homogeneidad de la superficie			
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Forma	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Dimensiones			
Diámetro	Los valores individuales del diámetro de 20 unidades se encuentran en el rango de diámetro promedio de 20±2%	12.5 mm –12.6 mm	
Espesor	Los valores individuales del espesor de 20 unidades se encuentran en el rango del espesor 20±10%	4.3mm –4.5 mm	
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades tiene dureza menor a 3Kgf	10.5 –12.5 kg/F	
Fecha de Análisis	Observaciones: Para la Valoración, la farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece el uso del método por HPLC, sin embargo se utilizó el método espectrofotométrico establecido en la Farmacopea Británica 1980. ⁽⁴⁾ Se acepta el lote 11070127 debido a que cumple con todas las pruebas de calidad fisicoquímica evaluadas.		
25/07/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

$$x = 230.40 \text{ mg de muestra} \cong 150.00 \text{ mg de Ibuprofeno}$$

Ver tabla N°42, para un resumen de resultados de pesos muestra para el resto de marcas de tabletas.

b. Disolución₍₂₆₎

A continuación se presentan dos ejemplos del cálculo de Porcentaje de Ibuprofeno disuelto para el caso de la muestra I₁. Los cálculos fueron realizados utilizando hojas de cálculo de Microsoft Excel. Se preparó un estándar de una concentración similar a la de las muestras.

Cálculos generales utilizados para la realización de los cálculos en las tres muestras

- Preparación del Estándar de Ibuprofeno (13.3 µg/mL):

Pureza Real del estándar de Ibuprofeno: 100.80%

Cantidad a pesar de Ibuprofeno del estándar: 13.3 mg= 0.0133 g

Compensación del estándar:

Ya que la pureza del estándar es mayor al 100.0%, no se realizó ningún cálculo de compensación de la cantidad de estándar de trabajo a pesar para obtener la cantidad de Ibuprofeno requerida. Es decir, la cantidad a pesar de estándar de trabajo fue de 13.30 mg.

Por otro lado, debido a que la cantidad real pesada de estándar de trabajo, en la práctica fue de exactamente 13.30 mg, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado (dicho cálculo se realiza cuando la cantidad de estándar pesado es diferente a 13.30 mg).

Esquema de Dilución estándar de Ibuprofeno: Ver Anexo N°5.

Muestra I₁

Tableta #1:

Concentración Real del estándar Ibuprofeno = 13.3 µg/mL

Absorbancia del estándar Ibuprofeno = 0.627

Absorbancia de la muestra= 0.562

FD_{m_x} muestra Ibuprofeno = 45,000

$$C_{mx} = \frac{C_{estandar} \times A_{muestra}}{A_{estandar}} = \frac{13.3 \mu\text{g/mL} \times 0.562}{0.627} = 11.9 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

Cantidad de Ibuprofeno disuelto por tableta = C_{mx} x FD_{muestra}

$$\text{Cantidad de Ibuprofeno disuelto por tableta} = 11.9 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 45,000 \times \frac{1 \text{ mg}}{10^3 \mu\text{g}}$$

Cantidad de Ibuprofeno disuelto por tableta = 536.45 mg

Calculando el Porcentaje de Ibuprofeno disuelto por tableta:

600.00 mg de Ibuprofeno → 100%

536.45 mg de Ibuprofeno → x

x = 89.41 % de Ibuprofeno disuelto por tableta

Tableta #2:

Concentración Real del estándar Ibuprofeno = 13.3 µg/mL

Absorbancia del estándar Ibuprofeno = 0.627

Absorbancia de la muestra= 0.569

FD_{m_x} muestra Ibuprofeno = 45,000

$$C_{mx} = \frac{C_{estandar} \times A_{muestra}}{A_{estandar}} = \frac{13.3 \mu\text{g/mL} \times 0.569}{0.627} = 12.1 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}$$

Cantidad de Ibuprofeno disuelto por tableta = C_{mx} x FD_{muestra}

$$\text{Cantidad de Ibuprofeno disuelto por tableta} = 12.1 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 45,000 \times \frac{1 \text{ mg}}{10^3 \mu\text{g}}$$

Cantidad de Ibuprofeno disuelto por tableta = 563.14 mg

Calculando el Porcentaje de Ibuprofeno disuelto:

$$600.00 \text{ mg de Ibuprofeno} \rightarrow 100\%$$

$$563.14 \text{ mg de Ibuprofeno} \rightarrow x$$

$$x = 90.52 \% \text{ de Ibuprofeno disuelto}$$

c. Uniformidad de Unidades de Dosificación⁽²⁶⁾

A continuación se presentan ejemplos de los cálculos necesarios para encontrar el Valor de Aceptación para el caso de la muestra I₁ y se enlistan los resultados para las marcas I₂ e I₃ respectivamente. Los cálculos fueron realizados utilizando hojas de cálculo de Microsoft Excel.

Muestra I₁

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en el ensayo para la muestra I₁ fue de 94.22 %. Por lo tanto, para el cálculo de X_i, A= 94.22%.

Tabla N°36: Resultados pesos individuales tabletas Muestra I₁.

N° Tableta	Peso de c/Tab gramos (W _i)
1	0.9118
2	0.8942
3	0.9292
4	0.9083
5	0.9158
6	0.9234
7	0.9176
8	0.9300
9	0.8917
10	0.9314
n=10	$\bar{W}_{10} = 0.9153$

Cálculo para obtener los porcentajes sobre lo rotulado individuales (X_i) mediante la fórmula:

$$X_i = \frac{W_i * A}{\bar{W}_{10}}$$

Donde:

W_i: Peso individual de tableta

A: Contenido de principio activo expresado como porcentaje sobre lo rotulado obtenido de la valoración o ensayo.

\bar{W}_{10} : Peso promedio de 10 tabletas

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en el ensayo para las tabletas de Ibuprofeno 600 mg muestra I₁, es de 94.22%, por lo tanto A=94.22%

Tableta 1:

$$X_i = \frac{0.9118 \text{ g} * 94.22\%}{0.9153 \text{ g}} = 93.86\%$$

Tableta 2:

$$X_i = \frac{0.8942 \text{ g} * 94.22\%}{0.9153 \text{ g}} = 92.04\%$$

Del mismo modo se calcularon los X_i para el resto de tabletas.

Tabla N°37: Resultados obtenidos de Porcentajes sobre lo Rotulado individuales para las tabletas Muestra I₁.

N° Tableta	X _i (%)	X _i - \bar{X}	X _i - \bar{X} ²
1	93.86	0.3644	0.1328
2	92.04	2.1760	4.7351
3	95.65	1.4267	2.0354
4	93.50	0.7247	0.5251
5	94.27	0.0473	0.0022
6	95.05	0.8297	0.6883
7	94.45	0.2326	0.0541
8	95.73	1.5090	2.2771
9	91.79	2.4334	5.9213
10	95.87	1.6531	2.7328
n=10	\bar{X} =94.22	Σ_{10} =11.3969	Σ_{10} =19.1044

Calculo de la desviación estándar (S) haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n - 1}}$$

Sustituyendo los valores obtenidos en la tabla anterior:

$$S = \sqrt{\frac{19.1044}{9}} = 1.4570$$

Calculo del valor de aceptación (AV):

$$AV = |M - \bar{X}| + kS$$

Dado que en este caso $\bar{X} = 94.22\%$, se utilizó el subcaso b)

$$94.22\% < 98.5\%$$

$$M = 98.5\%, k = 2.4$$

$$AV = 98.5\% - \bar{X} + kS$$

Sustituyendo en la fórmula:

$$AV = 98.5\% - 94.22\% + (2.4 * 1.4570)$$

$$AV = 7.78\%$$

Tabla N°38: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra I₁.

N° Tableta	Peso de c/Tab gramos (W _i)	X _i (%)	X _i - \bar{X}	X _i - \bar{X} ²
1	0.9118	93.86	0.3644	0.1328
2	0.8942	92.04	2.1760	4.7351
3	0.9292	95.65	1.4267	2.0354
4	0.9083	93.50	0.7247	0.5251
5	0.9158	94.27	0.0473	0.0022
6	0.9234	95.05	0.8297	0.6883
7	0.9176	94.45	0.2326	0.0541
8	0.9300	95.73	1.5090	2.2771
9	0.8917	91.79	2.4334	5.9213
10	0.9314	95.87	1.6531	2.7328
n=10	$\bar{W}_{10} = 0.9153$	$\bar{X} = 94.22$	$\sum_{10} = 11.3969$	$\sum_{10} = 19.1044$
Valor de Aceptación				
Dado que en este caso $\bar{X} = 94.22\%$, se utilizó el subcaso b): AV= 98.5%- \bar{X} +kS y S= 1.4570				
AV= 7.78%				

Muestra I₂

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en el ensayo para la Muestra I₂ fue de 87.31%. Por lo tanto, para el cálculo de X_i, A= 87.31%.

Tabla N°39: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra I₂.

N° Tableta	Peso de c/Tab gramos	X _i (%)	X _i - \bar{X}	X _i - \bar{X} ²
1	0.8129	87.04	0.2698	0.0728
2	0.8205	87.85	0.5439	0.2959
3	0.8076	86.47	0.8373	0.7011
4	0.8090	86.62	0.6874	0.4725
5	0.8371	89.63	2.3214	5.3887
6	0.8024	85.92	1.3941	1.9435
7	0.8171	87.49	0.1799	0.0324
8	0.8168	87.46	0.1478	0.0218
9	0.8146	87.22	0.0878	0.0077
10	0.8162	87.39	0.0835	0.0070
n=10	$\bar{W}_{10} = 0.8154$	$\bar{X} = 87.31\%$	$\sum_{10} = 6.5529$	$\sum_{10} = 8.9434$
Valor de Aceptación				
Dado que en este caso $\bar{X} = 87.31\%$, se utilizó el subcaso b): AV= 98.5%- \bar{X} +kS y S= 0.9969				
AV= 13.58%				

Muestra I₃

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en el ensayo para la Muestra I₃ fue de 91.54%. Por lo tanto, para el cálculo de X_i, A= 91.54%.

Tabla N°40: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para la Muestra I₃.

N° Tableta	Peso de c/Tab gramos	X _i (%)	X _i - \bar{X}	X _i - \bar{X} ²
1	1.2263	92.06	0.5187	0.2691
2	1.2136	91.07	0.4645	0.2158
3	1.2245	91.92	0.3836	0.1471
5	1.2345	92.67	1.1343	1.2865
6	1.2202	91.60	0.0608	0.0037
7	1.2181	91.44	0.0969	0.0094
8	1.2109	90.90	0.6373	0.4062
9	1.2193	91.53	0.0068	0.0000
10	1.2181	91.44	0.0969	0.0094
n=10	$\bar{W}_{10} = 1.2194$	$\bar{X} = 91.54$	$\sum_{10} = 4.1947$	$\sum_{10} = 2.9792$
Valor de Aceptación				
Dado que en este caso $\bar{X} = 91.54\%$ se utilizó el subcaso b): AV= 98.5%- \bar{X} +kS y S= 0.5753				
AV= 8.34%				

d. Valoración₍₁₈₎

A continuación, se presentan los cálculos de compensación del estándar empleado y un ejemplo del cálculo realizado para calcular el Contenido de Ibuprofeno en la muestra I_1 , además se enlistan los resultados obtenidos para las muestras I_2 e I_3 . Las muestras fueron analizadas por duplicado, designando cada repetición como I_{1-1} , I_{1-2} , I_{2-1} , I_{2-2} , I_{3-1} e I_{3-2} ; para calcular el porcentaje sobre lo rotulado final de las muestras (por ejemplo de la muestra A_1) a partir de cada una de sus dos repeticiones (I_{1-1} , I_{1-2}) se calcularon los porcentajes sobre lo rotulado individuales de las dos repeticiones y luego se promedió el porcentaje sobre lo rotulado de ambas.

Cálculos generales utilizados para la realización de los cálculos en las tres muestras

- Preparación del Estándar de Ibuprofeno (75.0 $\mu\text{g/mL}$):

Pureza Real del estándar de Ibuprofeno: 100.80%

Cantidad a pesar de Ibuprofeno del estándar: 7.50 mg=0.0075 g

Compensación del estándar:

Ya que la pureza del estándar es mayor al 100.0%, no se realizó ningún cálculo de compensación de la cantidad de estándar de trabajo a pesar para obtener la cantidad de Ibuprofeno requerida. Es decir, la cantidad a pesar de estándar de trabajo fue de 7.50 mg.

Por otro lado, debido a que la cantidad real pesada de estándar, en la práctica fue de exactamente 7.50 mg, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado (dicho cálculo se realiza cuando la cantidad de estándar pesado es diferente a 7.50 mg).

Esquema de Dilución estándar de Ibuprofeno: Ver Anexo N°5.

- El Factor de dilución para todas las muestras=2000

$$\text{mg de Ibuprofeno en peso muestra} = \frac{75 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 0.124}{0.130} \times 2000 \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}}$$

$$\text{mg de Ibuprofeno en peso muestra} = 143.08 \text{ mg}$$

Si tomamos en cuenta que el peso muestra real fue de 181.80 mg:

$$\begin{aligned} 143.08 \text{ mg de Ibuprofeno} &\rightarrow 230.40 \text{ mg de peso muestra} \\ x &\rightarrow 921.40 \text{ mg de } \bar{P}_{20} \text{ tabletas} \\ x &= 572.20 \text{ mg de Ibuprofeno por tableta} \end{aligned}$$

Cálculo del porcentaje sobre lo rotulado:

$$\begin{aligned} 600.00 \text{ mg de Ibuprofeno} &\rightarrow 100\% \\ 572.20 \text{ mg de Ibuprofeno} &\rightarrow x \\ x &= 95.37 \% \text{ sobre lo rotulado de Ibuprofeno por tableta} \end{aligned}$$

- Muestra I₁₋₂

Los cálculos para la determinación del porcentaje sobre lo rotulado de esta muestra se realizan del mismo modo que la muestra I₁₋₁.

$$\% \text{ sobre lo rotulado de Ibuprofeno por tableta muestra } I_{1-2} = 93.06\%$$

Calculando el Porcentaje Sobre lo Rotulado promedio de las Muestra I₁₋₁ y Muestra I₁₋₂ para obtener el Porcentaje Sobre lo Rotulado de la Muestra I₁:

$$\text{Porcentaje sobre lo rotulado muestra } I_1 = \frac{95.37\% + 93.06\%}{2}$$

$$\text{Porcentaje sobre lo rotulado muestra } I_1 = 94.22 \%$$

Tabla N°42: Resultados Porcentaje Sobre lo Rotulado de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Id mx	P ₂₀ (g)	\bar{P}_{20} (mg)	P _{mx} * (mg)	P _{mx real} (mg)*	mg de Ibuprofeno por tableta	%S/R	% \bar{S}/\bar{R}
I ₁₋₁	18.4275	921.40	230.40	230.40	572.20	95.37	94.22
I ₁₋₂	18.4275	921.40	230.40	230.40	558.36	93.06	
I ₂₋₁	16.0641	803.20	200.80	200.80	521.52	86.92	87.31
I ₂₋₂	16.0641	803.20	200.80	200.80	526.16	87.69	
I ₃₋₁	24.3678	1218.40	304.60	304.60	549.24	91.54	91.54
I ₃₋₂	24.3678	1218.40	304.60	304.60	549.24	91.54	

Donde:

Id mx= Identificación de la muestra; P_{20} = Peso de 20 tabletas; \bar{P}_{20} = Peso promedio de 20 tabletas; P_{mx} = Peso muestra; %S/R= Porcentaje sobre lo rotulado; $\% \bar{S}/R$ = Porcentaje sobre lo rotulado promedio.

* Las cantidades pesadas en la práctica, fueron exactas.

Tabla N°43: Resultados Valoración de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Identificación de la Muestra	Especificación (USP 30)	%Sobre lo Rotulado
I_1	No menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Ibuprofeno por tableta (USP 30 (26))	94.22
I_2		87.31
I_3		91.54

e. Friabilidad₍₂₆₎

A continuación se proporcionan los resultados de Porcentaje de pérdida de peso para el caso de las muestras de tabletas de Ibuprofeno 600 mg, los cálculos han sido realizados de igual manera que en friabilidad de tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Tabla N°44: Resultados obtenidos Peso inicial y Peso final para la prueba de Friabilidad de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Identificación de la Muestra	Peso inicial (P_i) (g)	Peso Final (P_f) (g)	%Pérdida de peso
I_1	9.2754	9.2467	0.31
I_2	8.0565	8.0546	0.02
I_3	12.1899	12.1673	0.19

f. Apariencia₍₇₎

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Apariencia para las tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Tabla N°45: Resultados de Apariencia Muestra I₁, I₂ e I₃.

Identificación de muestra	Parámetro	Número de Tabletas	Apariencia
Muestra I ₁	Brillantez	5	Brillantez uniforme
		15	Brillantez no uniforme
	Homogeneidad	1	Homogeneidad: no se observan irregularidades en los bordes, ni deformaciones, grietas o hendiduras, sticking o pegado.
		19	Irregularidades en los bordes y/o deformaciones y/o sticking leve
Muestra I ₂	Brillantez	20	No poseen
	Homogeneidad	12	No se observan irregularidades en los bordes, ni deformaciones, grietas o hendiduras, sticking o pegado.
		8	Leves Irregularidades en los bordes
Muestra I ₃	Brillantez	20	No poseen
	Homogeneidad	20	Homogeneidad: no se observan irregularidades en los bordes, ni deformaciones, grietas o hendiduras, sticking o pegado.

g. Color₍₇₎

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Color para las tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Tabla N°46: Resultados de Color Muestra I₁, I₂ e I₃.

Marca	Número de Tabletas	Color
I ₁	1	Blanco con un punto color rosa
	6	Blanco con dos puntos color beige
	13	Blanco homogéneamente distribuido
I ₂	1	Blanco con un punto color negro
	19	Blanco homogéneamente distribuido
I ₃	20	Celeste claro homogéneamente distribuido

h. Forma₍₇₎

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Forma para las tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Tabla N°47: Resultados de Forma Muestra I₁, I₂ y I₃.

Marca	Número de Tabletas	Forma
I ₁	20	Oblonga
I ₂	20	Oblonga
I ₃	20	Oblonga

i. Dimensiones₍₇₎

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la prueba de Dimensiones para las tres marcas de tabletas de Ibuprofeno 600 mg analizadas. Se proporciona un ejemplo de cálculo para cada criterio y de los límites de aceptabilidad para el caso de la muestra I₁, luego se enlistan los resultados obtenidos para las demás muestras.

Muestra I₁

Largo

Sumatoria de Largo de 20 tabletas= 378.1 mm

$$\overline{\text{Largo}} = \frac{\text{Sumatoria de Largo de 20 tabletas (mm)}}{20 \text{ tabletas}} = \frac{378.1 \text{ mm}}{20 \text{ tabletas}} = 18.9 \text{ mm}$$

Tenemos según la especificación de Largo: 18.9 mm ± 2%

$$\begin{array}{rcl} 18.9 \text{ mm de Largo} & \rightarrow & 100 \% \\ x & \rightarrow & 2 \% \end{array}$$

$$x = 0.4 \text{ mm de Largo}$$

Entonces: 18.9 mm ± 0.4 mm

Límite superior= 18.9 mm+ 0.4 mm =19.3 mm

Límite inferior = 18.9 mm- 0.4 mm = 18.5 mm

Ancho

Sumatoria de Ancho de 20 tabletas= 378.1 mm

$$\overline{\text{Ancho}} = \frac{\text{Sumatoria de Ancho de 20 tabletas (mm)}}{20 \text{ tabletas}} = \frac{174.5 \text{ mm}}{20 \text{ tabletas}} = 8.7 \text{ mm}$$

Tenemos según la especificación de Ancho: $8.7 \text{ mm} \pm 2\%$

$$\begin{aligned} 8.7 \text{ mm de Ancho} &\rightarrow 100 \% \\ x &\rightarrow 2 \% \\ x &= 0.2 \text{ mm de Ancho} \end{aligned}$$

Entonces: $8.7 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$

Límite superior= $8.7 \text{ mm} + 0.2 \text{ mm} = 8.9 \text{ mm}$

Límite inferior = $8.7 \text{ mm} - 0.2 \text{ mm} = 8.5 \text{ mm}$

Espesor

Sumatoria de Espesor de 20 tabletas= 145.0 mm

$$\overline{\text{Espesor}} = \frac{\text{Sumatoria de Espesor de 20 tabletas (mm)}}{20 \text{ tabletas}} = \frac{145.0 \text{ mm}}{20 \text{ tabletas}}$$

$$\overline{\text{Espesor}} = 7.3 \text{ mm de Espesor}$$

Tenemos según la especificación de Espesor: $7.3 \text{ mm} \pm 10\%$

$$\begin{aligned} 7.3 \text{ mm de espesor} &\rightarrow 100 \% \\ x &\rightarrow 10 \% \\ x &= 0.7 \text{ mm de espesor de Tableta} \end{aligned}$$

Entonces: $7.3 \text{ mm} \pm 0.7 \text{ mm}$

Límite superior= $7.3 \text{ mm} + 0.7 \text{ mm} = 8.0 \text{ mm}$

Límite inferior = $7.3 - 0.7 \text{ mm} = 6.6 \text{ mm}$

Tabla N°48: Resultados Dimensiones (Largo, Ancho y Espesor) tabletas de Ibuprofeno 600 mg Muestra I₁.

N° Tableta	Largo (mm)	Ancho (mm)	Espesor (mm)	Rangos de aceptación
1	18.9	8.7	7.2	<p style="text-align: center;">Largo</p> <p style="text-align: center;">Rango de aceptación: $18.9 \text{ mm} \pm 0.4 \text{ mm}$</p> <p style="text-align: center;">Límite superior= $18.9 \text{ mm} + 0.4 \text{ mm} = 19.3 \text{ mm}$</p> <p style="text-align: center;">Límite inferior = $18.9 \text{ mm} - 0.4 \text{ mm} = 18.5 \text{ mm}$</p>
2	18.9	8.8	7.2	
3	18.9	8.8	7.3	
4	18.9	8.8	7.2	
5	18.9	8.7	7.2	
6	18.9	8.7	7.3	
7	18.9	8.7	7.3	
8	19.0	8.7	7.3	

Tabla N°48: Continuación.

N° Tableta	Largo (mm)	Ancho (mm)	Espesor (mm)	Rangos de aceptación
9	18.9	8.8	7.2	<p>Ancho</p> <p>Rango de aceptación: $8.7 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ Límite superior= $8.7 \text{ mm} + 0.2 \text{ mm} = 8.9 \text{ mm}$ Límite inferior = $8.7 - 0.2 \text{ mm} = 8.5 \text{ mm}$</p> <p>Espesor</p> <p>Rango de aceptación: $7.3 \text{ mm} \pm 0.7 \text{ mm}$ Límite superior= $7.3 \text{ mm} + 0.7 \text{ mm} = 8.0 \text{ mm}$ Límite inferior = $7.3 - 0.7 \text{ mm} = 6.6 \text{ mm}$</p>
10	18.9	8.7	7.1	
11	18.9	8.8	7.3	
12	18.9	8.7	7.3	
13	18.9	8.7	7.2	
14	19.0	8.7	7.1	
15	18.9	8.7	7.3	
16	18.9	8.7	7.3	
17	18.9	8.7	7.2	
18	18.8	8.7	7.4	
19	18.9	8.7	7.3	
20	18.9	8.7	7.3	
Sumatoria	378.1	174.5	145.0	
Promedio	18.9	8.7	7.3	

Muestra I₂Tabla N°49: Resultados Dimensiones (Largo, Ancho y Espesor) tabletas de Ibuprofeno 600 mg Muestra I₂.

N° Tableta	Largo (mm)	Ancho (mm)	Espesor (mm)	Rangos de aceptación
1	19.0	9.0	5.5	<p>Largo</p> <p>Rango de aceptación: $19.0 \text{ mm} \pm 0.4 \text{ mm}$ Límite superior= $19.0 \text{ mm} + 0.4 \text{ mm} = 19.4 \text{ mm}$ Límite inferior = $19.0 \text{ mm} - 0.4 \text{ mm} = 18.6 \text{ mm}$</p> <p>Ancho</p> <p>Rango de aceptación: $9.0 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ Límite superior= $9.0 \text{ mm} + 0.2 \text{ mm} = 9.2 \text{ mm}$ Límite inferior = $9.0 - 0.2 \text{ mm} = 8.8 \text{ mm}$</p>
2	19.0	9.0	5.4	
3	19.0	9.0	5.6	
4	19.0	9.0	5.4	
5	19.0	9.0	5.5	
6	19.0	8.9	5.6	
7	19.0	8.9	5.4	
8	19.0	9.0	5.5	
9	19.0	9.0	5.5	
10	19.0	9.0	5.5	
11	19.0	9.0	5.5	
12	19.0	9.0	5.4	
13	19.0	9.0	5.5	
14	19.1	9.0	5.5	
15	19.0	9.0	5.4	
16	19.0	9.0	5.4	
17	19.0	9.0	5.4	

Tabla N°49: Continuación.

N° Tableta	Largo (mm)	Ancho (mm)	Espesor (mm)	Rangos de aceptación
18	19.0	9.0	5.5	<p>Espesor</p> <p>Rango de aceptación: $5.5 \text{ mm} \pm 0.6 \text{ mm}$ Límite superior= $5.5 \text{ mm} + 0.6 \text{ mm} = 6.1 \text{ mm}$ Límite inferior = $5.5 - 0.6 \text{ mm} = 4.9 \text{ mm}$</p>
19	19.0	9.0	5.4	
20	19.0	9.0	5.5	
Sumatoria	380.1	179.8	109.4	
Promedio	19.0	9.0	5.5	

Muestra I₃Tabla N°50: Resultados Dimensiones (Largo, Ancho y Espesor) tabletas de Ibuprofeno 600 mg Muestra I₃.

N° Tableta	Largo (mm)	Ancho (mm)	Espesor (mm)	Rangos de aceptación
2	22.2	8.1	7.2	<p>Largo</p> <p>Rango de aceptación: $22.1 \text{ mm} \pm 0.4 \text{ mm}$ Límite superior= $22.1 \text{ mm} + 0.4 \text{ mm} = 22.5 \text{ mm}$ Límite inferior = $22.1 \text{ mm} - 0.4 \text{ mm} = 21.7 \text{ mm}$</p>
3	22.1	8.2	7.2	
4	22.2	8.1	7.2	
5	22.1	8.0	7.2	
6	22.1	8.1	7.2	
7	22.1	8.1	7.2	
8	22.1	8.1	7.1	
9	22.1	8.1	7.2	
10	22.1	8.0	7.2	
11	22.1	8.1	7.2	
12	22.1	8.0	7.2	
13	22.1	8.1	7.2	
14	22.1	8.1	7.2	
15	22.1	8.1	7.2	
16	22.1	8.0	7.1	<p>Espesor</p> <p>Rango de aceptación: $7.2 \text{ mm} \pm 0.7 \text{ mm}$ Límite superior= $7.2 \text{ mm} + 0.7 \text{ mm} = 7.9 \text{ mm}$ Límite inferior = $7.2 - 0.7 \text{ mm} = 6.5 \text{ mm}$</p>
17	22.2	8.1	7.2	
18	22.1	8.1	7.2	
19	22.1	8.0	7.2	
20	22.1	8.1	7.1	
Sumatoria	442.4	161.6	143.7	
Promedio	22.1	8.1	7.2	

j. Dureza₍₇₎

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la prueba de Dureza para las tres marcas de tabletas de Acetaminofén 500 mg analizadas.

Tabla N°51: Resultados Dureza tabletas de Ibuprofeno Muestra I₁, I₂ e I₃.

N° Tableta muestra A ₁	Dureza kg/Fuerza	N° Tableta muestra A ₂	Dureza kg/Fuerza	N° Tableta muestra A ₃	Dureza kg/Fuerza
1	12.0	1	9.0	1	15.0
2	11.5	2	10.5	2	15.0
3	10.5	3	9.0	3	15.0
4	11.5	4	10.5	4	15.0
5	11.0	5	8.0	5	15.0
6	11.5	6	12.0	6	14.0
7	10.0	7	12.0	7	15.0
8	10.0	8	9.0	8	15.0
9	11.0	9	9.5	9	15.0
10	11.0	10	10.0	10	15.0
11	11.0	11	9.0	11	15.0
12	11.5	12	9.5	12	15.0
13	10.0	13	8.5	13	15.0
14	9.0	14	10.0	14	15.0
15	11.5	15	12.0	15	15.0
16	9.0	16	7.5	16	15.0
17	12.0	17	10.5	17	15.0
18	10.5	18	8.5	18	15.0
19	11.5	19	11.5	19	15.0
20	12.0	20	11.0	20	15.0

5.3.2.2. Interpretación de Resultados del Análisis fisicoquímico

a. Identificación de Ibuprofeno⁽¹⁸⁾

Para la realización de esta prueba se empleó el medio de dilución básico que indica el libro de referencia.⁽¹⁸⁾ El espectro Ultravioleta de las muestras fue comparado contra el del Estándar para corroborar la identidad del principio activo en las muestras. (Ver Anexo N° 2 Espectros de Absorción)

La identificación se realizó por duplicado, designando las repeticiones como I₁₋₁, I₁₋₂, I₂₋₁, I₂₋₂, I₃₋₁ y I₃₋₂.

Interpretación de Resultados Muestra I₁, I₂ e I₃

En el Anexo N°2, en las Figuras N°40, N°43 y N°46 se observa que los espectros de cada una de las muestras coinciden con el espectro del estándar de Ibuprofeno; presentando un máximo de absorción a 273 nm aproximadamente como se indica en la referencia bibliográfica utilizada⁽¹⁸⁾, por lo

tanto, se puede concluir que el principio activo presente en las muestras I₁, I₂ e I₃ de tabletas analizadas es efectivamente Ibuprofeno y cumplen con este parámetro. (Ver Anexo N°2 para los espectros individuales de cada una de las muestras).

b. Disolución⁽²⁶⁾

El método de Disolución aplicado fue el propuesto por la USP edición 30.⁽²⁶⁾ De los resultados obtenidos en la prueba de Disolución para cada una de las tres marcas se presentan las interpretaciones respectivas.

Tabla N°52: Resultados prueba Disolución tabletas de Ibuprofeno Muestra I₁ e I₂; Q= 80%.

Identificación muestra	Tableta N°	Absorbancia Real del estándar	Concentración Real del estándar	Absorbancia de la muestra	% Ibuprofeno Disuelto
I ₁	1	0.627	13.3 µg/mL	0.562	89.41
	2			0.569	90.52
	3			0.581	92.43
	4			0.591	94.02
	5			0.585	93.07
	6			0.565	89.89
I ₂	1			0.607	96.57
	2			0.600	95.45
	3			0.593	94.34
	4			0.611	97.20
	5			0.599	95.30
	6			0.604	96.09

Tabla N°53: Resultados prueba Disolución tabletas de Ibuprofeno Muestra I₃; Q= 80%.

Identificación muestra	Tableta N°	Absorbancia Real del estándar	Concentración Real del estándar	Absorbancia de la muestra	% Ibuprofeno Disuelto
I ₃	1	0.627	13.3 µg/mL	0.505	80.34
	2			0.511	81.30
	3			0.545	86.70
	4			0.506	80.50
	5			0.512	81.45

Tabla N°53: Continuación.

Identificación muestra	Tableta N°	Absorbancia Real del estándar	Concentración Real del estándar	Absorbancia de la muestra	% Ibuprofeno Disuelto
I ₃	6	0.627	13.3 µg/mL	0.538	85.59
	7			0.497	79.07
	8			0.533	84.80
	9			0.564	89.73
	10			0.553	87.98
	11			0.541	86.07
	12			0.544	86.55
Promedio	--			--	84.17

Interpretación del Resultado

Dado que tanto para las marcas I₁ e I₂ ninguna tableta obtuvo un porcentaje disuelto inferior a $Q+5\%=85\%$, como se ve en la tabla N°52, se puede concluir que las dos marcas Cumplen con el criterio de Disolución S₁.

Por otro lado para la marca I₃ (Ver tabla N°53) el promedio de porcentaje disuelto de Ibuprofeno de las 12 tabletas es mayor que Q (80.0%) y ninguna unidad obtuvo un porcentaje disuelto inferior a $Q-15\%=65\%$, por lo tanto se puede concluir que las tabletas de la Muestra I₃ Cumplen con el criterio de Disolución S₂.

Debido a que las tres marcas cumplen con el criterio de Disolución, las tabletas tendrán una buena disponibilidad para ejercer su efecto farmacológico.

c. Uniformidad de unidades de dosificación Ibuprofeno tabletas 600 mg⁽²⁶⁾

Se utilizó el método de Variación de peso que propone la USP 30⁽²⁶⁾, debido a que la muestra I₁ posee cubierta de película mientras que las muestras I₂ e I₃ son tabletas sin cubierta; además porque las tres poseen una cantidad de principio activo superior a 25 mg (600 mg de Ibuprofeno/tableta). (Ver Anexo N°10) (Ver Tabla N°8 Aplicación de pruebas de Uniformidad).

La prueba se realizó por duplicado, codificando las muestras como I₁₋₁, I₁₋₂, I₂₋₁, I₂₋₂, I₃₋₁, I₃₋₂. De los resultados obtenidos de Valor de Aceptación en la prueba de

Uniformidad de unidades de dosificación para cada una de las tres marcas a continuación se presenta la interpretación de resultados. Los cálculos fueron realizados utilizando hojas de cálculo de Microsoft Excel. Se realizó un estándar de una concentración similar a la de las muestras.

Tabla N°54: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación por Variación de Peso para tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Identificación de la muestra	Especificación (USP 30)	Valor de Aceptación obtenido (AV) (%)
I ₁	El Valor de Aceptación AV debe ser ≤ a L ₁ (15.00%)	7.78
I ₂		13.58
I ₃		8.34

Interpretación de Resultados:

Dado que el valor de aceptación (AV) para las tres marcas de tabletas de Ibuprofeno 600 mg, es menor que L₁%(15.0%) (Ver tabla N°54), se puede decir que estas cumplen con Uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso. Por lo tanto, poseen una cantidad de principio activo distribuido uniformemente en el lote.

d. Valoración de Ibuprofeno tabletas 600 mg⁽¹⁸⁾

A continuación se presentan los resultados de Porcentaje sobre lo rotulado de tabletas de Ibuprofeno 600 mg. Las muestras se analizaron por duplicado, designando cada repetición como I₁₋₁, I₁₋₂, I₂₋₁, I₂₋₂, I₃₋₁ e I₃₋₂. Para calcular el porcentaje sobre lo rotulado final de las muestras (por ejemplo para la muestra I₁) a partir de cada una de las dos repeticiones (I₁₋₁, I₁₋₂), se calcularon los porcentajes sobre lo rotulado individuales de las repeticiones y luego se promedió el porcentaje sobre lo rotulado de ambas.

Tabla N°55: Resultados de Valoración de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Identificación de la Muestra	Especificación (USP 30)	%Sobre lo Rotulado
I ₁	No menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Ibuprofeno por tableta (USP 30 ⁽²⁶⁾)	94.22
I ₂		87.31
I ₃		91.54

Interpretación del Resultado:

La declaración de potencia de las tabletas de Ibuprofeno establece que deben contener no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada por tableta. Los resultados obtenidos para las marcas I₁ e I₃ están dentro de este rango (Ver tabla N°55), por lo tanto cumplen con la declaración de potencia, lo cual nos indica que poseen la cantidad de principio activo declarado por tableta. En cuanto a la marca I₂, con un 87.31% de Ibuprofeno por tableta, está fuera de la especificación, por lo tanto, se puede concluir que no cumple con la declaración de potencia y no posee la cantidad de principio activo declarado por tableta. Relacionando este resultado con el valor de aceptación obtenido para esta marca I₂ (AV=13.58%), se puede observar que es la que posee una mayor variación del contenido de Ibuprofeno por tableta con respecto a las marcas I₁ (AV=7.78%) e I₃ (AV=8.34%), las cuales si cumplen con la declaración de potencia, esta variabilidad en el contenido de principio activo puede afectar en el resultado obtenido.

e. Friabilidad⁽²⁶⁾

A continuación se presentan los resultados e interpretación de resultados de Friabilidad de tabletas de Ibuprofeno 600 mg, la cual fue realizada una vez por cada una marcas analizadas debido a que cumplieron la especificación en la primera prueba.

Tabla N°56: Resultados Prueba Friabilidad de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Identificación de la Muestra	Especificación (USP 30)	%Pérdida de peso
I ₁	El porcentaje de pérdida no debe ser mayor al 1%	0.31
I ₂		0.02
I ₃		0.19

Interpretación del resultado:

Dado que el Porcentaje de pérdida de peso obtenido en las tres marcas analizadas de Ibuprofeno 600 mg es inferior a 1% (Ver tabla N°56), se puede concluir que cumplen con el criterio de Friabilidad. Estos resultados nos indican que las tabletas poseen una buena resistencia al desgaste sufrido durante la manipulación, envasado y transporte.

f. Apariencia₍₇₎

A continuación se proporciona la interpretación de los resultados obtenidos en la prueba de Apariencia para las tabletas de Ibuprofeno 600 mg. Ver tabla N°45, para Resultados de Apariencia.

Interpretación de Resultados**– Brillantez**

En la marca I₁ se encontraron 15 tabletas que no poseían una brillantez uniforme, por lo tanto esta marca No Cumplen con el criterio de Brillantez. Por otro lado, las marcas I₂ e I₃ no poseían Brillantez, pero esto se considera como una característica de estas tabletas, por lo tanto el criterio de Brillantez no aplica en este caso.

– Homogeneidad

En las muestras I₁ e I₂ se observaron tabletas con irregularidades en los bordes, deformaciones, grietas o hendiduras, sticking o pegado, por lo tanto se puede concluir que las Muestras I₁ e I₂ No Cumplen con el criterio de Homogeneidad.

Por otro lado, para la muestra I₃ ninguna tableta presento irregularidades en los bordes, deformaciones, grietas o hendiduras, sticking o pegado, por lo tanto se puede concluir que la Muestra I₃ Cumple con el criterio de Homogeneidad.

Según estos resultados, las tabletas muestra I₁ No Cumplen con los criterios de Brillantez ni con el de Homogeneidad, por lo tanto, No Cumple con el parámetro de Apariencia. La muestra I₂ No Cumple con el criterio de Homogeneidad, entonces se puede concluir que No Cumple con el criterio de Apariencia. La muestra I₃ Cumple con el criterio de Homogeneidad, entonces se puede concluir que Cumple con el criterio de Apariencia.

Las irregularidades en los bordes observadas en las tabletas fueron leves, se consideran estos como defectos menores o estéticos, que no afectan la cantidad de principio activo en las tabletas; pueden deberse al envasado y transporte.

g. Color⁽⁷⁾

A continuación se proporciona la interpretación de los resultados obtenidos en la prueba de Color para las tabletas de Ibuprofeno 600 mg. Ver tabla N°46 para Resultados de Color.

Interpretación de Resultados

En la muestra I₁ se encontraron 7 tabletas con puntos beige o rosa, por lo tanto se puede concluir que las tabletas Muestra I₁ No Cumplen con el criterio de Color. En la muestra I₂ se encontró una tableta con un punto de color negro, por lo tanto se puede concluir que las tabletas muestra I₂ No Cumplen con el criterio de Color. Por otro lado en las tabletas de la marca I₃ se encontró un color celeste claro homogéneamente distribuido en toda la superficie de la tableta sin presencia de puntos ni manchas en ninguna de las tabletas, por lo tanto las tabletas de la muestra I₃ Cumplen con el criterio de Color.

Los puntos o manchas de colores encontrados en las tabletas muestra I₁ e I₂ pueden ser indicativo de contaminación cruzada durante el proceso de manufactura, mal mezclado de los componentes de la formulación, suciedad de la tableteadora, mezcladora, resultado de reacciones de degradación o inestabilidad microbiológica; según lo establecido por la Normativa Internacional ISO-2859-1:1999 Procedimientos de Muestreo para la Inspección por atributos, con un defecto crítico encontrado el lote debe ser rechazado, esta Normativa tiene correspondencia con el Manual de normas técnicas de calidad, Guía técnica de Análisis tercera revisión Bogotá 2002, que define manchas en tabletas como defecto crítico por lo tanto estos lotes deben ser rechazados. Debido a esto, es necesario que los entes nacionales responsables de la verificación de la calidad de los medicamentos realicen vigilancia continua con el fin de verificar estos errores y tomar las medidas necesarias del caso, para lo cual es necesario que se analicen tabletas del mismo lote adquiridas en otras farmacias, para determinar si es un problema de mal almacenamiento en la farmacia o del lote en sí. También es recomendable que se realicen análisis de estas muestras por métodos más selectivos, como HPLC, para detectar si en realidad se trata de productos de degradación peligrosos y además se debe realizar las pruebas de sustancias relacionadas establecidas en la monografía.

h. Forma₍₇₎

A continuación se proporciona la interpretación de resultados obtenidos en la prueba de Forma para las tabletas de Ibuprofeno 600 mg. Ver tabla N°47 para Resultados de Forma.

Interpretación de Resultados

Dado que todas las muestras de tabletas I₁, I₂ e I₃ presentaron una forma Oblonga similar entre sí, se puede concluir que Cumplen con el criterio de Forma.

i. Dimensiones (Largo, Ancho y Espesor)₍₇₎

Se presentan la interpretación de los resultados obtenidos en la prueba de Dimensiones para las tres marcas de tabletas de Ibuprofeno 600 mg analizadas. Ver tablas N°48, N°49 y N°50 para Resultados de Dimensiones.

Interpretación de resultados

Las tres marcas de tabletas de Ibuprofeno 600 mg Cumplen con los criterios de Largo, Ancho y Espesor ya que ninguna tableta está fuera de los límites de aceptación calculados.

j. Dureza₍₇₎

Se presenta la interpretación de los resultados obtenidos en la prueba de Dureza para las tres marcas de tabletas de Ibuprofeno 600 mg analizadas. Ver tabla N°51.

Interpretación de resultados

Las tres marcas de tabletas de Ibuprofeno 600 mg Cumplen con el criterio de Dureza dado que ninguna requirió menos de 3 Kg/F para ser rota, que es la fuerza mínima requerida. La dureza es un parámetro que está relacionado con la friabilidad de las tabletas e indican la resistencia de las mismas a no sufrir quebramiento o desgaste por fricción durante las operaciones de manufactura, envasado y transporte.

5.3.2.3. Informes de Análisis tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°57: Informe de Análisis de resultados muestra I₁.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Ibuprofeno (I ₁)	Tabletas		Caja con 10 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
P480811	Caplin Point Laboratories Ltd. India	08/2011	07/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾		Cada Tableta contiene: Ibuprofeno BP 600 mg
Descripción			
Tabletas oblongas de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con rayas gris/azul con letra color negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- Disolución	Cumple con S ₁ : Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%)	Tableta 1= 89.41% Tableta 2= 90.52% Tableta 3= 92.43% Tableta 4= 94.02% Tableta 5= 93.07% Tableta 6=89.89%	
- Uniformidad de Unidad de Dosis Variación de peso (USP 30 ⁽²⁶⁾)	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%)	AV= 7.78%	
- mg de Ibuprofeno por tableta	No menos de 540 mg y no más de 660 mg por tableta	565.28 mg/tableta	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Ibuprofeno	94.22%	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece que para la identificación de Ibuprofeno tabletas se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) y Espectrofotometría infrarrojo, sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible. Se rechaza el lote P480811 debido a que no cumple con todas las pruebas de calidad fisicoquímica evaluadas, presentando defectos críticos en el color de las tabletas.		
20/08/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°57: Continuación.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Ibuprofeno (I ₁)	Tabletas		Caja con 10 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
P480811	Caplin Point Laboratories Ltd. India	08/2011	07/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾		Cada Tableta contiene: Ibuprofeno BP 600 mg
Descripción			
Tabletas oblongas de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con rayas gris/azul con letra color negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%	0.31%	
- Apariencia Brillantez Homogeneidad de la superficie	Debe cumplir requerimientos Debe cumplir requerimientos	No Conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	No Conforme	
- Forma	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Dimensiones			
Largo	Los valores individuales de Largo de 20 unidades se encuentran en el rango de largo promedio de 20±2%	18.8 mm–19.0 mm	
Ancho	Los valores individuales de Ancho de 20 unidades se encuentran en el rango de ancho promedio de 20±2%	8.7mm-- 8.8 mm	
Espesor	Los valores individuales del espesor de 20 unidades se encuentran en el rango del espesor 20±10%	7.1mm–7.4 mm	
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades tiene dureza menor a 3Kgf	9.0–12.0 kg/F	
Fecha de Análisis	Observaciones: Para la Valoración, la farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece el uso del método por HPLC, sin embargo se utilizó el método espectrofotométrico empleando el medio de dilución indicado en Clarke's ⁽¹⁸⁾ . Se rechaza el lote P480811 debido a que no cumple con todas las pruebas de calidad fisicoquímica evaluadas, presentando defectos críticos en el color de las tabletas.		
20/08/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°58: Informe de Análisis de resultados muestra I₂.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Ibuprofeno (I ₂)	Tabletas		Caja con 10 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
B110914	Laboratorios FARDEL. El Salvador	----	08/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾		Cada Tableta contiene: Ibuprofeno..... 600 mg
Descripción			
Tabletas oblongas de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco y verde con letra color negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- Disolución	Cumple con S ₁ : Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%)	Tableta 1= 96.57 Tableta 2= 95.45% Tableta 3= 94.34% Tableta 4= 97.20% Tableta 5=95.30% Tableta 6=96.09%	
- Uniformidad de Unidad de Dosis Variación de peso (USP 30 ⁽²⁶⁾)	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%)	AV= 13.58%	
- mg de Ibuprofeno por tableta	No menos de 540 mg y no más de 660 mg por tableta	523.84 mg/tableta	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Ibuprofeno	87.31%	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece que para la identificación de Ibuprofeno tabletas se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) y Espectrofotometría infrarrojo, sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible. Se rechaza el lote B110914 debido a que no cumple con todas las pruebas de calidad fisicoquímica evaluadas, presentando defectos críticos en el color de las tabletas y el porcentaje sobre lo rotulado de Ibuprofeno.		
14/08/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°58: Continuación.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Ibuprofeno (I ₂)	Tabletas		Caja con 10 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
B110914	Laboratorios FARDEL. El Salvador	----	08/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾		Cada Tableta contiene: Ibuprofeno..... 600 mg
Descripción			
Tabletas oblongas de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco y verde con letra color negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%	0.02%	
- Apariencia Brillantez Homogeneidad de la superficie	Debe cumplir requerimientos Debe cumplir requerimientos	No Conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	No Conforme	
- Forma	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Dimensiones			
Largo	Los valores individuales de Largo de 20 unidades se encuentran en el rango de largo promedio de 20±2%	19.0 mm–19.1 mm	
Ancho	Los valores individuales de Ancho de 20 unidades se encuentran en el rango de ancho promedio de 20±2%	8.9mm– 9.0mm	
Espesor	Los valores individuales del espesor de 20 unidades se encuentran en el rango del espesor 20±10%	5.4mm–5.6 mm	
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades tiene dureza menor a 3Kgf	7.5–12.0 kg/F	
Fecha de Análisis	Observaciones: Para la Valoración, la farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece el uso del método por HPLC, sin embargo se utilizó el método espectrofotométrico empleando el medio de dilución indicado en Clarke's. ⁽¹⁸⁾ Se rechaza el lote B110914 debido a que no cumple con todas las pruebas de calidad fisicoquímica evaluadas, presentando defectos críticos en el color de las tabletas y el porcentaje sobre lo rotulado de Ibuprofeno.		
14/08/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012
INFORME DE ANALISIS DE RESULTADOS MUESTRA I₃

Tabla N°59: Informe de Análisis de resultados muestra I₃.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Ibuprofeno (I ₃)	Tabletas		Caja con 5 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
11020029	Corporación Bonima, S.A. El Salvador	01/2011	01/2013
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ₍₂₆₎ , Clarke's ₍₁₈₎ , Colombo ₍₇₎		Cada Tableta contiene: Ibuprofeno..... 600 mg
Descripción			
Tabletas oblongas de color celeste claro, con una de las caras ranurada por el centro y con las iniciales IB. Contenidas en un blíster color dorado/plateado, en caja color blanco y azul con letra color negro y azul.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- Disolución	Cumple con S ₂ : el promedio de las 12 unidades (S ₁ +S ₂) no es menor que Q (80%) y ninguna unidad es menor que Q-15%(65%)	Tableta 1= 80.34% Tableta 2= 81.30% Tableta 3= 86.70% Tableta 4= 80.50% Tableta 5=81.45% Tableta 6=85.59% Tableta 7= 79.07% Tableta 8= 84.80% Tableta 9=89.73% Tableta 10=87.98% Tableta 11= 86.07% Tableta 12= 86.55% Promedio= 84.17%	
- Uniformidad de Unidad de Dosis Variación de peso (USP 30 ₍₂₆₎)	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%)	AV= 8.34%	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ₍₂₆₎ , establece que para la identificación de Ibuprofeno tabletas se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) y Espectrofotometría infrarrojo, sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible. Se acepta el lote 11020029 debido a que cumple con todas las pruebas de calidad fisicoquímica evaluadas.		
20/08/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°59: Continuación.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Ibuprofeno (I ₃)	Tabletas		Caja con 5 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
11020029	Corporación Bonima, S.A. El Salvador	01/2011	01/2013
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾		Cada Tableta contiene: Ibuprofeno,,,,,,, 600 mg
Descripción			
Tabletas oblongas de color celeste claro, con una de las caras ranurada por el centro y con las iniciales IB. Contenidas en un blíster color dorado/plateado, en caja color blanco y azul con letra color negro y azul.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- mg de Ibuprofeno por tableta	No menos de 540 mg y no más de 660 mg por tableta	549.24 mg/tableta	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Ibuprofeno	91.54%	
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%	0.19%	
- Apariencia			
Brillantez	Debe cumplir requerimientos		Conforme
Homogeneidad de la superficie	Debe cumplir requerimientos		
- Color	Debe cumplir requerimientos		Conforme
- Forma	Debe cumplir requerimientos		Conforme
Fecha de Análisis	Observaciones:		
20/08/2012	Para la Valoración, la farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece el uso del método por HPLC, sin embargo se utilizó el método espectrofotométrico empleando el medio de dilución indicado en Clarke's ⁽¹⁸⁾ . Se acepta el lote 11020029 debido a que cumple con todas las pruebas de calidad fisicoquímica evaluadas.		
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS ANALGESICOS
COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE, AÑO 2012

Tabla N°59: Continuación.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Ibuprofeno (I ₃)	Tabletas		Caja con 5 Blísters por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
11020029	Corporación Bonima, S.A. El Salvador	01/2011	01/2013
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²⁶⁾ , Clarke's ⁽¹⁸⁾ , Colombo ⁽⁷⁾		Cada Tableta contiene: 8ulbuprofeno..... 600 mg
Descripción			
Tabletas oblongas de color celeste claro, con una de las caras ranurada por el centro y con las iniciales IB. Contenidas en un blíster color dorado/plateado, en caja color blanco y azul con letra color negro y azul.			
Determinaciones	Especificaciones		Resultados
- Dimensiones			
Largo	Los valores individuales de Largo de 20 unidades se encuentran en el rango de largo promedio de 20±2%		22.1 mm–22.5 mm
Ancho	Los valores individuales de Ancho de 20 unidades se encuentran en el rango de ancho promedio de 20±2%		8.0 mm– 8.1mm
Espesor	Los valores individuales del espesor de 20 unidades se encuentran en el rango del espesor 20±10%		7.1mm–7.2 mm
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades tiene dureza menor a 3Kgf		14.0–15.0 kg/F
Fecha de Análisis	Observaciones: Para la Valoración, la farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²⁶⁾ , establece el uso del método por HPLC, sin embargo se utilizó el método espectrofotométrico empleando el medio de dilución indicado en Clarke's. ⁽¹⁸⁾ Se acepta el lote 11020029 debido a que cumple con todas las pruebas de calidad fisicoquímica evaluadas.		
20/08/2012			
Fecha de Emisión			
21/08/2012			
Nombre de Analistas: Brenda Liliana Valiente Zepeda Diana María Albanés Albeño			

5.4 Establecer si existe correlación entre la calidad fisicoquímica y el precio de los medicamentos analizados.

A continuación se presentan los cálculos del coeficiente de correlación, resultados e interpretación de resultados de Correlación Calidad Fisicoquímica-precio para las tabletas de las tres marcas de los dos principios activos analizados.

5.4.1. Análisis Estadístico de Resultados para tabletas de Acetaminofén 500 mg

A continuación, se presentan los cálculos del Coeficiente de Correlación para cada uno de los parámetros de calidad analizados a las tabletas de Acetaminofén 500 mg y su correspondiente interpretación. Se realizan los cálculos de covarianza en los casos que sean necesarios.

a. Coeficiente de Correlación Disolución

Para calcular el Coeficiente de Correlación es necesario calcular los siguientes parámetros, tomando en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” los porcentajes de Acetaminofén disuelto:

Tabla N°61: Resultados Coeficiente de Correlación Disolución tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (% Disuelto)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A ₁	0.01	98.50	0.014000	0.000278	0.705600
A ₂	0.02	101.66	-0.015467	0.000044	5.382400
A ₃	0.05	97.86	-0.034533	0.000544	2.190400
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=298.02$	$\Sigma=-0.036000$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=8.278400$
--	$\bar{X}=0.026667$	$\bar{Y}=99.34$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{-0.036000}{\sqrt{0.000867 * 8.278400}} = -0.43$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (-0.43)^2 \times 100 = 18.49\%$$

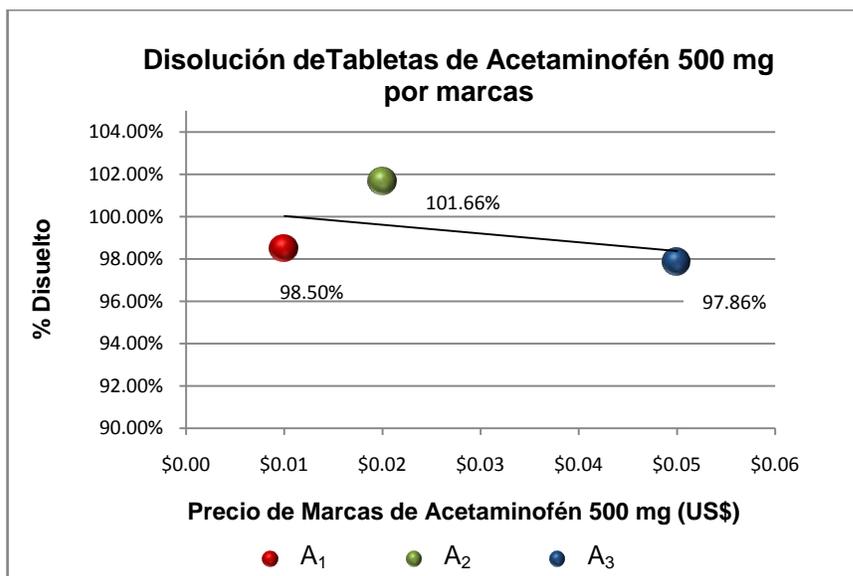


Figura N°6. Gráfico de correlación Disolución-precio de tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para disolución se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1, para confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio el Porcentaje de Acetaminofén disuelto de las tabletas debería de aumentar.

Sin embargo, dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de -0.43, se puede decir que existe una correlación negativa débil entre el Porcentaje de Acetaminofén disuelto-Precio, lo cual implica que al aumentar el precio de las tabletas disminuye débilmente el Porcentaje disuelto de las mismas (Ver Figura N°6). El Coeficiente de determinación indica que el 18.49% de las marcas de tabletas de Acetaminofén varía con respecto al precio de las mismas.

Por lo tanto según estos resultados existe una correlación débil entre Disolución y precio, pero inversa a lo esperado (ya que al aumentar el precio disminuye el % de Acetaminofén disuelto) lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

b. Coeficiente de Correlación Uniformidad de Unidades de Dosificación

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” los Valores de Aceptación respectivos de cada marca:

Tabla N°62: Resultados Coeficiente de Correlación Uniformidad de Unidades de Dosificación tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (AV)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A ₁	0.01	2.15	0.011611	0.000278	0.485344
A ₂	0.02	2.71	0.000911	0.000044	0.018678
A ₃	0.05	3.68	0.019444	0.000544	0.694444
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=8.54$	$\Sigma=0.031967$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=1.198467$
--	$\bar{X}=0.03$	$\bar{Y}=2.85$	--	--	--

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.031967}{\sqrt{0.000867 * 1.198467}} = 0.99$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (0.99)^2 \times 100 = 98.01\%$$

Interpretación del Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Uniformidad de Unidades de Dosificación se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a -1, para confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio el Valor de Aceptación AV debería disminuir.

Sin embargo, dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de 0.99, se puede decir que existe una correlación positiva fuerte entre Valor de

Aceptación-Precio, lo cual implica que al aumentar el precio de las tabletas también aumenta el Valor de Aceptación (existe una mayor variación en el peso de las tabletas) (Ver Figura N°7). El Coeficiente de Determinación indica que el 98.01% de las marcas de Acetaminofén 500 mg analizadas varían con respecto al precio de las mismas. Por lo tanto según estos resultados existe una correlación significativa entre Uniformidad de unidades de dosificación y precio, pero una correlación inversa a la esperada (ya que al aumentar el precio aumenta el AV) lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

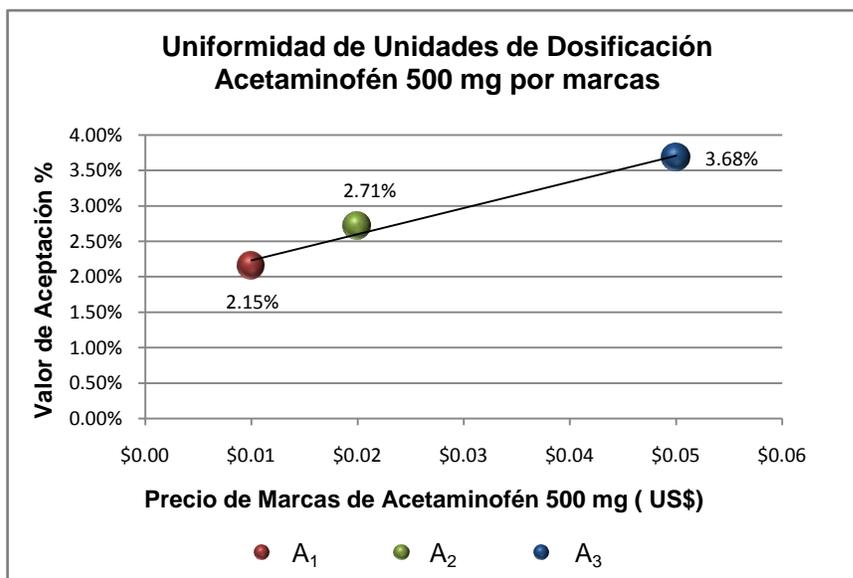


Figura N°7. Gráfico de correlación Valor de aceptación-precio, Uniformidad de Unidades de dosificación tabletas de Acetaminofén 500 mg.

c. Coeficiente de Correlación Valoración

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” los Porcentajes de Acetaminofén sobre lo Rotulado:

Tabla N°63: Resultados Coeficiente de Correlación Valoración tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (% sobre lo rotulado)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A ₁	0.01	99.06	0.029278	0.000278	3.085878
A ₂	0.02	101.60	-0.005222	0.000044	0.613611
A ₃	0.05	101.79	0.022711	0.000544	0.947378
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=302.45$	$\Sigma=0.046767$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=4.646867$
--	$\bar{X}=0.02666667$	$\bar{Y}=100.816667$	--	--	--

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.046767}{\sqrt{0.000867 * 4.646867}} = 0.74$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (0.74)^2 \times 100 = 54.76\%$$

Interpretación del Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Valoración se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1, para confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio el Porcentaje sobre lo rotulado de Acetaminofén de las tabletas debería de aumentar pero siempre dentro del rango de 90.0–110.0%.

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de 0.74, se puede concluir que existe una correlación positiva fuerte entre Porcentaje de Acetaminofén sobre lo rotulado-Precio, lo cual implica que al aumentar el precio de las tabletas también aumenta el Porcentaje sobre lo rotulado (Ver Figura N°8). El Coeficiente de Determinación indica que el 54.76% de las marcas de Acetaminofén analizadas varían con respecto al precio de las mismas. Por lo tanto según estos resultados existe una correlación moderada entre

Valoración y precio, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

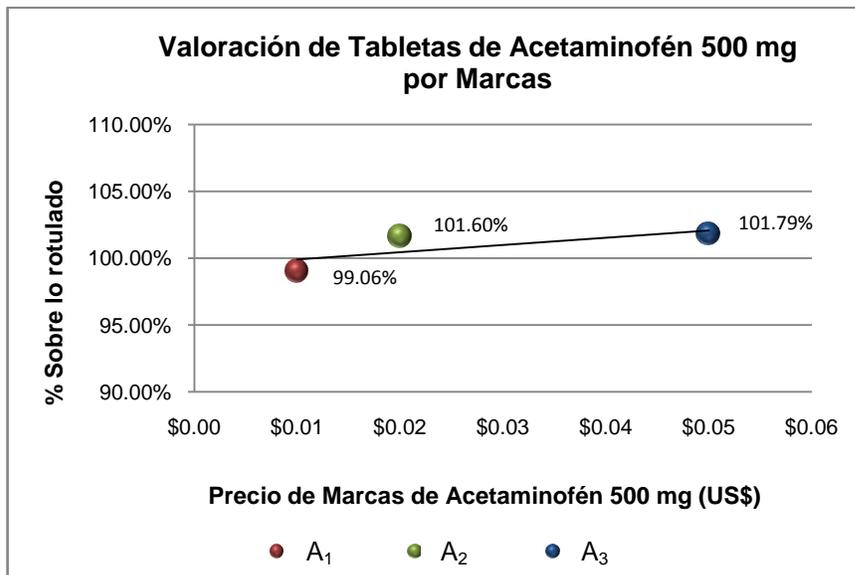


Figura N°8. Gráfico de correlación porcentaje sobre lo rotulado-precio, Valoración de tabletetas de Acetaminofén 500 mg.

d. Coeficiente de Correlación Friabilidad

En este caso se toma en el eje de las "x" el Precio de las tabletetas y en el eje de las "y" los Porcentajes de pérdida de peso de cada marca:

Tabla N°64: Resultados Coeficiente de Correlación Friabilidad tabletetas de Acetaminofén 500 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (% de pérdida de peso)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A ₁	0.01	0.77	-0.005222	0.000278	0.098178
A ₂	0.02	0.36	0.000644	0.000044	0.009344
A ₃	0.05	0.24	-0.005056	0.000544	0.046944
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=1.37$	$\Sigma=-0.009633$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=0.154467$
--	$\bar{X}=0.02666667$	$\bar{Y}=0.45666667$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{-0.009633}{\sqrt{0.000867 * 0.154467}} = -0.83$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (-0.83)^2 \times 100 = 68.89\%$$

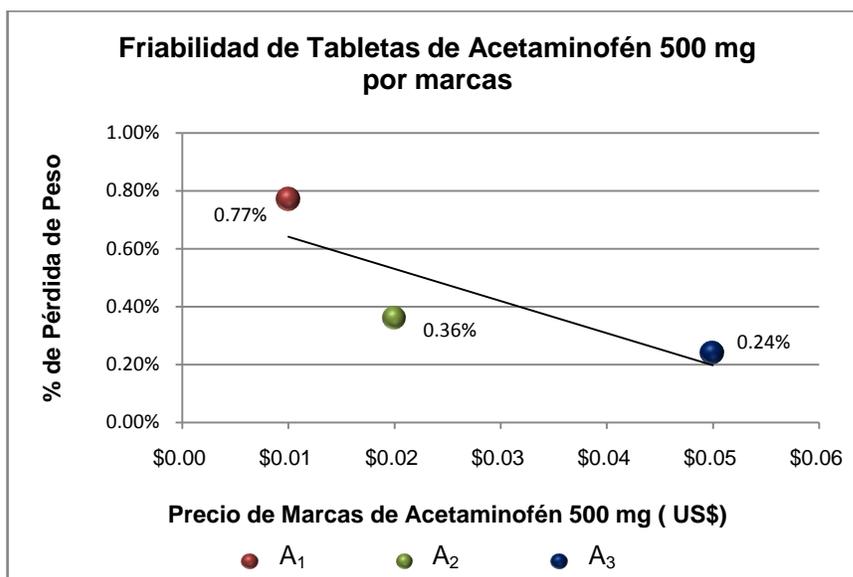


Figura N°9. Gráfico de correlación Friabilidad-precio, tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Friabilidad se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a -1, para confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el Porcentaje de Pérdida de peso de las tabletas debería disminuir.

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de -0.83, se puede decir que existe una correlación negativa fuerte entre Friabilidad-Precio, lo cual implica que al aumentar el precio de las tabletas disminuye la Friabilidad (Ver Figura N°9). El Coeficiente de Determinación indica que el 68.89% de las

marcas de Acetaminofén 500 mg analizadas varían con respecto al precio de las mismas.

Por lo tanto según estos resultados existe una correlación moderadamente significativa entre Friabilidad y precio, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio alto es un indicativo de mayor calidad.

e. Coeficiente de Correlación Apariencia

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Apariencia:

Tabla N°65: Resultados Coeficiente de Correlación Apariencia tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A ₁	0.01	14	0.055556	0.000278	11.111111
A ₂	0.02	18	-0.004444	0.000044	0.444444
A ₃	0.05	20	0.062222	0.000544	7.111111
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=52$	$\Sigma=0.113333$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=18.666667$
--	$\bar{X}=0.02666667$	$\bar{Y}=17.3333333$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.113333}{\sqrt{0.000867 * 18.666667}} = 0.89$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (0.89)^2 \times 100 = 79.21\%$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Apariencia se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1, para confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Apariencia debería aumentar.

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de 0.89, se puede decir que existe una correlación positiva fuerte entre el número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Apariencia-Precio, lo cual implica que al aumentar el precio también aumenta el número de tabletas que cumplen con la especificación de Apariencia (Ver Figura N°10). El del Coeficiente de Determinación indica que el 79.21% de las marcas de Acetaminofén 500 mg analizadas varían con respecto al precio de las mismas. Por lo tanto según estos resultados existe una correlación moderadamente significativa entre Apariencia y precio, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio alto es un indicativo de mayor calidad.

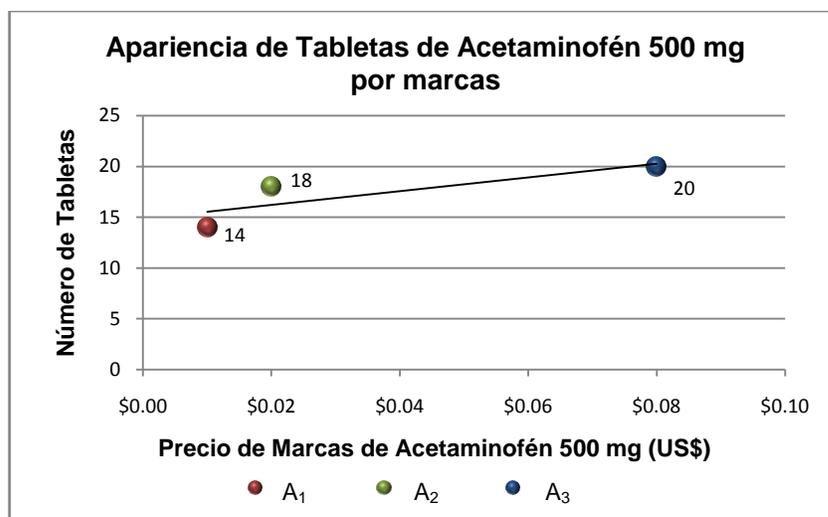


Figura N°10. Gráfico de correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Apariencia-precio.

f. Coeficiente de Correlación Color

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Color:

Tabla N°66: Resultados Coeficiente de Correlación Color tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A ₁	0.01	20	0.000000	0.000278	0.000000
A ₂	0.02	20	0.000000	0.000044	0.000000
A ₃	0.05	20	0.000000	0.000544	0.000000
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=60$	$\Sigma=0.000000$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=0.000000$
--	$\bar{X}=0.02666667$	$\bar{Y}=20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.000000}{\sqrt{0.000867 * 0.000000}} = \text{Indefinido}$$

El Coeficiente de Determinación ($r^2 \times 100$), también es indefinido.

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variables Color-Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{3} = 0, \quad \text{No Existe dependencia entre las variables}$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Color se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1, para confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Color debería aumentar.

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue Indefinido, y que la covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que las variables número de tabletas que cumplen con la especificación de Color-Precio son independientes; como se puede verificar en la Figura N°11 la variable Color es constante al aumentar el Precio, por lo cual No Existe Correlación para este

parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio el número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Color no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

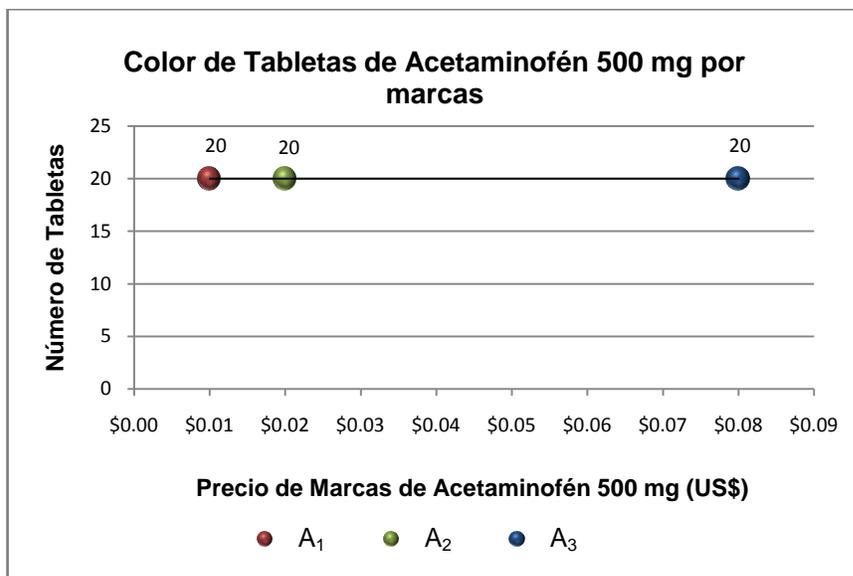


Figura N°11. Gráfico de correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Color-precio.

g. Coeficiente de Correlación Forma

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Forma:

Tabla N°67: Resultados Coeficiente de Correlación Forma tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A ₁	0.01	20	0.000000	0.000278	0.000000
A ₂	0.02	20	0.000000	0.000044	0.000000
A ₃	0.05	20	0.000000	0.000544	0.000000
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=60$	$\Sigma=0.000000$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=0.000000$
--	$\bar{X} = 0.02666667$	$\bar{Y} = 20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.000000}{\sqrt{0.000867 * 0.000000}} = \text{Indefinido}$$

El Coeficiente de Determinación ($r^2 \times 100$), también es indefinido.

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variable Forma-Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{3} = 0, \quad \text{No Existe dependencia entre las variables}$$

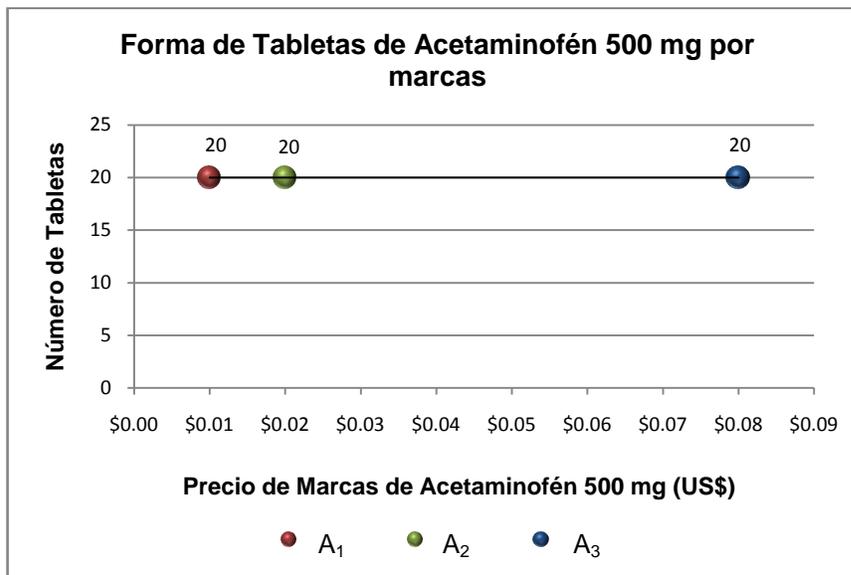


Figura N°12. Gráfico de correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Forma-precio.

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Forma se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a, para confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Forma debería aumentar.

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue Indefinido, y que la covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que las variables número de tabletas que cumplen con la especificación de Forma-Precio son independientes; como se puede verificar en la Figura N°12 la variable Forma es constante al aumentar el precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio el número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Forma no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

h. Coeficiente de Correlación Dimensiones

Diámetro:

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Diámetro:

Tabla N°68: Resultados Coeficiente de Correlación de Diámetro, tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A ₁	0.01	20	0.000000	0.000278	0.000000
A ₂	0.02	20	0.000000	0.000044	0.000000
A ₃	0.05	20	0.000000	0.000544	0.000000
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=60$	$\Sigma=0.000000$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=0.000000$
--	$\bar{X}=0.02666667$	$\bar{Y}=20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.000000}{\sqrt{0.000867 * 0.000000}} = \text{Indefinido}$$

El Coeficiente de Determinación ($r^2 \times 100$), también es indefinido.

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variable Diámetro-Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{3} = 0, \quad \text{No Existe dependencia entre las variables}$$

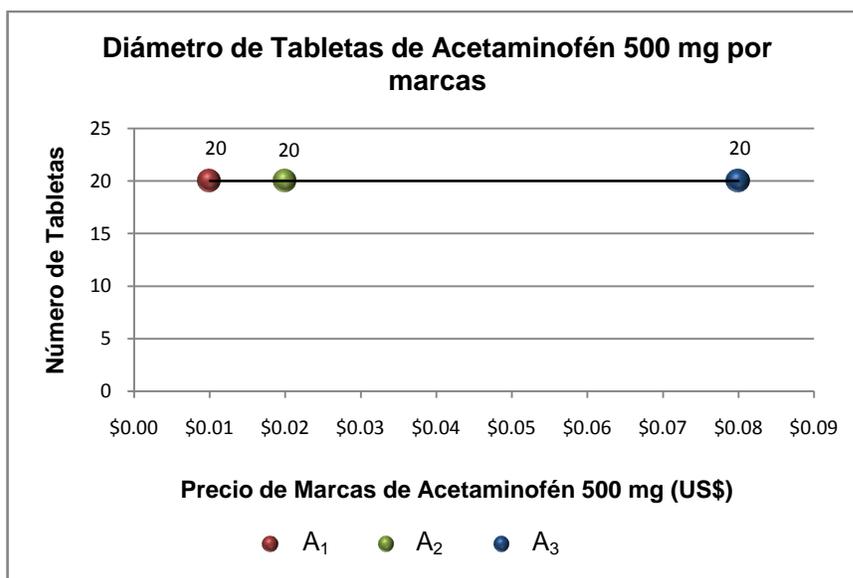


Figura N°13. Gráfico de correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Diámetro-precio.

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Diámetro se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1, para confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Diámetro debería aumentar.

Dado que el Coeficiente de Determinación obtenido fue Indefinido, y que la covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que las variables número de tabletas que cumplen con la especificación de Diámetro-Precio son independientes; como se puede verificar en la Figura N°13 la variable Diámetro

es constante al aumentar el precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio el número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Diámetro no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

Espesor:

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Espesor:

Tabla N°69: Resultados Coeficiente de Correlación Espesor tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A ₁	0.01	20	0.000000	0.000278	0.000000
A ₂	0.02	20	0.000000	0.000044	0.000000
A ₃	0.05	20	0.000000	0.000544	0.000000
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=60$	$\Sigma=0.000000$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=0.000000$
--	$\bar{X}=0.02666667$	$\bar{Y}=20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.000000}{\sqrt{0.000867 * 0.000000}} = \text{Indefinido}$$

El Coeficiente de Determinación ($r^2 \times 100$), también es indefinido.

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variable Diámetro-Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{3} = 0, \quad \text{No Existe dependencia entre las variables}$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Espesor se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1, para confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Espesor debería aumentar.

Dado que el Coeficiente de Determinación obtenido fue Indefinido, y que la covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que las variables número de tabletas que cumplen con la especificación de Espesor-Precio son independientes; como se puede verificar en la Figura N°14 la variable Espesor es constante al aumentar el precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio el número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Espesor no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

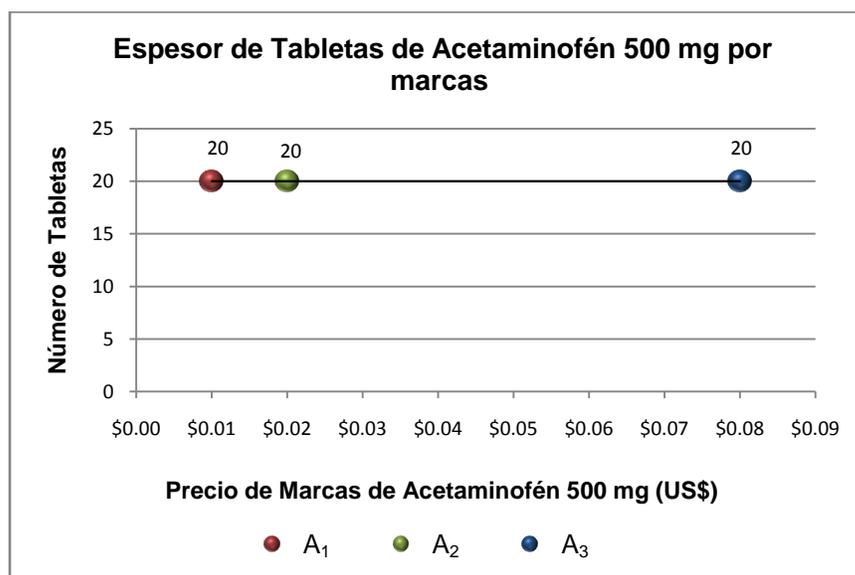


Figura N°14. Gráfico de correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Espesor-precio.

i. Coeficiente de Correlación Dureza

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Dureza:

Tabla N°70: Resultados Coeficiente de Correlación Dureza tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
A ₁	0.01	20	0.000000	0.000278	0.000000
A ₂	0.02	20	0.000000	0.000044	0.000000
A ₃	0.05	20	0.000000	0.000544	0.000000
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=60$	$\Sigma=0.000000$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=0.000000$
--	$\bar{X}=0.02666667$	$\bar{Y}=20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.000000}{\sqrt{0.000867 * 0.000000}} = \text{Indefinido}$$

El Coeficiente de Determinación ($r^2 \times 100$), también es indefinido.

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variable Diámetro-Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{3} = 0, \quad \text{No Existe depencia entre las variables}$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Dureza se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1, para confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Dureza debería aumentar.

Dado que el Coeficiente de Determinación obtenido fue Indefinido, y que la covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que las variables número de tabletas que cumplen con la especificación de Dureza-Precio son independientes; como se puede verificar en la Figura N°15 la variable Dureza es constante al aumentar el precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio el número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Dureza no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

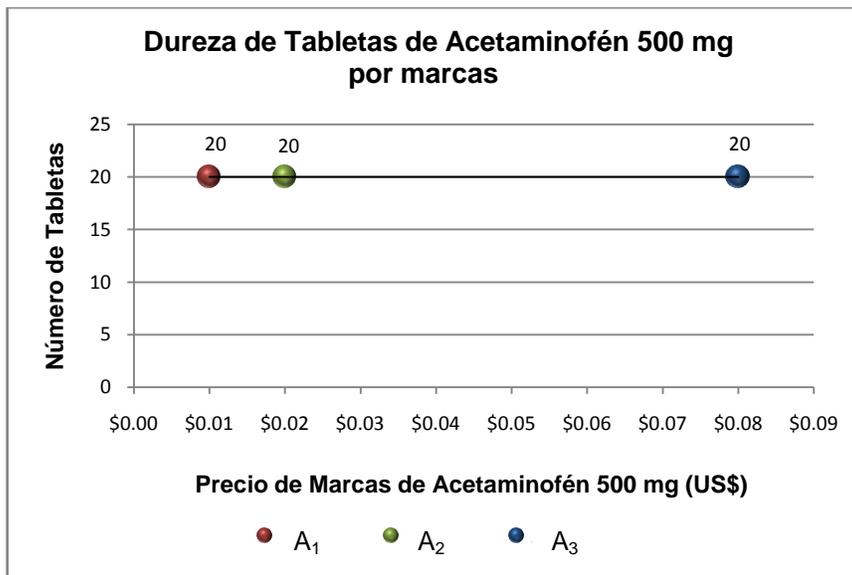


Figura N°15. Gráfico de Correlación número de tabletas de Acetaminofén 500 mg que cumplen con la especificación de Dureza-precio.

Tabla N°71: Resumen de Análisis estadístico de Correlación Calidad fisicoquímica-Precio de tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Tabletas de Acetaminofén 500 mg					
Coeficientes y Covarianza	Coeficiente de Correlación de Pearson	Coeficiente de correlación esperado	Coeficiente de Determinación	Coeficiente de Determinación esperado	Covarianza
Parámetros fisicoquímicos					
Disolución	-0.43	1	18.49%	100%	-----
Uniformidad de Unidades de Dosificación	0.99	-1	98.01%	100%	-----
Valoración	0.74	1	54.76%	100%	-----
Friabilidad	-0.83	-1	68.89%	100%	-----
Apariencia	0.89	1	79.21%	100%	-----
Color	Indefinido	1	Indefinido	100%	0
Forma	Indefinido	1	Indefinido	100%	0
Diámetro	Indefinido	1	Indefinido	100%	0
Espesor	Indefinido	1	Indefinido	100%	0
Dureza	Indefinido	1	Indefinido	100%	0

5.4.2. Análisis Estadístico de Resultados para Tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

A continuación, se presentan los cálculos del Coeficiente de Correlación para cada uno de los parámetros de calidad analizados a las tabletas de Ibuprofeno 600 mg y su correspondiente interpretación. Se realizan los cálculos de covarianza en los casos que sean necesarios.

a. Coeficiente de Correlación Disolución

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” los porcentajes de Ibuprofeno disuelto:

Tabla N°72: Resultados Coeficiente de Correlación Disolución tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (% Disuelto)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
I ₁	0.04	91.56	-0.107467	0.010678	1.081600
I ₂	0.05	95.83	-0.495600	0.008711	28.196100
I ₃	0.34	84.17	-1.248833	0.038678	40.322500
--	$\Sigma=0.43$	$\Sigma=271.56$	$\Sigma= - 1.851900$	$\Sigma=0.058067$	$\Sigma=69.600200$
--	$\bar{X}=0.14$	$\bar{Y}=90.52$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{-1.851900}{\sqrt{0.058067 * 69.600200}} = -0.92$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (-0.92)^2 \times 100 = 84.64\%$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para disolución se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 para confirmar dicha

hipótesis (es decir que al aumentar el precio el Porcentaje de Ibuprofeno disuelto de las tabletas debería de aumentar).

Sin embargo, dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de -0.92 , se puede decir que existe una correlación negativa fuerte entre el porcentaje de Ibuprofeno disuelto-Precio, lo cual implica que al aumentar el precio de las tabletas disminuye el Porcentaje disuelto de las mismas (Ver Figura N°16). El Coeficiente de determinación indica que el 84.64% de las marcas de tabletas de Ibuprofeno 600 mg analizadas varía con respecto al precio de las mismas.

Por lo tanto según estos resultados existe una correlación significativa entre Disolución y precio, pero inversa a lo esperado (ya que al aumentar el precio disminuye el %de Ibuprofeno disuelto) lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

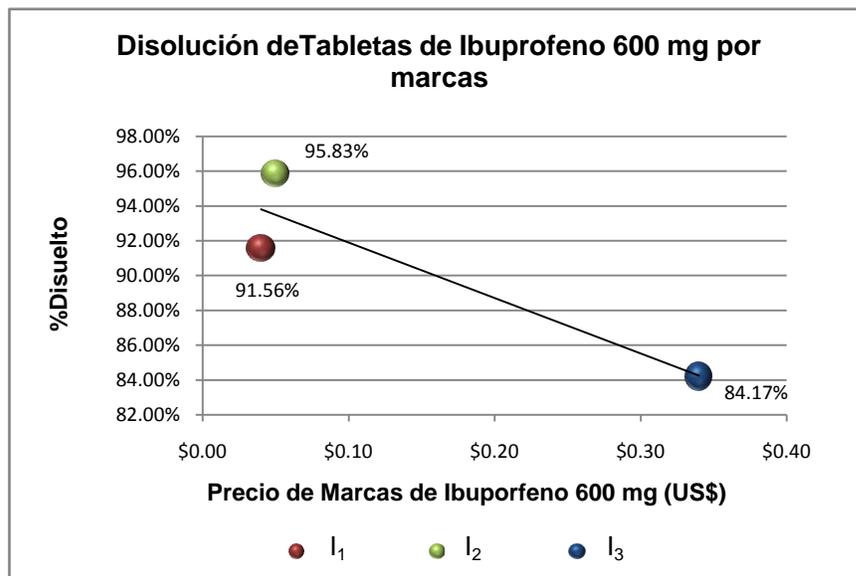


Figura N°16. Gráfico de correlación Disolución-precio, de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

b. Coeficiente de Correlación Uniformidad de Unidades de Dosificación

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” los Valores de Aceptación respectivos de cada marca:

Tabla N°73: Resultados Coeficiente de Correlación Uniformidad de Unidades de Dosificación tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (AV)	(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})	(X - \bar{X}) ²	(Y - \bar{Y}) ²
I ₁	0.04	7.78	0.219067	0.010678	4.494400
I ₂	0.05	13.58	-0.343467	0.008711	13.542400
I ₃	0.34	8.34	-0.306800	0.038678	2.433600
--	$\Sigma=0.43$	$\Sigma=29.70$	$\Sigma=-0.431200$	$\Sigma=0.058067$	$\Sigma=20.470400$
--	$\bar{X}=0.14$	$\bar{Y}=9.90$	--	--	--

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{-0.431200}{\sqrt{0.058067 * 20.470400}} = -0.40$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (-0.40)^2 \times 100 = 16.00\%$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Uniformidad de Unidades de Dosificación se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a -1 para confirmar dicha hipótesis (es decir que al aumentar el precio el Valor de Aceptación AV debería disminuir).

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de -0.40, se puede decir que existe una correlación negativa débil entre Valor de Aceptación-Precio, lo cual implica que al aumentar el precio de las tabletas también disminuye débilmente el Valor de Aceptación (Ver Figura N°17). El Coeficiente de Determinación indica que solo el 16.00% de las marcas de Ibuprofeno 600 mg analizadas varían con respecto al precio de las mismas (no es una correlación significativa).

Por lo tanto según estos resultados existe una correlación entre Uniformidad de Unidades de Dosificación y precio pero no de carácter significativo, lo que indica que en cuanto a este parámetro el precio no es un indicativo de la calidad fisicoquímica.

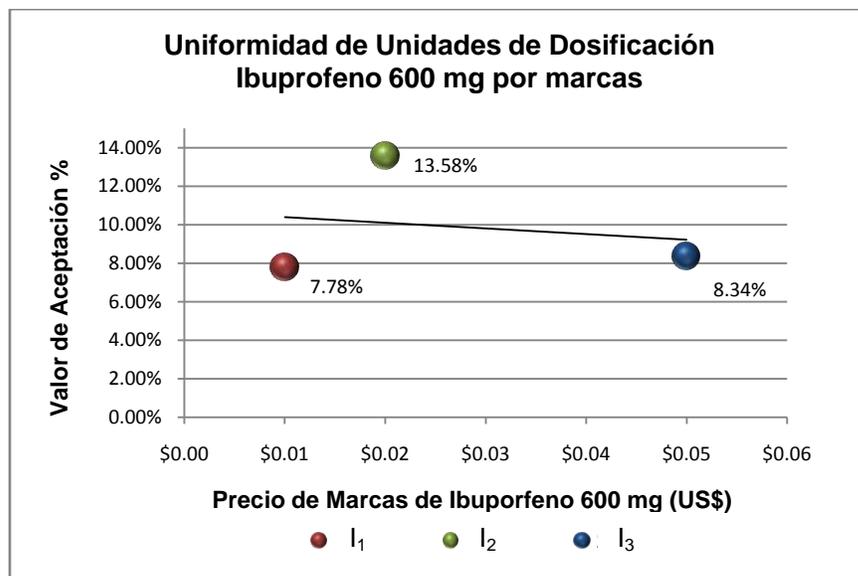


Figura N°17. Gráfico de correlación Valor de aceptación-precio, Uniformidad de Unidades de dosificación tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

c. Coeficiente de Correlación Valoración

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” los Porcentajes de Ibuprofeno sobre lo rotulado:

Tabla N°74: Resultados Coeficiente de Correlación Valoración tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (% Sobre lo Rotulado)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
l ₁	0.04	94.22	-0.330322	0.010678	10.218678
l ₂	0.05	87.31	0.346578	0.008711	13.788844
l ₃	0.34	91.54	0.101611	0.038678	0.266944
--	$\Sigma=0.43$	$\Sigma=273.07$	$\Sigma=0.117867$	$\Sigma=0.058067$	$\Sigma=24.274467$
--	$\bar{X}=0.143333333$	$\bar{Y}=91.0233333$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.117867}{\sqrt{0.058067 * 24.274467}} = 0.10$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (0.10)^2 \times 100 = 1.00\%$$

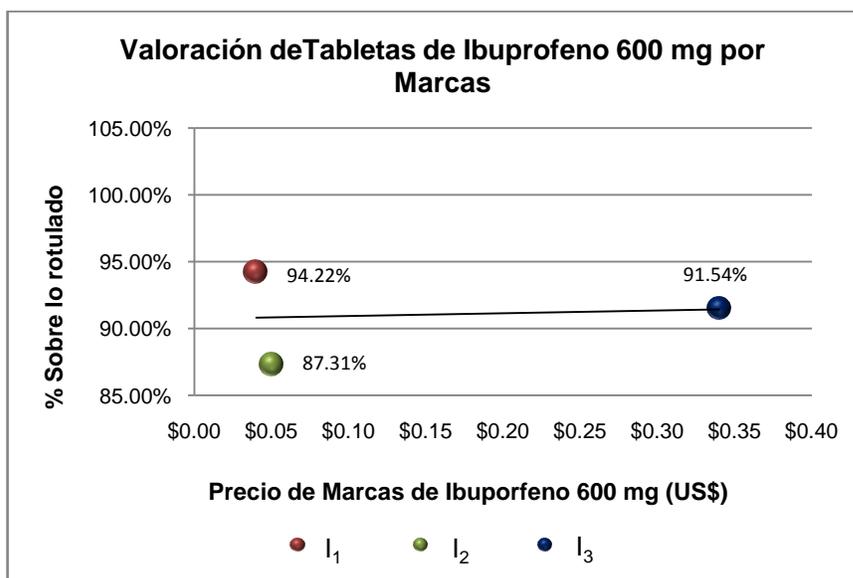


Figura N°18. Gráfico de Correlación Porcentaje sobre lo Rotulado-precio, Valoración de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Interpretación del Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Valoración se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 para confirmar dicha hipótesis (es decir que al aumentar el precio el Porcentaje sobre lo rotulado de Ibuprofeno de las tabletas debería de aumentar pero siempre dentro del rango de 90.0–110.0%).

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido para la Valoración de tabletas de Ibuprofeno 600 mg fue de 0.10, se puede concluir que existe una correlación positiva débil entre Porcentaje de Ibuprofeno sobre lo Rotulado-Precio, lo cual

implica que al aumentar el precio de las tabletas también aumenta muy débilmente el Porcentaje sobre lo rotulado (Ver Figura N°18). El Coeficiente de Determinación indica que solo el 1.00% de las marcas de Ibuprofeno 600 mg analizadas varían con respecto al precio de las mismas (no es una correlación significativa).

Por lo tanto según estos resultados existe una correlación entre Valoración y precio, pero no de carácter significativo, lo que indica que en cuanto a este parámetro el precio no es un indicativo de la calidad fisicoquímica.

d. Coeficiente de Correlación Friabilidad

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” los Porcentajes de pérdida de peso de cada marca:

Tabla N°75: Resultados Coeficiente de Correlación Friabilidad tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (% de pérdida de peso)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
I ₁	0.01	0.31	-0.002278	0.000278	0.018678
I ₂	0.02	0.02	0.001022	0.000044	0.023511
I ₃	0.05	0.19	0.000389	0.000544	0.000278
--	$\Sigma=0.08$	$\Sigma=0.52$	$\Sigma=-0.000867$	$\Sigma=0.000867$	$\Sigma=0.042467$
--	$\bar{X}=0.02666667$	$\bar{Y}=0.17333333$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{-0.000867}{\sqrt{0.000867 * 0.042467}} = -0.14$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (-0.14)^2 \times 100 = 1.96\%$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Friabilidad se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a -1 para confirmar dicha

hipótesis (es decir que al aumentar el precio, el Porcentaje de Pérdida de peso de las tabletas debería disminuir).

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido para la Friabilidad de tabletas de Ibuprofeno 600 mg fue de -0.14, se puede decir que existe una correlación negativa débil entre Friabilidad-Precio (muy próxima a cero=correlación nula), lo cual implica que al aumentar el precio de las tabletas disminuye muy débilmente el porcentaje de pérdida de peso de las mismas (Ver Figura N°19). El Coeficiente de Determinación indica que solo el 1.96% de las marcas de Ibuprofeno 600 mg varían con respecto al precio de las mismas (no es una correlación significativa).

Por lo tanto según estos resultados existe una correlación entre Uniformidad de unidades de dosificación y precio, pero no es de carácter significativo, lo que indica que en cuanto a este parámetro el precio no es un indicativo de calidad fisicoquímica.

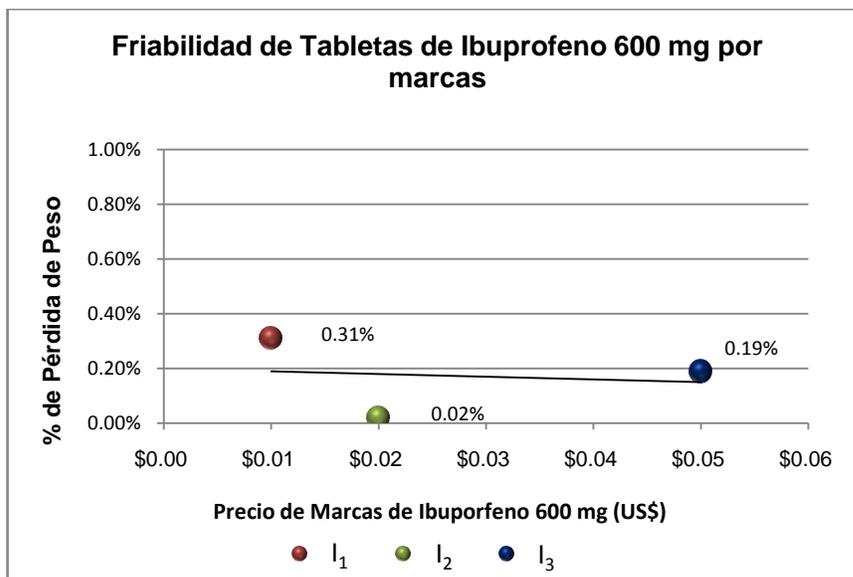


Figura N°19. Gráfico de correlación Friabilidad-precio, tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

e. Coeficiente de Correlación Apariencia

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Apariencia:

Tabla N°76: Resultados Coeficiente de Correlación Apariencia tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
I ₁	0.04	12	-0.103333	0.010678	1.000000
I ₂	0.05	1	0.933333	0.008711	100.000000
I ₃	0.34	20	1.770000	0.038678	81.000000
--	$\Sigma=0.43$	$\Sigma=33$	$\Sigma=2.600000$	$\Sigma=0.058067$	$\Sigma=182.000000$
--	$\bar{X}=0.14333333$	$\bar{Y}=11$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{2.600000}{\sqrt{0.058067 * 182.000000}} = 0.80$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (0.80)^2 \times 100 = 64.00\%$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Apariencia se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 para confirmar dicha hipótesis (es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Apariencia debería aumentar).

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de 0.80, se puede concluir que existe una correlación positiva fuerte entre el número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Apariencia-precio, lo cual implica que al aumentar el precio también aumenta el número de tabletas que cumplen con la especificación de Apariencia (Ver Figura N°20). El Coeficiente de Determinación indica que el 64.00% de las marcas de Ibuprofeno

600 mg varían con respecto al precio de las mismas. Por lo tanto según estos resultados existe una correlación moderadamente significativa entre Apariencia y precio, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio alto es un indicativo de mayor calidad fisicoquímica.

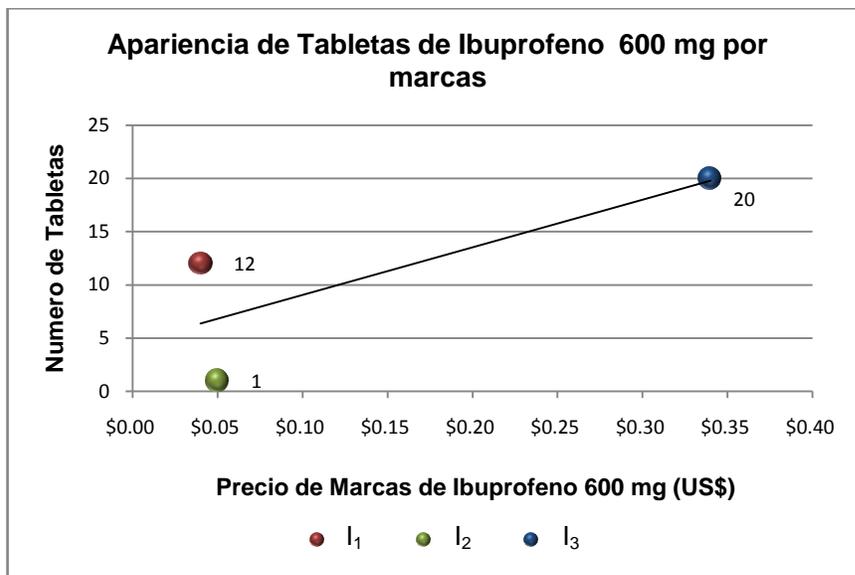


Figura N°20. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Apariencia-precio.

f. Coeficiente de Correlación Color

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Color:

Tabla N°77: Resultados Coeficiente de Correlación Color tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
l ₁	0.04	13	0.447778	0.010678	18.777778
l ₂	0.05	19	-0.155556	0.008711	2.777778
l ₃	0.34	20	0.524444	0.038678	7.111111
--	$\Sigma=0.43$	$\Sigma=52$	$\Sigma=0.816667$	$\Sigma=0.058067$	$\Sigma=28.666667$
--	$\bar{X}=0.14333333$	$\bar{Y}=17.33333333$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.816667}{\sqrt{0.058067 * 28.666667}} = 0.63$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (0.63)^2 \times 100 = 39.69\%$$

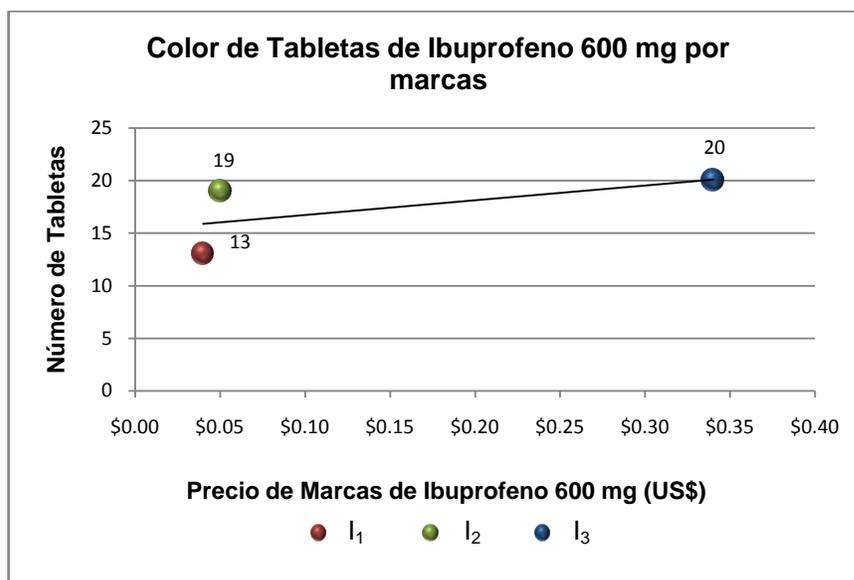


Figura N°21. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Color-precio.

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Color se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 para confirmar dicha hipótesis (es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Color debería aumentar).

Dado que el Coeficiente de Correlación fue de 0.63, se puede decir que existe una correlación positiva moderada entre el número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Color-precio, lo cual implica que al aumentar el precio también aumenta moderadamente el número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Color (Ver

Figura N°21). El coeficiente de determinación indica que el 39.69% de las marcas de Ibuprofeno 600 mg varían con respecto al precio de las mismas.

Por lo tanto según estos resultados existe una correlación débil entre Color y precio, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad fisicoquímica.

g. Coeficiente de Correlación Forma

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Forma:

Tabla N°78: Resultados Coeficiente de Correlación Forma tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
I ₁	0.04	20	0.000000	0.010678	0.000000
I ₂	0.05	20	0.000000	0.008711	0.000000
I ₃	0.34	20	0.000000	0.038678	0.000000
--	$\Sigma=0.43$	$\Sigma=60$	$\Sigma=0.000000$	$\Sigma=0.058067$	$\Sigma=0.000000$
--	$\bar{X}=0.14333333$	$\bar{Y}=20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.000000}{\sqrt{0.058067 * 0.000000}} = \text{Indefinido}$$

El Coeficiente de Determinación ($r^2 \times 100$), también es indefinido.

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variable Diámetro-Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{3} = 0, \quad \text{No Existe dependencia entre las variables}$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Forma se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 para confirmar dicha hipótesis (es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Forma debería aumentar).

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue Indefinido, y que la covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que las variables número de tabletas que cumplen con la especificación de Forma-Precio son independientes; como se puede verificar en la Figura N°22 la variable Forma es constante al aumentar el precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio el número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Forma no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

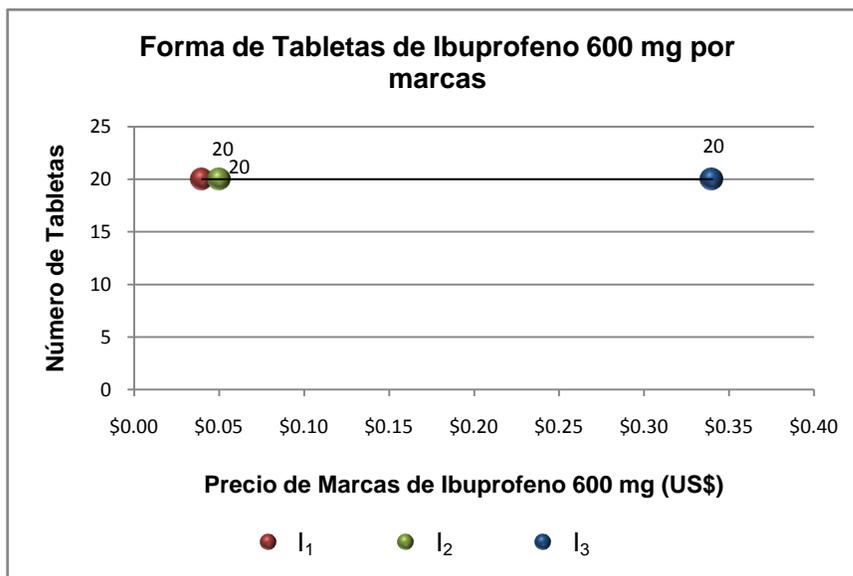


Figura N°22. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Forma-precio.

h. Coeficiente de Correlación Dimensiones

Ancho:

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Ancho:

Tabla N°79: Resultados Coeficiente de Correlación Ancho tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
I ₁	0.04	20	0.000000	0.010678	0.000000
I ₂	0.05	20	0.000000	0.008711	0.000000
I ₃	0.34	20	0.000000	0.038678	0.000000
--	$\Sigma=0.43$	$\Sigma=60$	$\Sigma=0.000000$	$\Sigma=0.058067$	$\Sigma=0.000000$
--	$\bar{X}=0.14333333$	$\bar{Y}=20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.000000}{\sqrt{0.058067 * 0.000000}} = \text{Indefinido}$$

El Coeficiente de Determinación ($r^2 \times 100$), también es indefinido.

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variable Ancho-Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{3} = 0, \quad \text{No Existe dependencia entre las variables}$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Ancho se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 para confirmar dicha

hipótesis (es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Ancho debería aumentar).

Dado que el Coeficiente de Determinación obtenido fue Indefinido, y que la covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que las variables número de tabletas que cumplen con la especificación de Ancho-Precio son independientes; como se puede verificar en la Figura N°23 la variable Ancho es constante al aumentar el precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio el número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Ancho no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

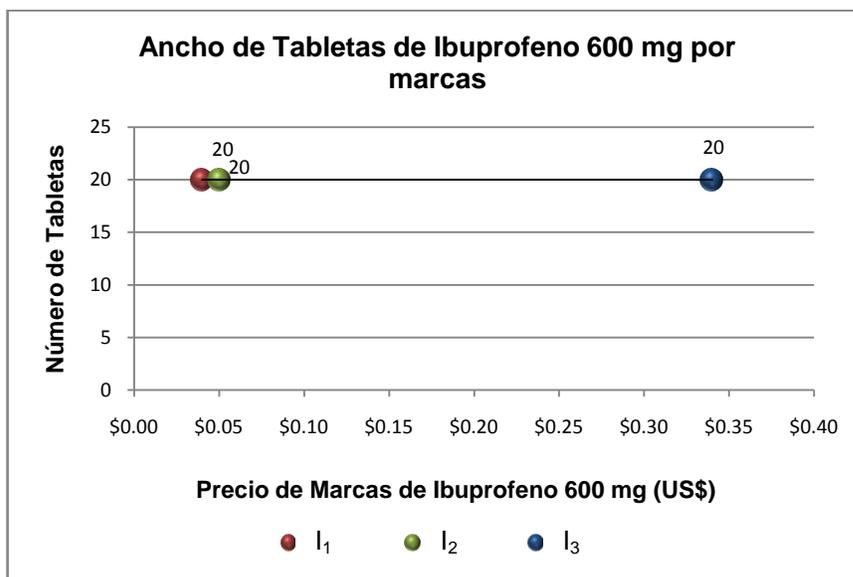


Figura N°23. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Ancho-precio.

Largo:

En este caso se toma “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Largo:

Tabla N°80: Resultados Coeficiente de Correlación Largo tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
I ₁	0.04	20	0.000000	0.010678	0.000000
I ₂	0.05	20	0.000000	0.008711	0.000000
I ₃	0.34	20	0.000000	0.038678	0.000000
--	$\Sigma=0.43$	$\Sigma=60$	$\Sigma=0.000000$	$\Sigma=0.058067$	$\Sigma=0.000000$
--	$\bar{X}=0.14333333$	$\bar{Y}=20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula:

$$r = \frac{0.000000}{\sqrt{0.058067 * 0.000000}} = \text{Indefinido}$$

El Coeficiente de Determinación ($r^2 \times 100$), también es indefinido.

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variable Largo-Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{3} = 0, \quad \text{No Existe dependencia entre las variables}$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Largo se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 para confirmar dicha hipótesis (es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Largo debería aumentar).

Dado que el Coeficiente de Determinación obtenido fue Indefinido, y que la covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que las variables número de tabletas que cumplen con la especificación de Largo-Precio son independientes; como se puede verificar en la Figura N°24 la variable Largo es constante al aumentar el precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio el número

de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Largo no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

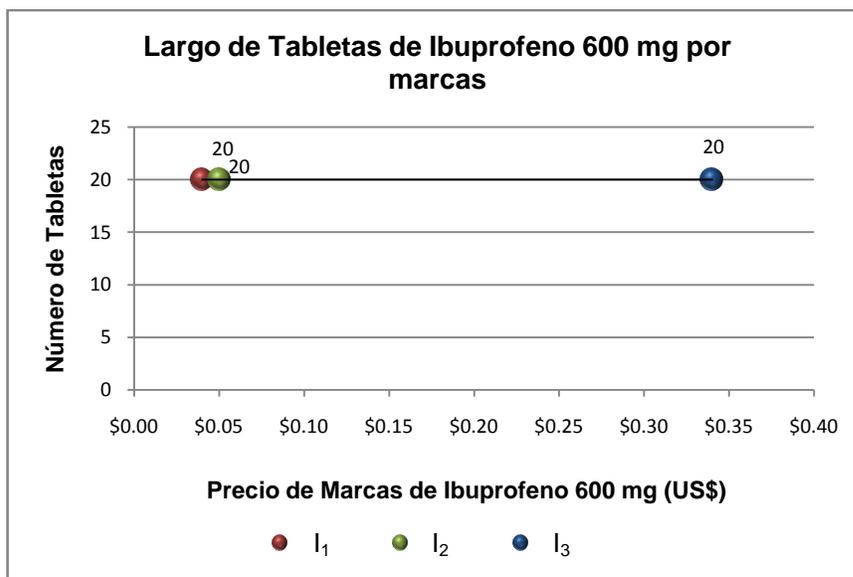


Figura N°24. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Largo–precio.

Espeor:

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Espeor:

Tabla N°81: Resultados Coeficiente de Correlación Espeor tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
I ₁	0.04	20	0.000000	0.010678	0.000000
I ₂	0.05	20	0.000000	0.008711	0.000000
I ₃	0.34	20	0.000000	0.038678	0.000000
--	$\Sigma=0.43$	$\Sigma=60$	$\Sigma=0.000000$	$\Sigma=0.058067$	$\Sigma=0.000000$
--	$\bar{X}=0.14333333$	$\bar{Y}=20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0.000000}{\sqrt{0.058067 * 0.000000}} = \text{Indefinido}$$

El Coeficiente de Determinación ($r^2 \times 100$), también es indefinido.

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variable Diámetro-Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{3} = 0, \quad \text{No Existe dependencia entre las variables}$$

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Espesor se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 para confirmar dicha hipótesis (es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Espesor debería aumentar).

Dado que el Coeficiente de Determinación obtenido fue Indefinido, y que la covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que las variables número de tabletas que cumplen con la especificación de Espesor-Precio son independientes; como se puede verificar en la Figura N°25 la variable Espesor es constante al aumentar el precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio el número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Espesor no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

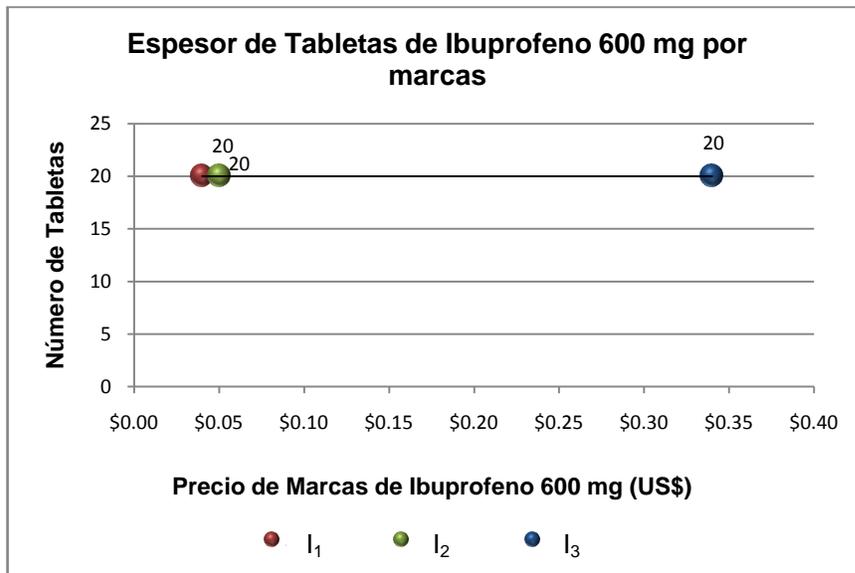


Figura N°25. Gráfico de correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Espesor-precio.

i. Coeficiente de Correlación Dureza

En este caso se toma en el eje de las “x” el Precio de las tabletas y en el eje de las “y” el número de tabletas que cumplen la especificación de Dureza:

Tabla N°82: Resultados Coeficiente de Correlación Dureza tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Marca	X (Precio \$US)	Y (Número de tabletas que cumplen)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
I ₁	0.04	20	0.000000	0.010678	0.000000
I ₂	0.05	20	0.000000	0.008711	0.000000
I ₃	0.34	20	0.000000	0.038678	0.000000
--	$\Sigma=0.43$	$\Sigma=60$	$\Sigma=0.000000$	$\Sigma=0.058067$	$\Sigma=0.000000$
--	$\bar{X} = 0.14333333$	$\bar{Y} = 20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de correlación:

$$r = \frac{0.000000}{\sqrt{0.058067 * 0.000000}} = \text{Indefinido}$$

El Coeficiente de Determinación ($r^2 \times 100$), también es indefinido.

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variable Diámetro-Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{3} = 0, \quad \text{No Existe dependencia entre las variables}$$

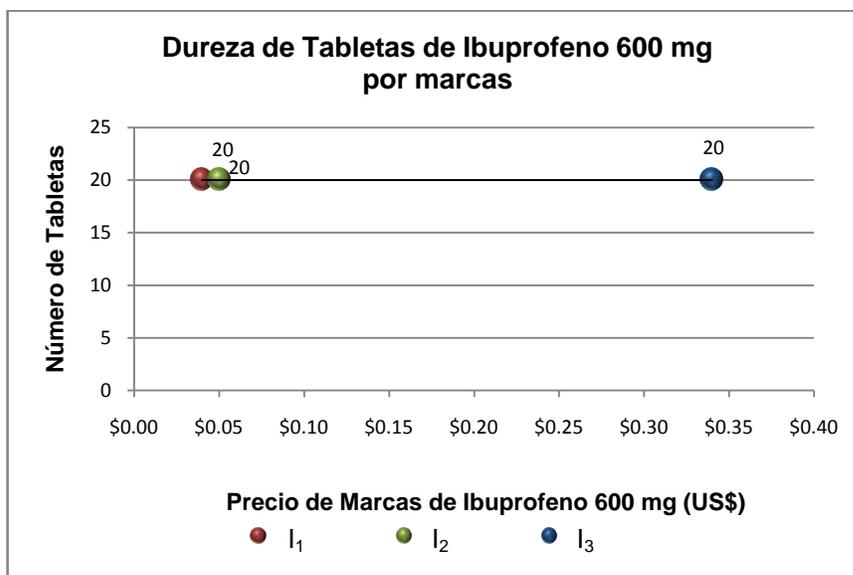


Figura N°26. Gráfico de Correlación número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Dureza-Precio.

Interpretación de Coeficiente de Correlación:

Según la hipótesis planteada, que al aumentar el precio mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para Dureza se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 para confirmar dicha hipótesis (es decir que al aumentar el precio, el número de tabletas que cumplen con la especificación de Dureza debería aumentar).

Dado que el Coeficiente de Determinación obtenido fue Indefinido, y que la covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que las variables número de tabletas que cumplen con la especificación de Dureza-Precio son

independientes; como se puede verificar en la Figura N°26 la variable Dureza es constante al aumentar el precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio el número de tabletas de Ibuprofeno 600 mg que cumplen con la especificación de Dureza no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

Tabla N°83: Resumen de Análisis estadístico de Correlación Calidad fisicoquímica-Precio de tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Tabletas de Ibuprofeno 600 mg					
Coeficientes y Covarianza	Coeficiente de Correlación de Pearson	Coeficiente de correlación esperado	Coeficiente de Determinación	Coeficiente de Determinación esperado	Covarianza
Parámetros de Calidad Fisicoquímica					
Disolución	-0.92	1	84.64%	100%	-----
Uniformidad de Unidades de Dosificación	-0.40	-1	16.00%	100%	-----
Valoración	0.10	1	1.00%	100%	-----
Friabilidad	-0.14	-1	1.96%	100%	-----
Apariencia	0.80	1	64.00%	100%	-----
Color	0.63	1	39.69%	100%	-----
Forma	Indefinido	1	Indefinido	100%	0
Ancho	Indefinido	1	Indefinido	100%	0
Largo	Indefinido	1	Indefinido	100%	0
Espesor	Indefinido	1	Indefinido	100%	0
Dureza	Indefinido	1	Indefinido	100%	

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. El sondeo realizado mediante la guía de observación a las farmacias del municipio de Sonsonate, refleja que existe una variación considerable de precios entre las marcas y las farmacias respecto a los dos analgésicos consultados.
2. Para conocer el número de muestras a considerar para la realización de los análisis de productos farmacéuticos humanos se aplica el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA (11.03.47:07) Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad. ICS 11.120.01 por ser una normativa centroamericana.
3. Las tres marcas de tabletas de Acetaminofén 500 mg analizadas cumplen solo con los parámetros evaluados de calidad farmacopéicos, Identificación, Disolución, Uniformidad de Unidades de Dosificación y Valoración.
4. La marca de Acetaminofén 500 mg de mayor precio (A_3) cumple con todas las especificaciones de calidad fisicoquímicas no farmacopéicas evaluadas. Sin embargo, la marca de precio menor (A_1) e intermedio (A_2) no cumplen las especificaciones de homogeneidad, ya que presentaron leves irregularidades en los bordes pero esta se considera como una prueba no determinante en el control de calidad fisicoquímico.
5. De las tres marcas de tabletas de Ibuprofeno 600 mg analizadas las marcas de menor precio (I_1) y de mayor precio (I_3) cumplen con los parámetros evaluados de calidad farmacopéicos: Identificación, Disolución, Uniformidad de Unidades de Dosificación y Valoración.

Mientras que la marca de precio intermedio (I_2) no cumple con el parámetro de valoración del principio activo.

6. La marca de precio bajo (I_1) y la de precio intermedio (I_2) de las tabletas de Ibuprofeno 600 mg analizadas no cumplen con las especificaciones de calidad fisicoquímica no farmacopéicas de brillantez, homogeneidad y color; el no cumplimiento de las especificaciones de color se debe a que se encontraron tabletas con puntos o manchas de coloraciones rosadas, beige y negras las que se consideran como defectos críticos de calidad y por lo tanto los lotes correspondientes a las marcas I_1 e I_2 deben ser rechazados.

7. De acuerdo a los resultados de la evaluación de la Calidad Fisicoquímica de las tabletas de Acetaminofén 500 mg y de las tabletas de Ibuprofeno 600 mg de las tres marcas analizadas, al realizar el análisis estadístico correspondiente, no se encontró que exista correlación entre la Calidad Fisicoquímica y el precio.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Que la Dirección Nacional de Medicamentos, institución responsable de hacer cumplir la Ley de Medicamentos, supervise la calidad de los medicamentos de laboratorios fabricantes y la Defensoría del Consumidor en conjunto con el Ministerio de Economía monitoree los precios declarados para droguerías y farmacias distribuidoras.
2. Aplicar normativas y metodologías internacionales oficiales para determinar tanto el número de muestras como las metodologías de los análisis de control de calidad que se utilicen en la investigación.
3. Que los entes nacionales responsables monitoreen la calidad de los medicamentos y que realicen un seguimiento en el caso de las tabletas de marcas I_1 e I_2 , en las que se encontraron manchas de colores rosadas, beige y negras, las cuales se consideran como defectos críticos de calidad, para poder deducir el origen de este problema. Realizar análisis de estas muestras por métodos más selectivos, como HPLC, para detectar si en realidad se trata de productos de degradación y realizar las pruebas de sustancias relacionadas según monografía.
4. Ampliar en futuras investigaciones la muestra en cuanto a mayor número de marcas y de lotes de estos medicamentos para poder confirmar la existencia o no de correlación entre la Calidad Fisicoquímica y el precio de las tabletas.
5. Realizar la validación del método de valoración por espectrofotometría Ultravioleta visible para las tabletas de Acetaminofén propuesto por la Farmacopea Británica 1980.

6. Realizar una comparación del método que propone la Farmacopea de los Estados Unidos edición 30 (o versión más reciente), para la valoración de Acetaminofén tabletas con el método propuesto por la Farmacopea Británica 1980, para verificar si estos métodos se pueden usar indistintamente.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Abarca Estrada GE, Mejía Urquilla PI. Recopilación de Pruebas físicas No Oficiales para el Control de Calidad de medicamentos. [Tesis para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia]. San Salvador, Universidad de El Salvador; 2004.
2. Arancibia A. Calidad Biofarmacéutica, Estudios in vitro e in vivo. Acta Farm. Bonaerense. 1991; 10 (2): 123-33.
3. Bonilla G. Estadística, Elementos de estadística descriptiva y probabilidad. El Salvador: UCA Editores, 1995 (Tercera edición).
4. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopeia 1980. Great Britain: Her Majesty's Stationery Office, 1980.
5. Castellano PM. Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. Argentina.[Fecha de acceso 4 de febrero de 2012] Disponible en: http://www.fbioyf.unr.edu.ar/rrii/variados/pdf2010sharapin/sharapin2010_castellano.pdf
6. Colegio de Químico Farmacéuticos y Bioquímicos de Chile. [Sede Web]. Chile. [Fecha de acceso 10 de febrero de 2012. Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos. Disponible en: <http://www.colegiofarmaceutico.cl/biodisponibilidad%20y%20bioequivalencia%20de%20medicamentos.html>
7. Colombo B.M. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Roma: Org.ital. Médico-Farmacéutica, 1976 (Primera edición).
8. CONACYT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología). Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la

calidad. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07. ICS 11.120.01, (11 de diciembre de 2007).

9. Espinoza, E A. Disponibilidad y Precio de medicamentos esenciales en El Salvador durante el segundo semestre de 2006. El Salvador: Observatorio de Políticas Públicas y Salud CENSALUD UES, OMS, HAI; 2007. Informe Final.
10. FDA (Administración de Drogas y Alimentos). ¿Que son las drogas genéricas y porqué son importantes para usted? Todo lo que necesita saber sobre las drogas genéricas [base de datos en internet]. Estados Unidos: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU; 2003, [Fecha de acceso 3 de febrero de 2012]. Disponible en:
<http://www.fda.gov/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismandDrugPreparedness/ucm134007.htm>
11. Flores CE. Buenas Prácticas de Manufactura (BMP). Revista Ingeniería Primero. 2010; 20: 122-141.
12. Gutiérrez Cillán J. La Relación Precio Calidad Percibida: Un Estudio Empirico.1991.
13. Gordón I. Gobierno acuerda pensión vitalicia. La Estrella. Miércoles 8 de febrero de 2012. . [Fecha de acceso 15 de julio de 2012]. Disponible en:
<http://www.laestrella.com.pa/online/impreso/2012/02/08/gobierno-acuerda-pension-vitalicia.asp>
14. Immel BK. A Brief History of the GMPs for Pharmaceuticals. Biopharm. 2000; 13 (8) 26-36, 61.

15. Juran JM, Gryna F, Bingham RS. Manual de Control de Calidad [en línea]. España: Editorial Reverte; 2005. [Fecha de acceso 4 de febrero de 2012]. Disponible en: <http://books.google.com.sv>.
16. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2009 (18ª Edición).
17. Massive Database of knowledge and technology EK790 M [Sede Web]. México. 2009 [Fecha de acceso 4 de febrero de 2012]. Diferencias entre un medicamento innovador o de patente, genérico intercambiable y similar. Disponible en:
<http://mymanuel.wordpress.com/2009/09/19/diferencias-entre-medicamento-innovador-o-de-patente-generico-intercambiable-y-similar/>
18. Moffat, AC, Osselton MD, Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material. London: Pharmaceutical Press, 2004 (3rd Edition).
19. Morales Vallejo P. Estadística Aplicada a las Ciencias Sociales. Madrid. 2007 [Fecha de acceso 26 de Julio de 2012] Disponible en:
<http://www.upcomillas.es/personal/peter/estadisticabasica/correlacion.pdf>
20. OMS (Organización Mundial de la Salud). Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Ginebra: OMS; 2010. Serie de informes Técnicos: 957.
21. OMS (Organización Mundial de la Salud). Medicamentos Esenciales, Lista Modelo de la OMS (Ginebra, Suiza). 2005. Disponible en:
http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/a95076_spa.pdf

22. OMS (Organización Mundial de la Salud). Selección de medicamentos esenciales- Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. (Ginebra, Suiza). OMS 2002; No. 04. Disponible en:
http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.2_spa.pdf
23. Rivera Sánchez AL, Nuñez Recinos DE. Estudio comparativo de perfil de disolución en tabletas de Digoxina de un producto de referencia contra genérico fabricado en El Salvador [Tesis para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia]. San Salvador, Universidad de El Salvador; 2006.
24. Sosa B. Sin Claridad en muertes de Hospital Psiquiátrico. La Prensa Gráfica. Viernes 29 de julio de 2011. [Fecha de acceso 15 de julio de 2012]. Disponible en:
<http://www.laprensagrafica.com/el-salvador/social/208226-sin-claridad-en-muertes-de-hospital-psiquiatrico.html>
25. Sweetman, SC. Martindale, The Complete Drug Reference. United Kingdom: Pharmaceutical Press, 2009 (Thirty sixth edition).
26. The United States Pharmacopeial Convention Inc. Farmacopea de los Estados Unidos de América 30ª Edición, Formulario Nacional 25ª Edición. Rockville MD, USA: 2007.
27. Uema S, Correa Salde V, Fontana D. Utilización del Nombre Genérico de los medicamentos: Prescripción- Dispensación. Argentina. 2003. [Fecha de acceso 10 de febrero de 2012] Disponible en:
<http://www.colfacor.org.ar/Genericos/manual%20para%20profesionales%202003.doc>

28. U.S. Food and Drug Administration. Generic Drugs: Questions and Answers [base de datos en internet]. United States of America: FDA. [actualizada 24 de agosto de 2011]. Disponible en:
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm>.

29. Vila A, Sedano M, López A. Correlación lineal y análisis de regresión. Barcelona: Universitat Oberta de Catalunya. [Fecha de acceso 25 de julio de 2012]. Disponible en:
<http://www.uoc.edu/in3/emath/docs/RegresionLineal.pdf>

30. World Health Organization. How to develop and implement a national drug policy. (Geneva, Switzerland). WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2001. Disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2283e/s2283e.pdf>

31. World Health Organization. Medicines, Quality Control [Base de datos en internet]. Geneva: World Health Organization; 2012, [acceso 4 de Febrero de 2012]. Disponible en:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/control/en/

32. www.ditutor.com/estadistica_2/correlacion_estadistica.html. [Fecha de consulta 15 de julio de 2012]. Correlación Estadística.

ANEXOS

ANEXO N°1
GUIA DE OBSERVACION DE SONDEO DE PRECIOS REALIZADO EN EL
MUNICIPIO DE SONSONATE

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS
ANALGESICOS COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE,
AÑO 2012

Identificación Farmacia: _____

Tabla N°84: Guía de observación para sondeo de precios.

¿Cuáles son las marcas de Acetaminofén e Ibuprofeno que comercializa?	Precio de las tabletas de Acetaminofén 500 mg (\$US)	Precio de las tabletas de Ibuprofeno 600 mg (\$US)

¿Cuál es el porcentaje de descuento que ofrecen en dichos productos?

¿Cuál es el costo de estos productos con descuento?

De las marcas comercializadas, ¿Cuales son las más vendidas de cada medicamento?

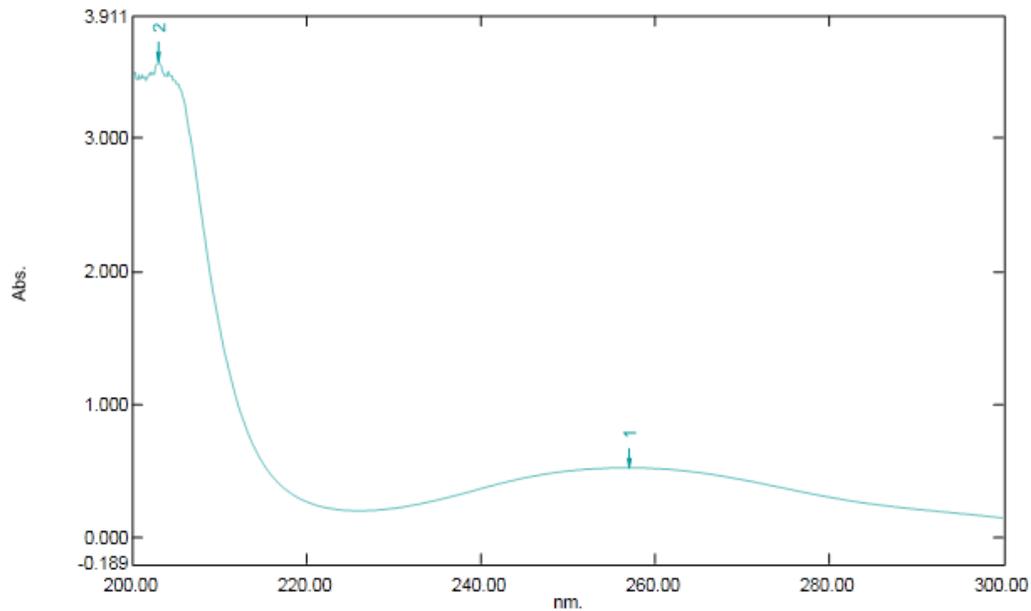
ANEXO N°2

**ESPECTROS DE ABSORCION ESTANDARES Y MUESTRAS PARA
IDENTIFICACION**

Spectrum Peak Pick Report

30/07/2012 03:07:38 p.m

Data Set: Estandar de Acetaminofen 7.5 microgramos mL (2) - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	📍	257.00	0.529	
2	📍	203.00	3.570	
3	📍	225.90	0.207	

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

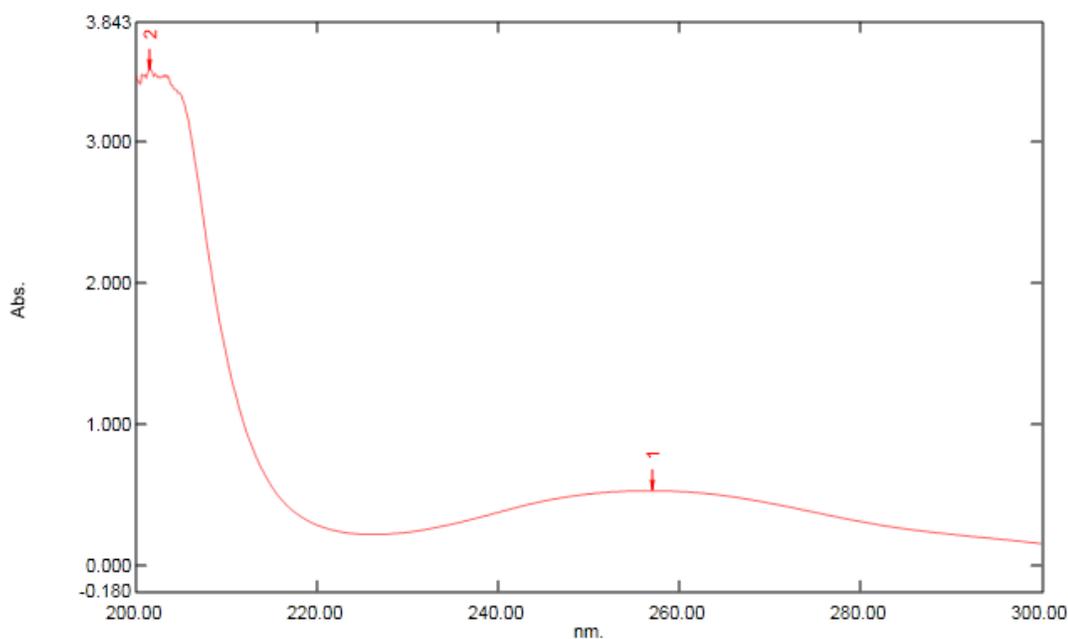
Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

Figura N°27. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Estándar Acetaminofén.

Spectrum Peak Pick Report

27/07/2012 11:33:28 a.m

Data Set: A₁₋₁ - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	257.00	0.529	
2	⊕	201.50	3.507	
3	⊖	226.00	0.219	

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

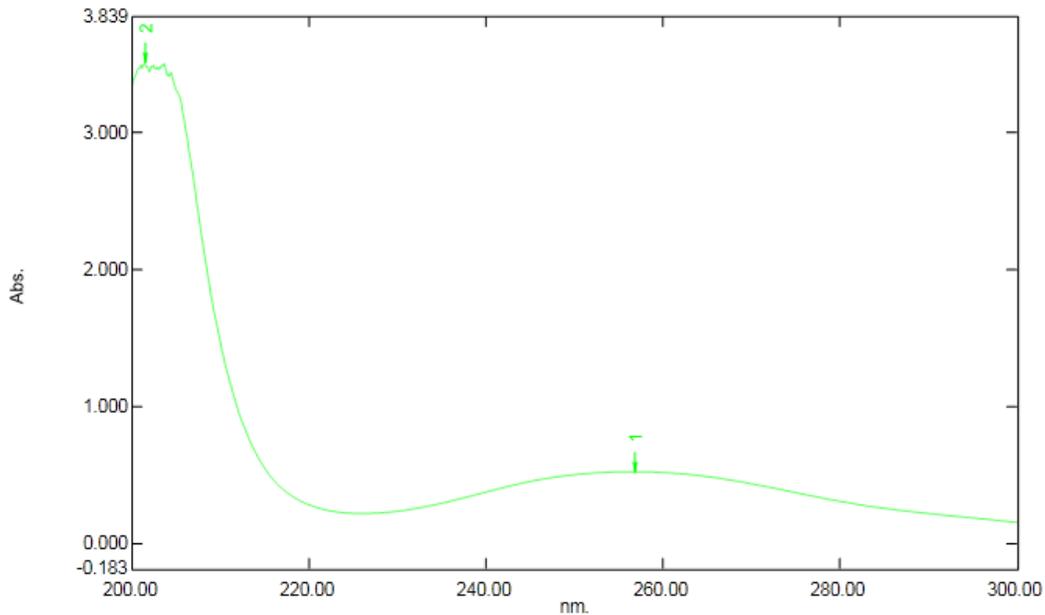
Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

Figura N°28. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra A₁₋₁.

Spectrum Peak Pick Report

27/07/2012 11:34:03 a.m.

Data Set: A₁₋₂ - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	256.90	0.521	
2	●	201.40	3.504	
3	●	226.00	0.216	

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

Figura N°29. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra A₁₋₂.

Overlay Spectrum Graph Report

27/07/2012 11:37:14 a.m.

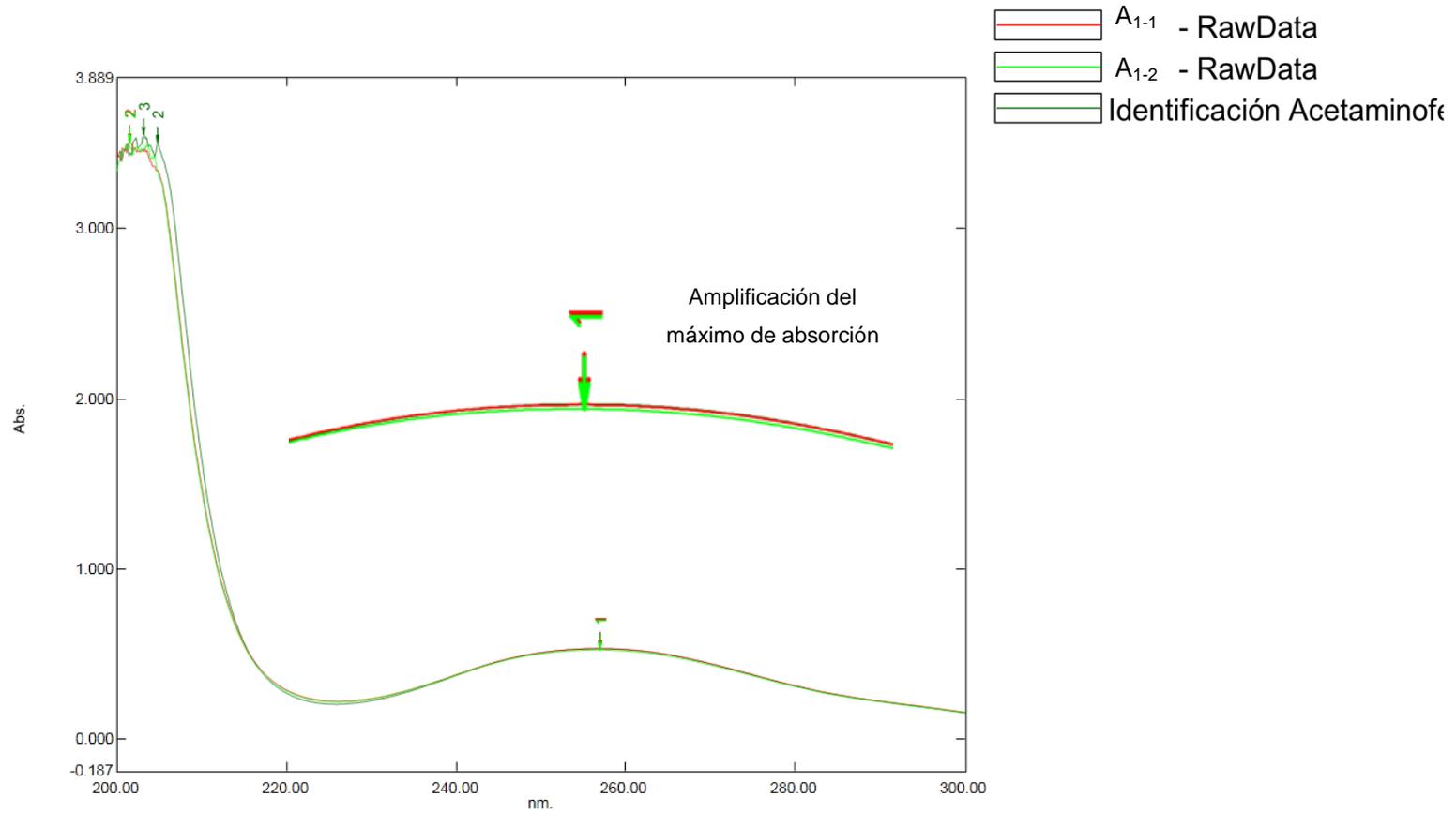
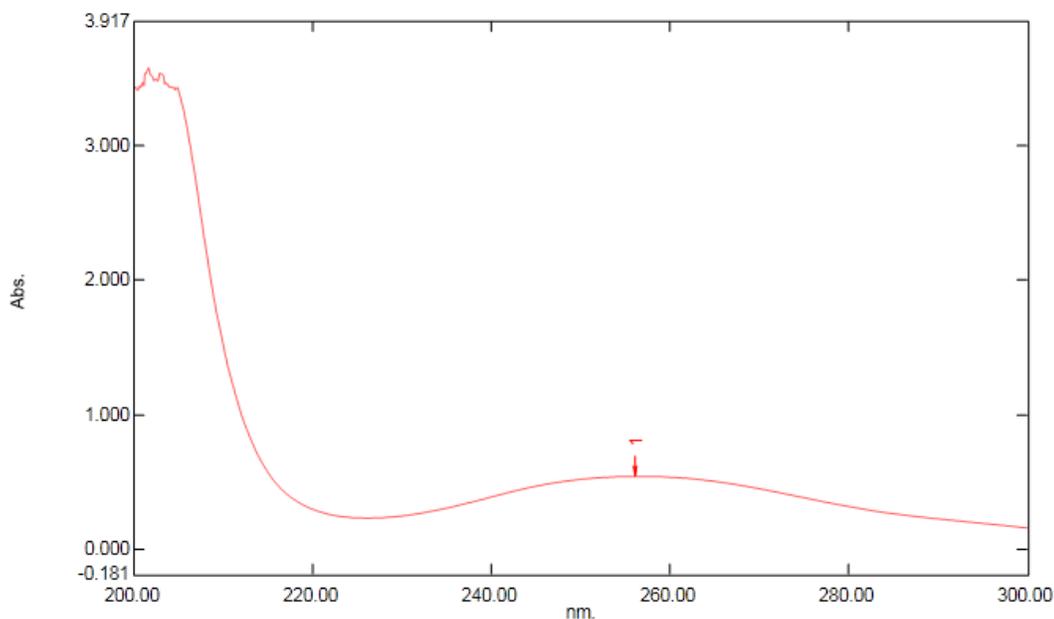


Figura N°30. Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de Muestra A₁₋₁, Muestra A₁₋₂ y Estándar de Acetaminofén.

Spectrum Peak Pick Report

27/07/2012 11:18:49 a.r

Data Set: A₂₋₁ - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	256.20	0.543	
2	●	226.10	0.233	

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

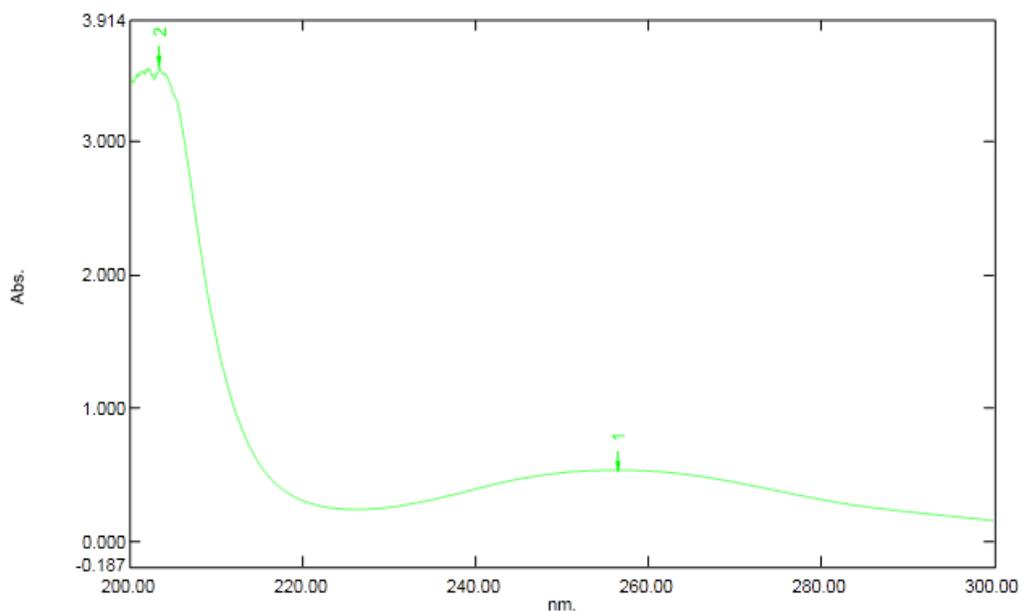
Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

Figura N°31. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra A₂₋₁.

Spectrum Peak Pick Report

27/07/2012 11:19:30 a.m.

Data Set: A₂₋₂ - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	256.50	0.534	
2	⊕	203.40	3.572	
3	⊕	226.10	0.239	

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

Figura N°32. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra A₂₋₂.

Overlay Spectrum Graph Report

27/07/2012 11:47:06 a.m.

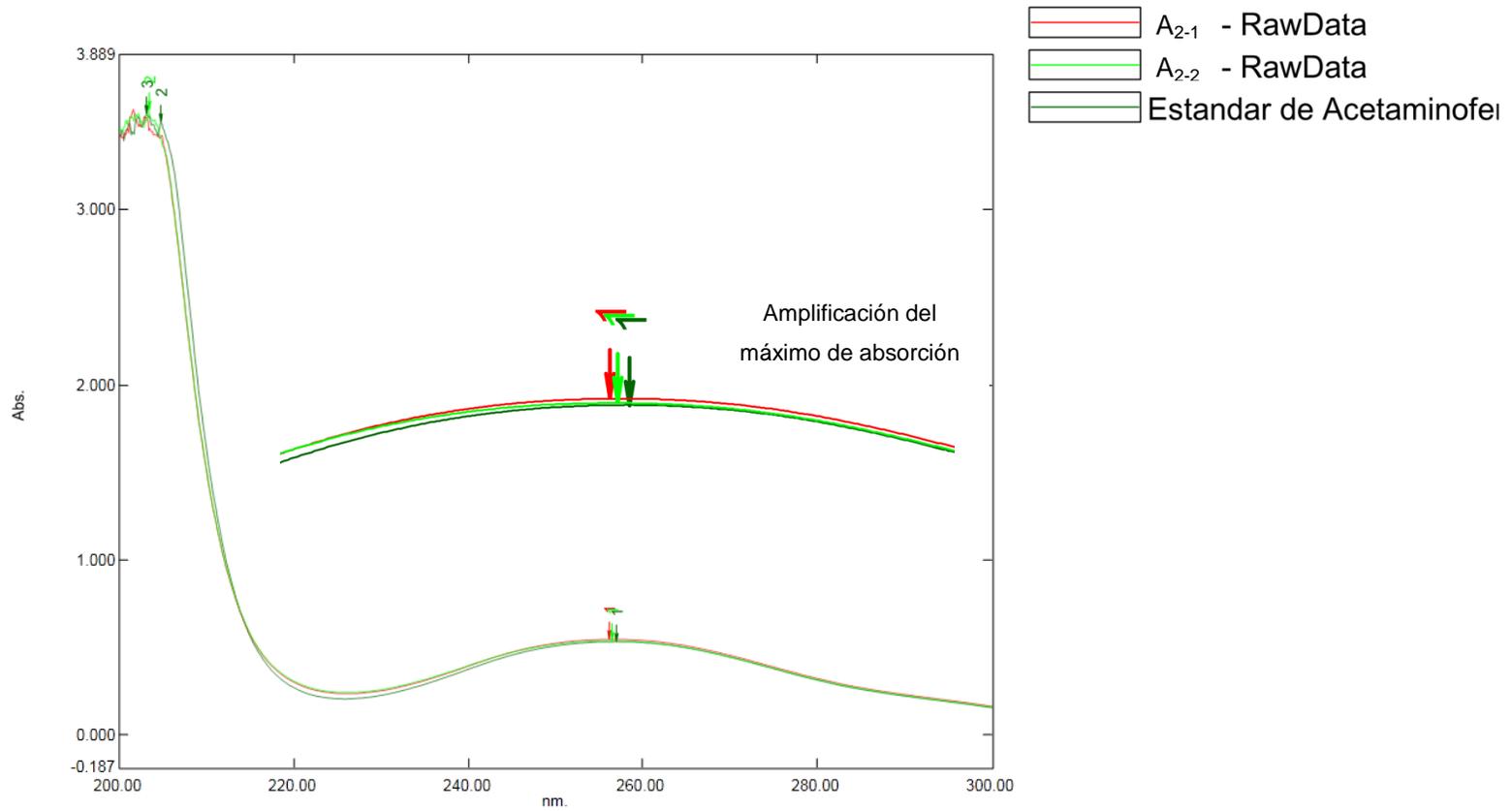
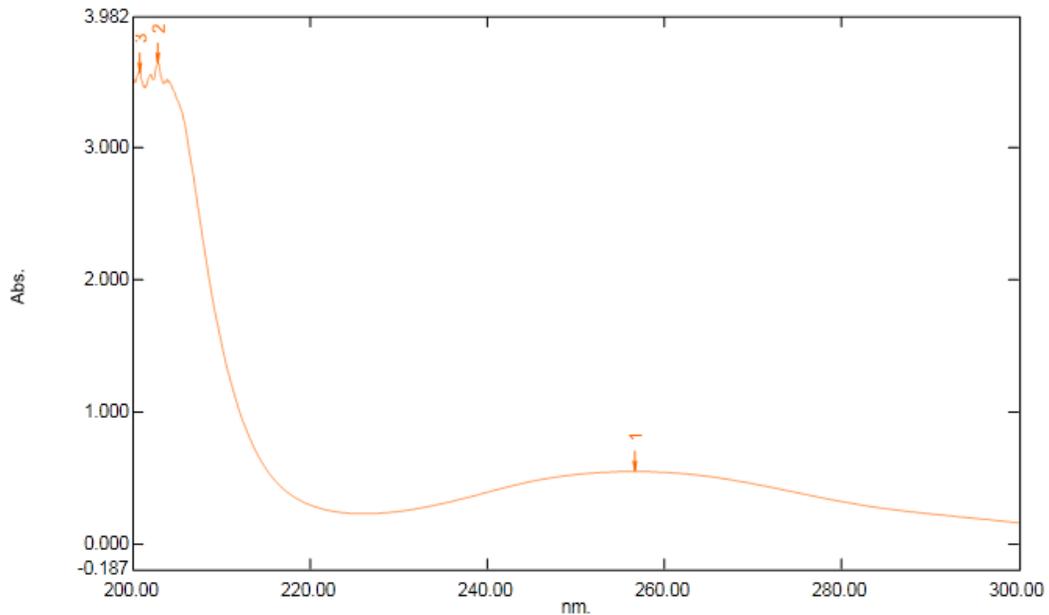


Figura N°33. Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de Muestra A₂₋₁, Muestra A₂₋₂ y Estándar Acetaminofén.

Spectrum Peak Pick Report

27/07/2012 11:20:25 a.m.

Data Set: A₃₋₁ - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

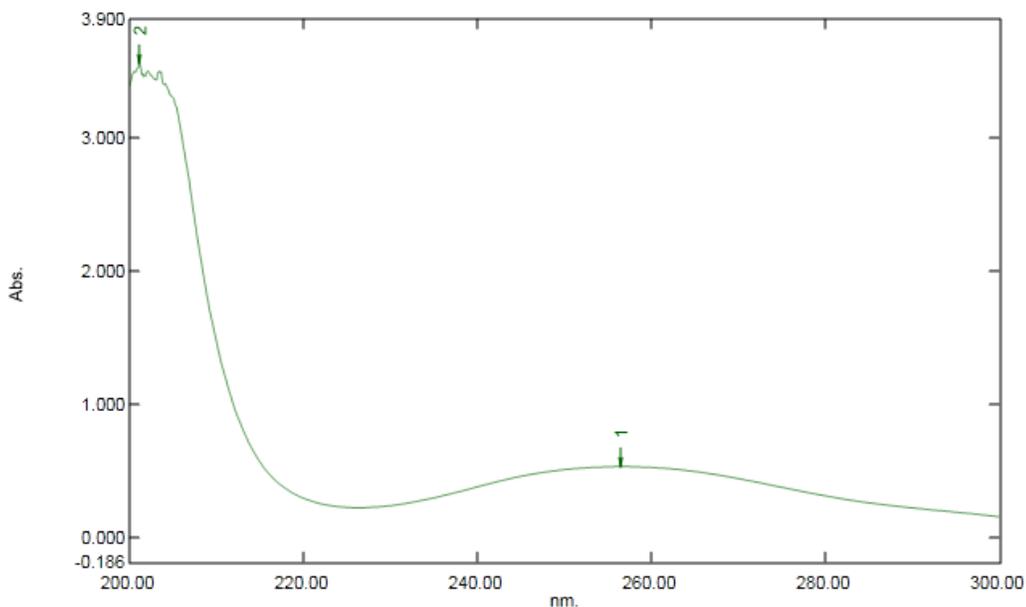
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	256.60	0.548	
2	●	202.80	3.635	
3	●	200.80	3.568	
4	●	226.00	0.229	
5	●	201.40	3.447	

Figura N°34. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra A₃₋₁.

Spectrum Peak Pick Report

27/07/2012 11:21:18 a.m.

Data Set: A₃₋₂ - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	256.50	0.531	
2	●	201.10	3.559	
3	●	226.40	0.222	

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

Figura N°35. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra A₃₋₂.

Overlay Spectrum Graph Report

27/07/2012 11:48:00 a.m.

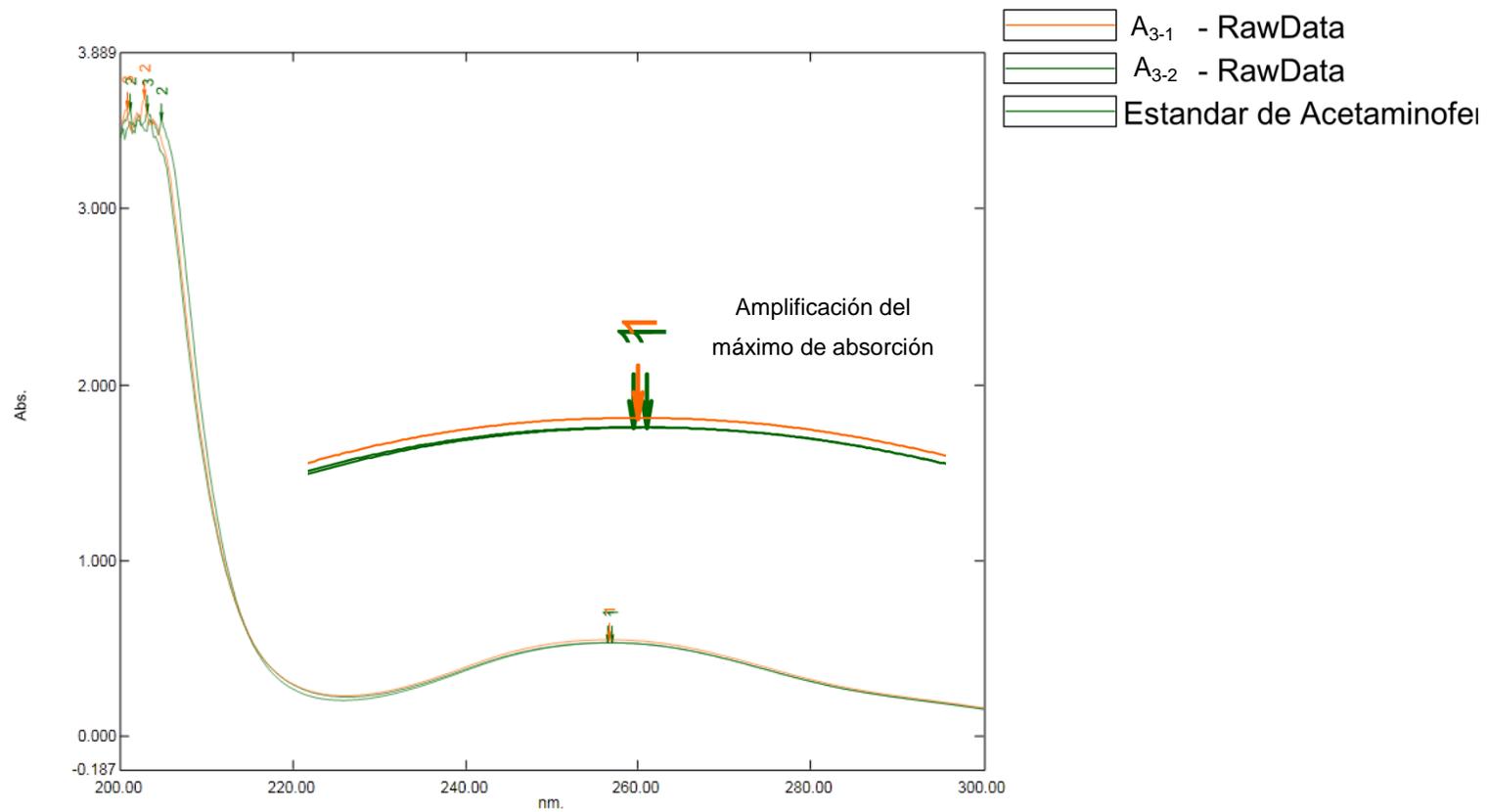
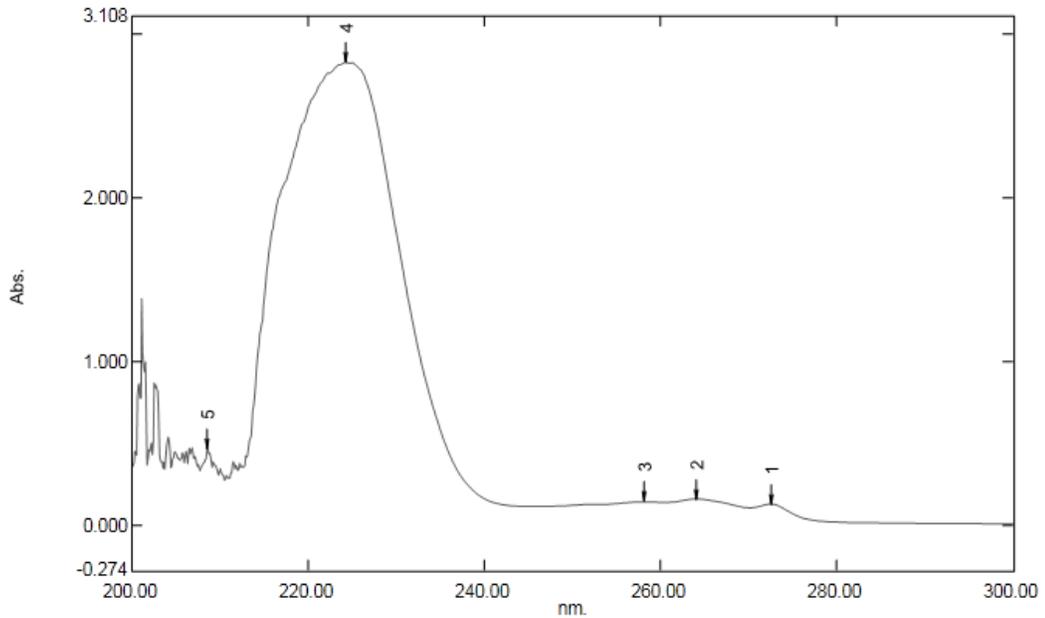


Figura N°36. Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de Muestra A₃₋₁, Muestra A₃₋₂ Estándar Acetaminofén.

Spectrum Peak Pick Report

30/07/2012 02:26:47 p.m.

Data Set: Estandar Ibuprofeno 75 microgramos mL - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

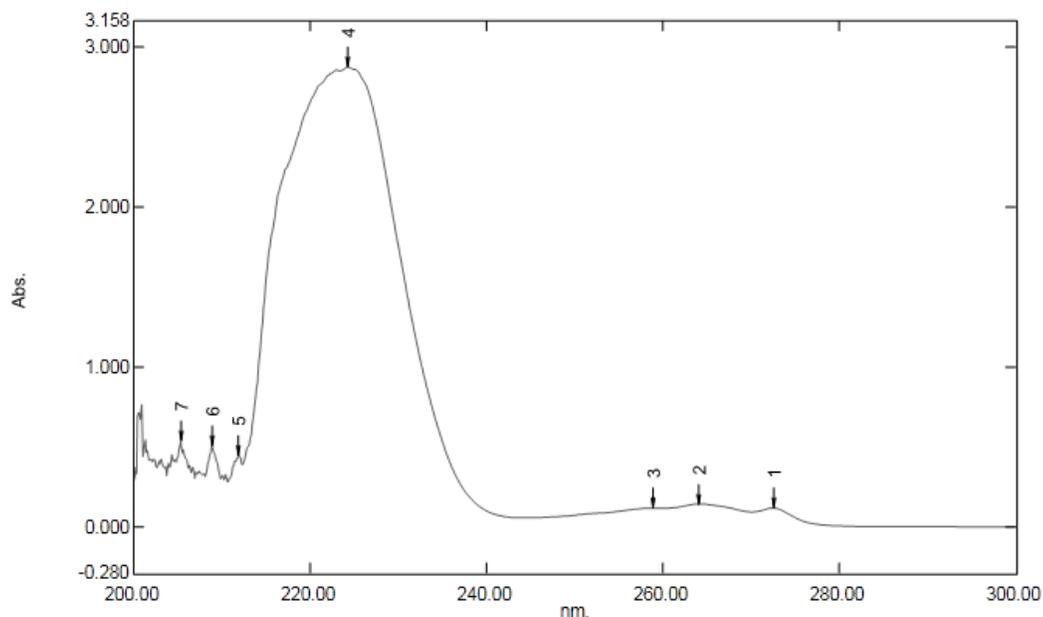
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	272.50	0.130	
2	⊕	264.00	0.160	
3	⊕	258.10	0.143	
4	⊕	224.30	2.826	
5	⊕	208.60	0.468	
6	⊕	270.10	0.106	
7	⊕	260.40	0.139	
8	⊕	252.80	0.127	
9	⊕	245.40	0.114	
10	⊕	210.50	0.274	
11	⊕	207.70	0.331	

Figura N°37. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Estándar Ibuprofeno.

Spectrum Peak Pick Report

20/08/2012 02:21:59 p.m.

Data Set: Muestra I₁₋₁ - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

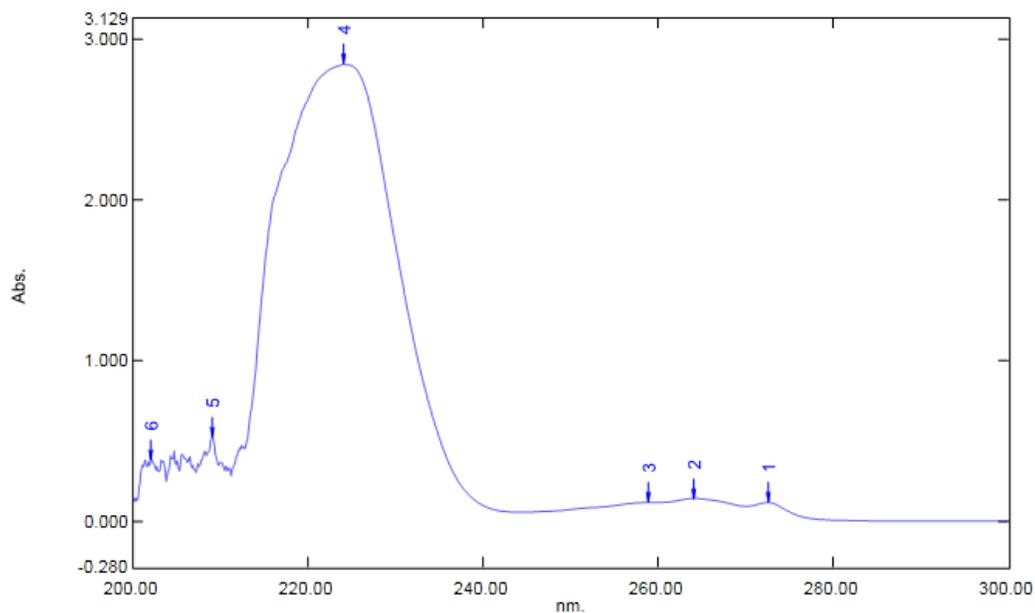
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	272.50	0.124	
2	●	264.10	0.150	
3	●	258.80	0.123	
4	●	224.20	2.872	
5	●	211.90	0.454	
6	●	208.80	0.515	
7	●	205.30	0.540	
8	●	284.10	0.008	
9	●	270.10	0.099	
10	●	260.00	0.123	
11	●	244.20	0.063	
12	●	212.30	0.393	
13	●	210.70	0.287	
14	●	208.10	0.320	
15	●	203.70	0.324	

Figura N°38. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra I₁₋₁.

Spectrum Peak Pick Report

20/08/2012 02:21:17 p.m.

Data Set: Muestra I_{1,2} - RawData



Measurement Properties
 Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
 Scan Speed: Fast
 Sampling Interval: 0.1
 Auto Sampling Interval: Enabled
 Scan Mode: Auto

Instrument Properties
 Instrument Type: UV-1800 Series
 Measuring Mode: Absorbance
 Slit Width: 1.0 nm
 Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
 S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
 Attachment: None

Sample Preparation Properties
 Weight:
 Volume:
 Dilution:
 Path Length:
 Additional Information:

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	272.50	0.121	
2	●	264.10	0.146	
3	●	258.80	0.120	
4	●	224.10	2.845	
5	●	209.10	0.525	
6	●	202.10	0.390	
7	○	270.10	0.096	
8	○	259.80	0.120	
9	○	244.20	0.060	
10	○	211.20	0.284	
11	○	203.80	0.251	

Figura N°39. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra I_{1,2}.

Overlay Spectrum Graph Report

14/08/2012 12:09:43 p.m.

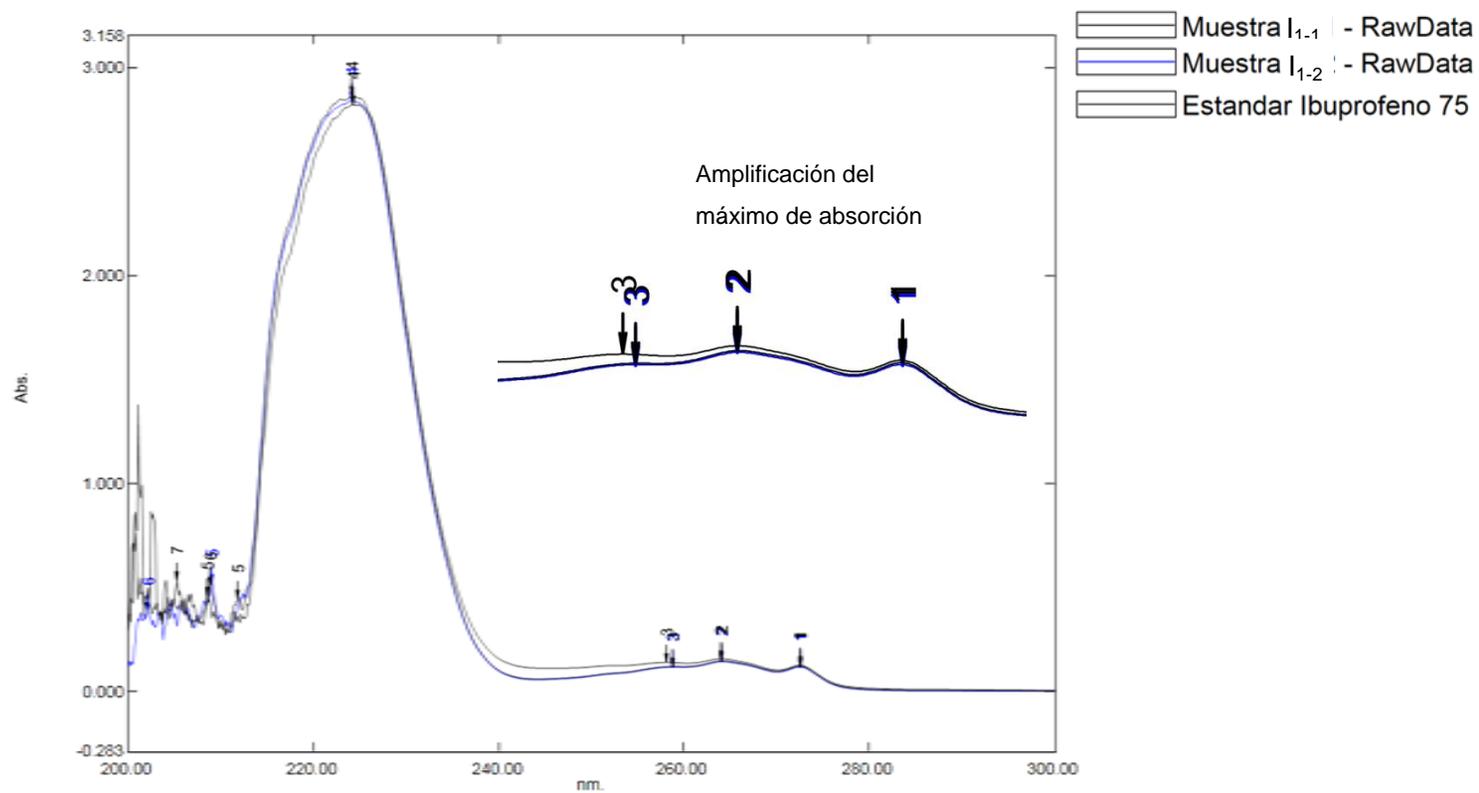
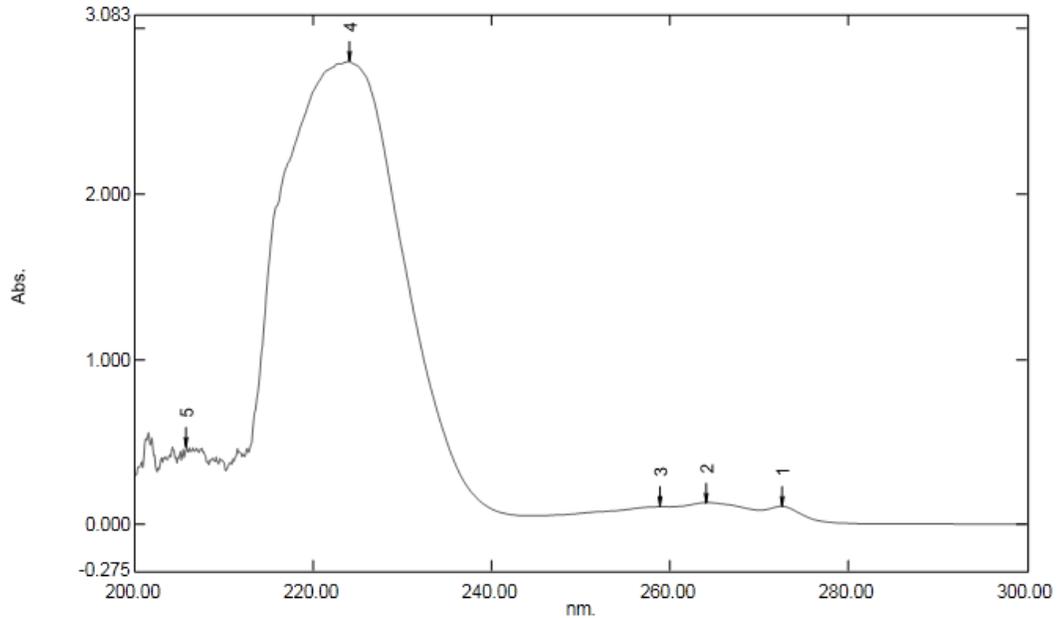


Figura N°40. Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de Muestra I₁₋₁, Muestra I₁₋₂ y Estándar de Ibuprofeno.

Spectrum Peak Pick Report

14/08/2012 11:34:50 a.m

Data Set: Muestra I₂-1 - RawData



Measurement Properties
 Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
 Scan Speed: Fast
 Sampling Interval: 0.1
 Auto Sampling Interval: Enabled
 Scan Mode: Auto

Instrument Properties
 Instrument Type: UV-1800 Series
 Measuring Mode: Absorbance
 Slit Width: 1.0 nm
 Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
 S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
 Attachment: None

Sample Preparation Properties
 Weight:
 Volume:
 Dilution:
 Path Length:
 Additional Information:

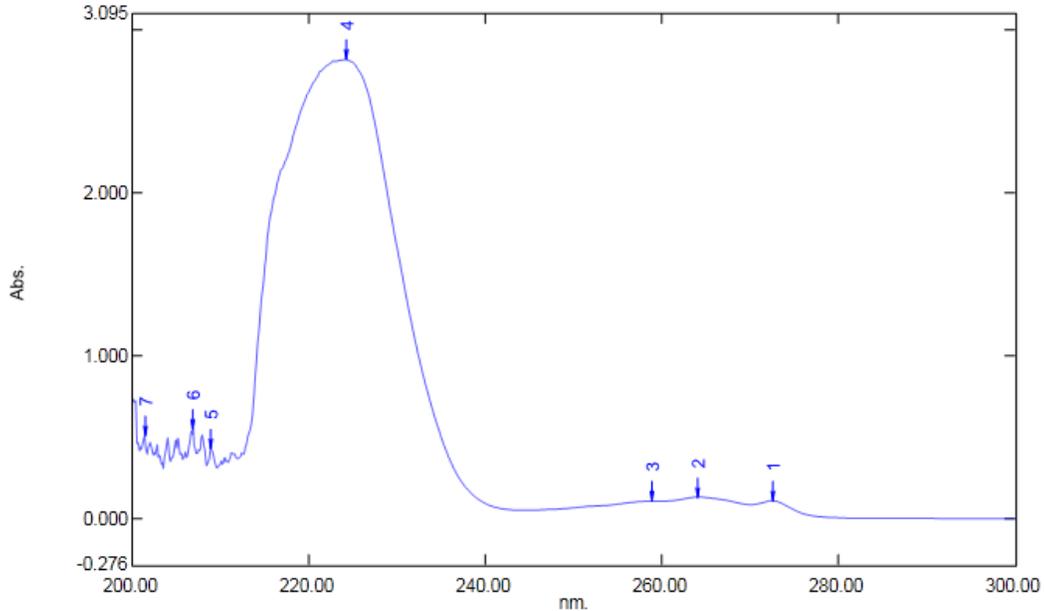
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	272.50	0.113	
2	●	264.10	0.136	
3	●	258.80	0.111	
4	●	224.10	2.803	
5	●	205.80	0.471	
6	●	270.00	0.090	
7	●	259.90	0.110	
8	●	244.40	0.056	
9	●	210.20	0.327	

Figura N°41. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra I₂-1.

Spectrum Peak Pick Report

14/08/2012 11:38:41 a.m.

Data Set: Muestra I₂₋₂ - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	272.50	0.114	
2	●	264.10	0.137	
3	●	258.90	0.112	
4	●	224.30	2.814	
5	●	208.90	0.433	
6	●	206.90	0.556	
7	●	201.40	0.511	
8	●	270.10	0.090	
9	●	259.80	0.111	
10	●	244.30	0.056	
11	●	209.60	0.313	
12	●	208.40	0.329	
13	●	203.50	0.312	

Figura N°42. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra I₂₋₂.

Overlay Spectrum Graph Report

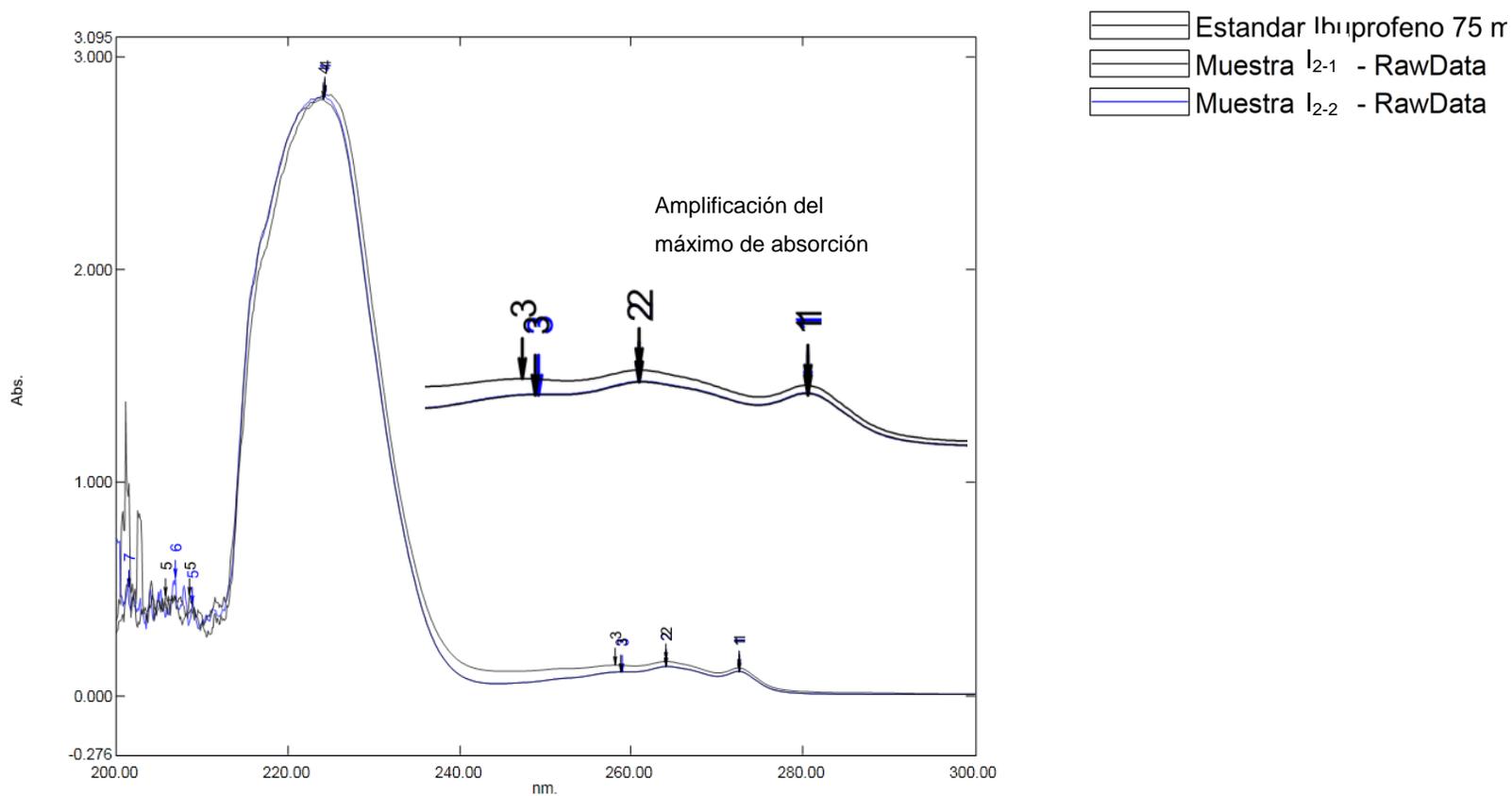
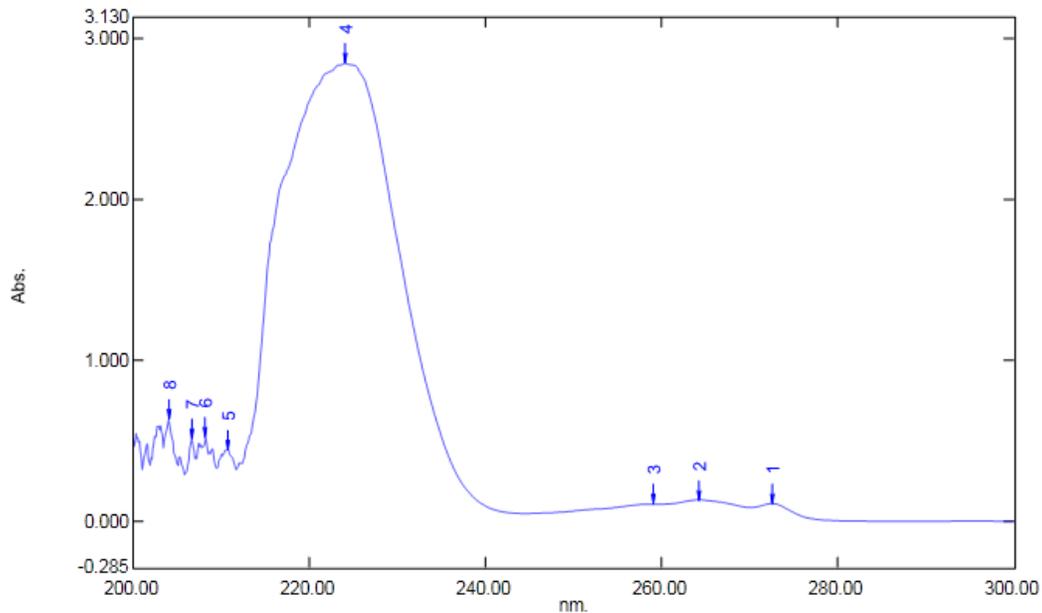


Figura N°43. Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de Muestra I₂₋₁, Muestra I₂₋₂ y Estándar de Ibutuprofeno.

Spectrum Peak Pick Report

20/08/2012 02:22:31 p.m.

Data Set: Muestra I₃₋₁ - RawData



Measurement Properties
 Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
 Scan Speed: Fast
 Sampling Interval: 0.1
 Auto Sampling Interval: Enabled
 Scan Mode: Auto

Instrument Properties
 Instrument Type: UV-1800 Series
 Measuring Mode: Absorbance
 Slit Width: 1.0 nm
 Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
 S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
 Attachment: None

Sample Preparation Properties
 Weight:
 Volume:
 Dilution:
 Path Length:
 Additional Information:

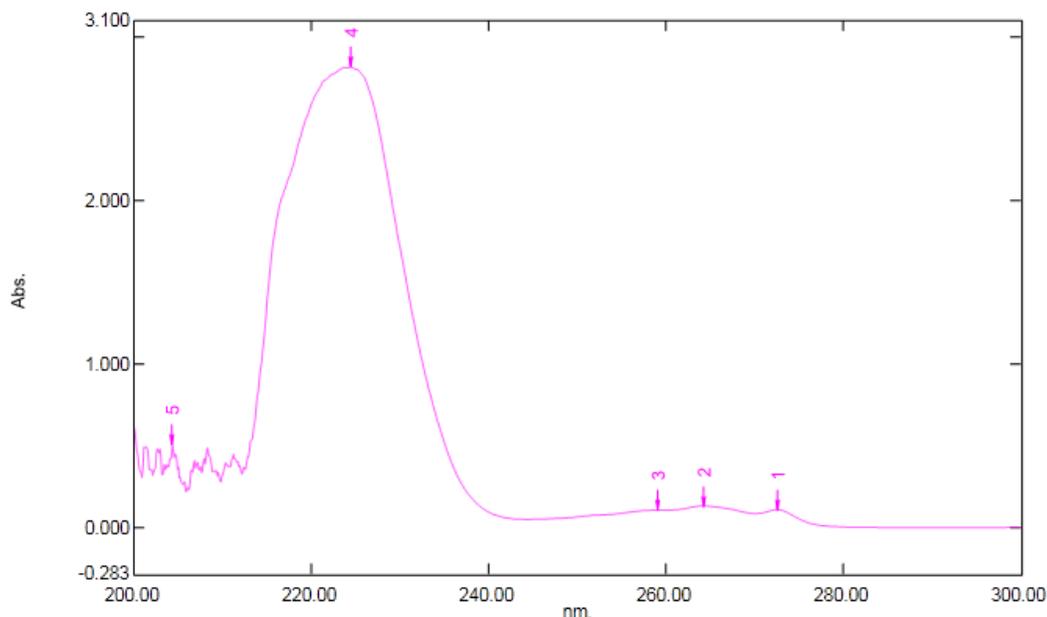
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	272.50	0.111	
2	⊕	264.20	0.134	
3	⊕	259.00	0.107	
4	⊕	224.10	2.845	
5	⊕	210.70	0.447	
6	⊕	208.20	0.522	
7	⊕	206.60	0.510	
8	⊕	204.00	0.633	
9	⊕	284.00	0.000	
10	⊕	270.10	0.086	
11	⊕	259.90	0.107	
12	⊕	244.30	0.048	
13	⊕	211.70	0.321	
14	⊕	209.50	0.331	
15	⊕	207.00	0.389	
16	⊕	205.80	0.289	

Figura N°44. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra I₃₋₁.

Spectrum Peak Pick Report

20/08/2012 02:23:02 p.m.

Data Set: Muestra I₃₋₂ - RawData



Measurement Properties
Wavelength Range (nm.): 200.00 to 300.00
Scan Speed: Fast
Sampling Interval: 0.1
Auto Sampling Interval: Enabled
Scan Mode: Auto

Instrument Properties
Instrument Type: UV-1800 Series
Measuring Mode: Absorbance
Slit Width: 1.0 nm
Light Source Change Wavelength: 364.0 nm
S/R Exchange: Normal

Attachment Properties
Attachment: None

Sample Preparation Properties
Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	272.50	0.109	
2	⊕	264.20	0.132	
3	⊕	259.00	0.106	
4	⊕	224.40	2.818	
5	⊕	204.30	0.511	
6	⊕	270.10	0.085	
7	⊕	260.00	0.106	
8	⊕	244.30	0.049	
9	⊕	209.80	0.279	
10	⊕	200.90	0.305	

Figura N°45. Espectro de absorción Ultravioleta Visible de Muestra I₃₋₂.

Overlay Spectrum Graph Report

15/08/2012 11:16:11 a.m.

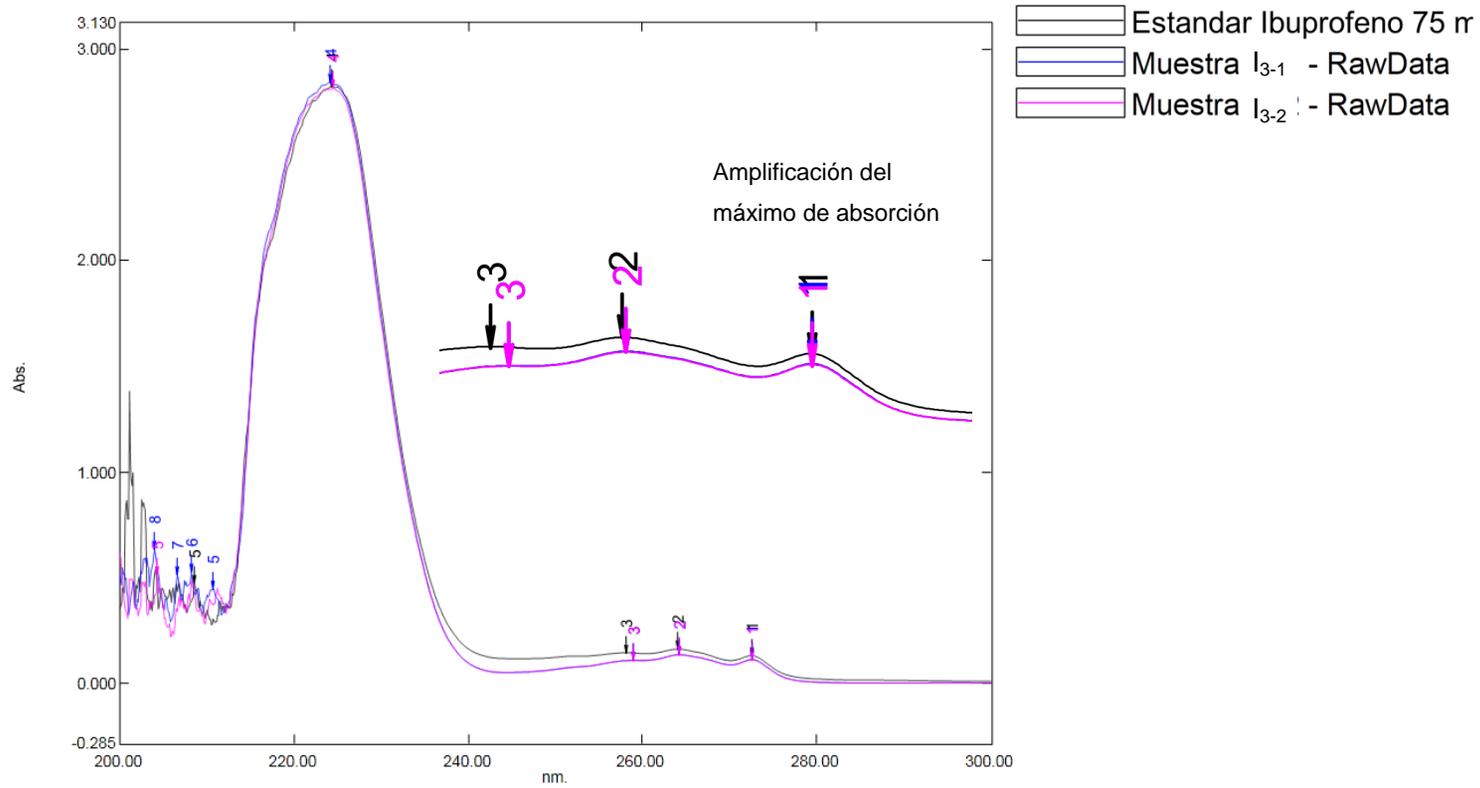


Figura N°46. Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de Muestra I₃₋₁, Muestra I₃₋₂ y Estándar de Ibuprofeno.

ANEXO N°3

CERTIFICADOS DE ANALISIS DE ESTANDARES DE TRABAJO

ESTANDAR DE ACETAMINOFÉN

Bayer HealthCare



Bayer S.A.
San Salvador, El Salvador, C.A
Control de Calidad

Certificado de análisis
No.: 12000385

Producto: E8060004 ACETAMINOFEN ESTANDAR DE TRABAJO
Lote: ET1111000004
No. de muestra: 12000690
Fecha de fabricación: 2012-02-22
Fecha de vencimiento: 02/2014

Procedimiento: T.03.03-04
Especificación: T.03.01-02

Prueba	Criterio de aceptación	Resultados
Material	polvo cristalino	polvo cristalino
Color	blanco	blanco
Olor	inodoro	inodoro
Identidad (IR)	debe cumplir con el estándar	cumple con el estándar
Identidad (absorción UV-VIS)	debe cumplir con el estándar	cumple con el estándar
Identidad (TLC)	debe cumplir	cumple
Rango de fusión	168 - 172 °C	168 °C
Agua (K.F.)	<= 0.5 %	< 0.1 %
Cloruro	<= 0.014 %	< 0.014 %
Residuo de ignición	<= 0.1 %	< 0.1 %
Sulfato	<= 0.02 %	< 0.02 %
Sulfuro	debe cumplir	cumple
Metales pesados	<= 0.001 %	< 0.001 %
p-Aminofenol libre	<= 0.005 %	< 0.001 %
Límite de p-cloroacetanilida	<= 0.001 %	< 0.001 %



Bayer S.A.
San Salvador, El Salvador, C.A
Control de Calidad

Certificado de análisis
No.: 12000385

Producto: E8060004 ACETAMINOFEN ESTANDAR DE TRABAJO

Lote: ET1111000004

No. de muestra: 12000690

Fecha de fabricación: 2012-02-22

Fecha de vencimiento: 02/2014

Procedimiento: T.03.03-04

Especificación: T.03.01-02

Prueba	Criterio de aceptación	Resultados
Sustancias rápidamente carbonizables	debe cumplir	cumple
Contenido base anhidra	98.0 - 101.0 %	99.3 %

El lote corresponde a la especificación.

Decidido por (en): Maria Elena Rodríguez (2012-02-24)

Decisión: **Aprobado**

<Fin del informe>

Control de Calidad
COPIA INFORMATIVA

ESTANDAR DE IBUPROFENO

Bayer HealthCare



Bayer S.A.
San Salvador, El Salvador, C.A
Control de Calidad

Certificado de análisis
No.: 11001614

Producto: E8060086 IBUPROFENO ESTANDAR DE TRABAJO
Lote: ET1105000002
No. de muestra: 11002381
Fecha de fabricación: 2011-06-30
Fecha de vencimiento: 05/2013

Procedimiento: T.03.03-03
Especificación: T.03.01-01

Prueba	Criterio de aceptación	Resultados
Material	polvo cristalino	polvo cristalino
Color	blanco a casi blanco	blanco
Olor	Olor característico	olor característico
Identidad (IR)	debe cumplir con el estándar	cumple con el estándar
Identidad (UV)	debe cumplir	cumple
Identidad (HPLC)	debe cumplir con el estándar	cumple con el estándar
Agua (K.F.)	$\leq 1.0 \%$	0.1 %
Metales pesados	$\leq 0.002 \%$	$< 0.002 \%$
Residuo de ignición	$\leq 0.5 \%$	$< 0.1 \%$
Pureza cromatográfica Impurezas Individuales	$\leq 0.3 \%$	$< 0.1 \%$
Pureza cromatográfica Impurezas Totales	$\leq 1.0 \%$	$< 0.1 \%$
Límite de Ibuprofeno compuesto relacionado C	$\leq 0.1 \%$	$< 0.1 \%$
Contenido base anhidra	97.0 - 103.0 %	100.8 %

El lote corresponde a la especificación.



Bayer S.A.
San Salvador, El Salvador, C.A
Control de Calidad

Certificado de análisis
No.: 11001614

Producto: E8060086 IBUPROFENO ESTANDAR DE TRABAJO
Lote: ET1105000002
No. de muestra: 11002381
Fecha de fabricación: 2011-06-30
Fecha de vencimiento: 05/2013

Procedimiento: T.03.03-03
Especificación: T.03.01-01

Prueba	Criterio de aceptación	Resultados
--------	------------------------	------------

Decidido por (en):	Maria Elena Rodríguez (2011-07-08)	
--------------------	--------------------------------------	--

Decisión:	Aprobado <i>Maria Elena Rodríguez</i>	
-----------	--	--

<Fin del informe>

Control de Calidad
COPIA INFORMATIVA

ANEXO N°4

**FIGURAS DE EQUIPOS UTILIZADOS EN EL CONTROL DE
CALIDAD FISICOQUÍMICO DE TABLETAS**



Figura N°47. Espectrofotómetro UV-Visible utilizado en la Identificación y Valoración de Principio activo en tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg.



Figura N°48. Equipo de Disolución. Aparato 1: Canastilla.



Figura N°49. Equipo utilizado para Disolución de tabletas de Acetaminofén 500mg e Ibuprofeno 600 mg. (Aparato 2: Paletas).



Figura N°50. Equipo utilizado para la determinación de la Friabilidad en tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg (Friabilizador).

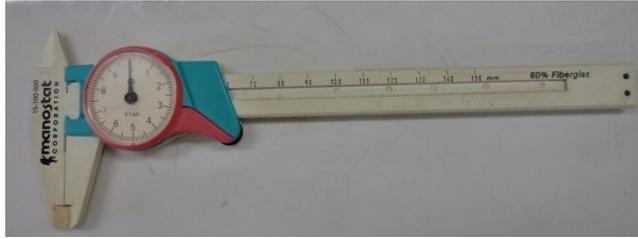


Figura N°51. Vernier o pie de rey utilizado para determinación de Dimensiones en tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg.

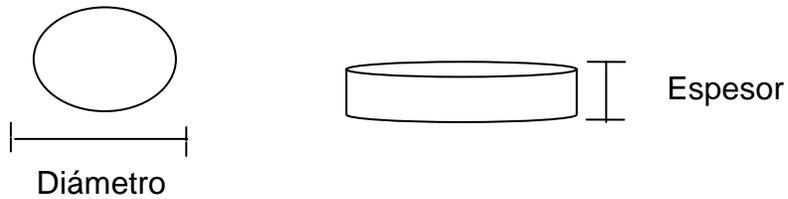


Figura N°52. Forma de medir las Dimensiones de Tabletas Acetaminofén.

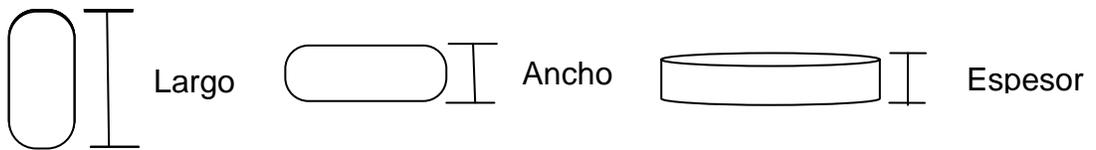


Figura N°53. Forma de medir las Dimensiones de Tabletas de Ibuprofeno.



Figura N°54. Durómetro utilizado para la determinación de Dureza en tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg.

ANEXO N°5

**ESQUEMAS DE DILUCIÓN MUESTRAS Y ESTÁNDAR
DE ACETAMINOFÉN E IBUPROFENO**

Esquema de dilución estándar de Acetaminofén (teórico): Identificación y Valoración

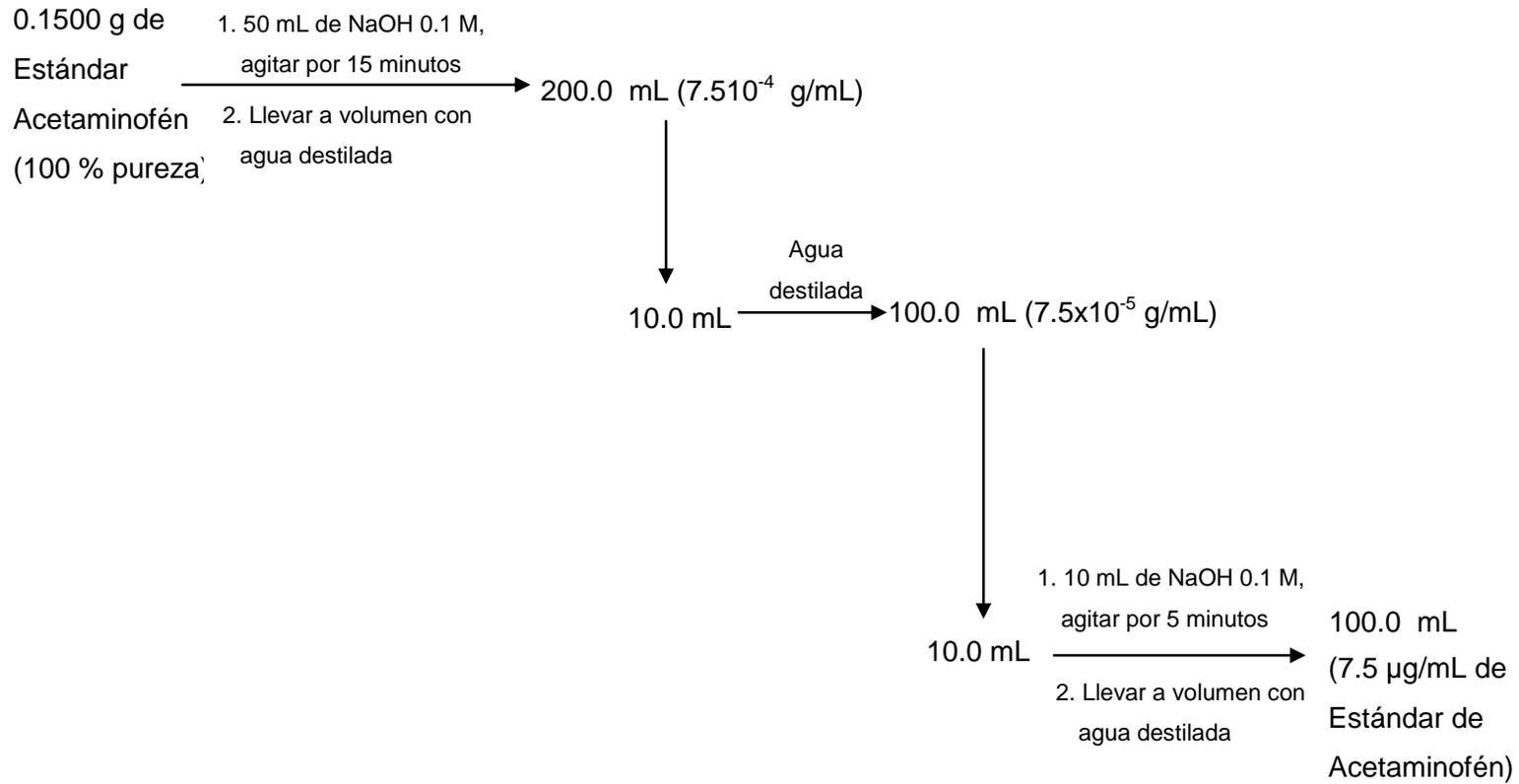


Figura N°55. Esquema de dilución estándar de Acetaminofén para Identificación y Valoración.

Esquema de dilución muestra de Acetaminofén (teórico): Identificación y Valoración

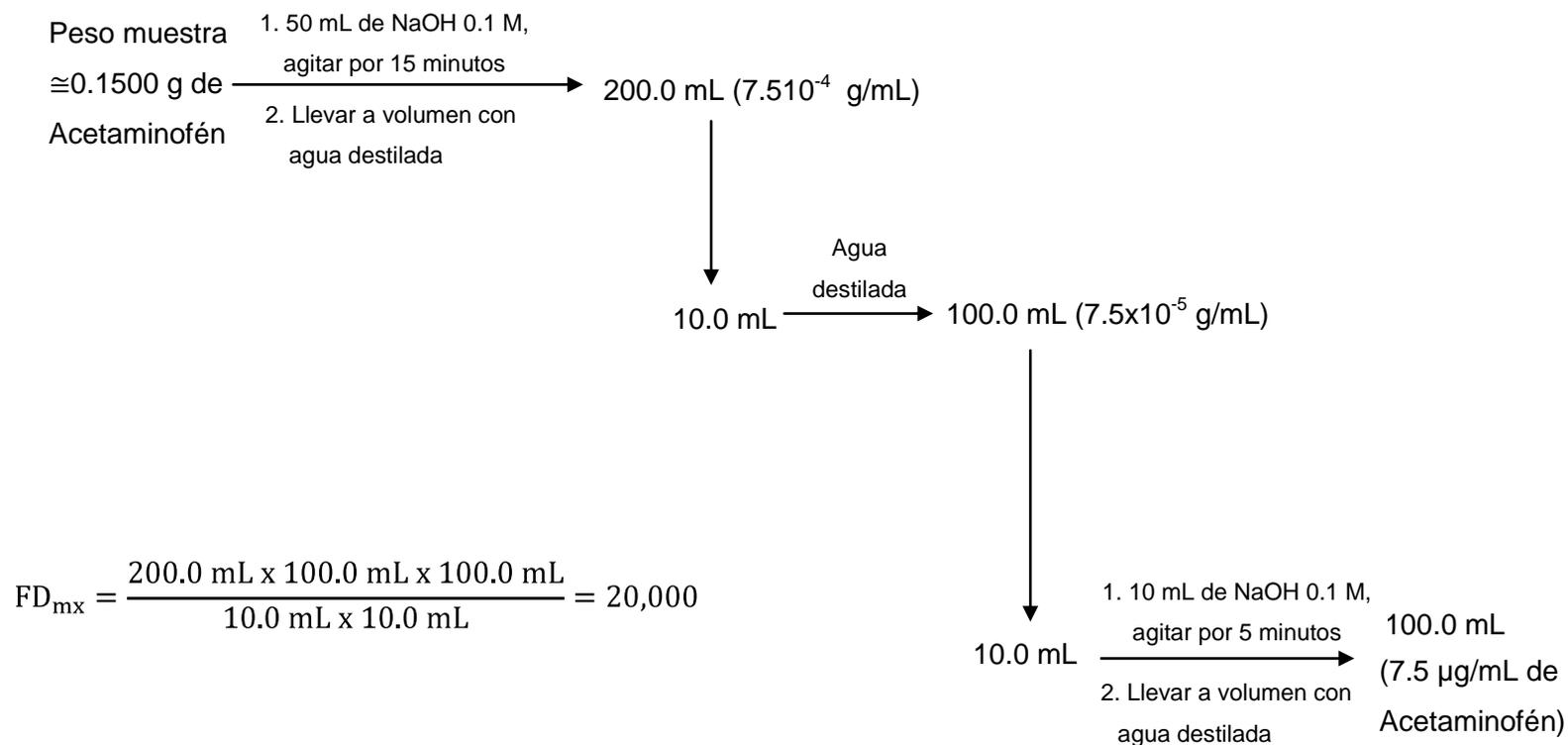


Figura N°56. Esquema de dilución muestra de Acetaminofén para Identificación y Valoración.

Esquema de dilución estándar de Acetaminofén (teórico): Disolución

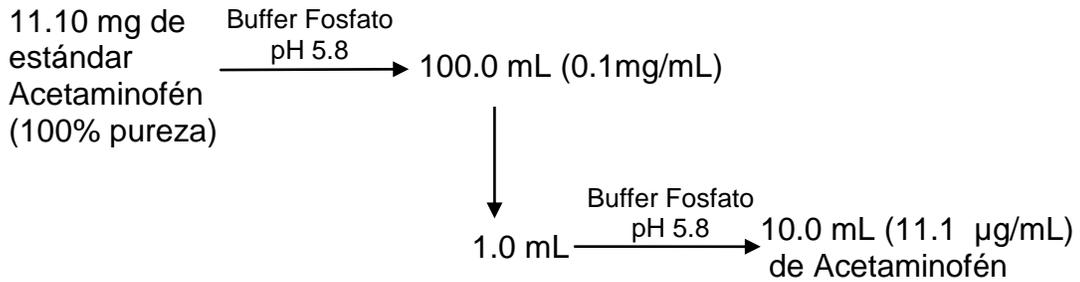
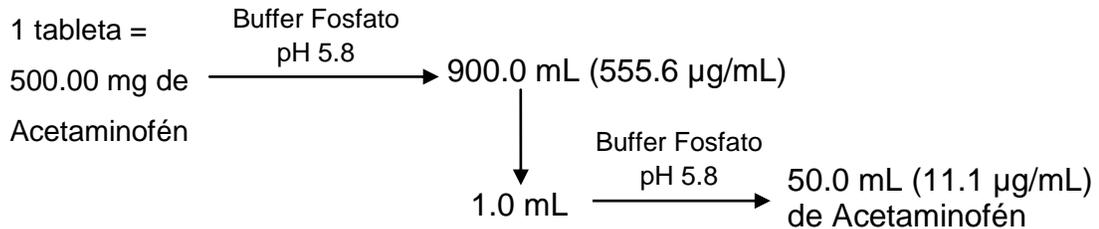


Figura N°57. Esquema de dilución estándar de Acetaminofén para Disolución.

Esquema de dilución muestra de Acetaminofén (teórico): Disolución



Leer Absorbancia de la muestra de Acetaminofén a 243 nm

Figura N°58. Esquema de dilución muestra de Acetaminofén para Disolución.

Factor de Dilución de muestra de Acetaminofén 500 mg tabletas (FD_{mx})

$$FD_{muestra} = \frac{\text{Volúmenes hechos}}{\text{Alícuotas tomadas}} = \frac{900.0 \text{ mL} \times 50.0 \text{ mL}}{1.0 \text{ mL}} = 45,000$$

Esquema de dilución estándar de Ibuprofeno (teórico):
Identificación y Valoración

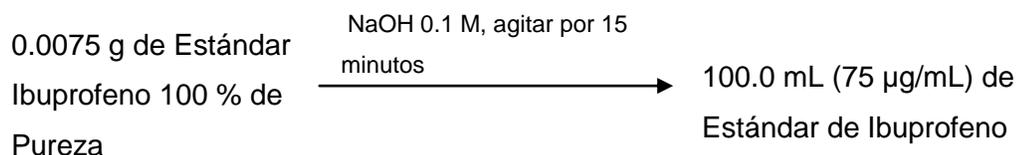
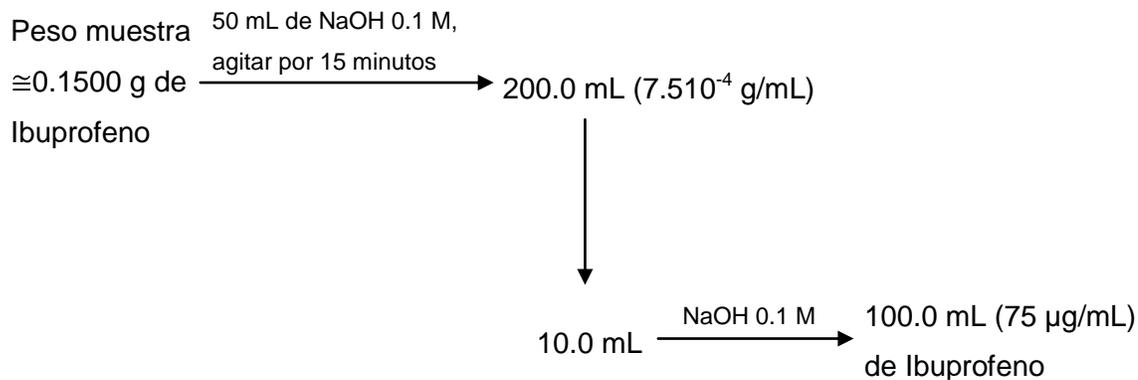


Figura N°59. Esquema de dilución estándar de Ibuprofeno para Identificación y Valoración.

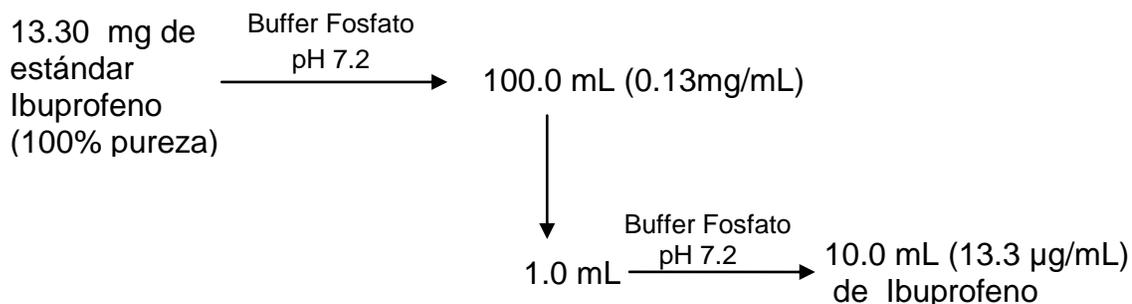
Esquema de dilución muestra de Ibuprofeno (teórico):
Identificación y Valoración



$$FD_{mx} = \frac{200.0 \text{ mL} \times 100.0 \text{ mL}}{10.0 \text{ mL}} = 2,000$$

Figura N°60. Esquema de dilución muestra de Ibuprofeno para Identificación y Valoración.

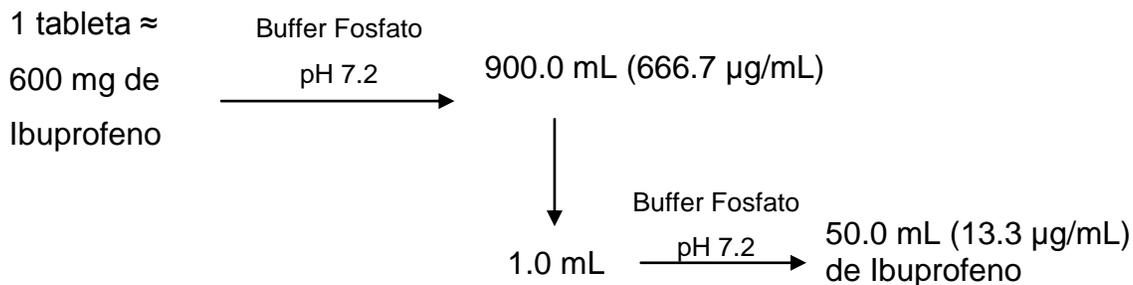
Esquema de dilución estándar de Ibuprofeno (teórico): Disolución



Leer Absorbancia del estándar de Ibuprofeno a 221 nm

Figura N°61. Esquema de dilución estándar de Ibuprofeno para Disolución.

Esquema de dilución muestra de Ibuprofeno (teórico): Disolución



Leer Absorbancia de la muestra de Ibuprofeno a 221 nm

Figura N°62. Esquema de dilución muestra de Ibuprofeno para Disolución.

Factor de Dilución de muestra de Ibuprofeno 600 mg tabletas (FD_{mx})

$$FD_{mx} = \frac{\text{Volúmenes hechos}}{\text{Alícuotas tomadas}} = \frac{900.0 \text{ mL} \times 50.0 \text{ mL}}{1.0 \text{ mL}} = 45,000$$

ANEXO N°6

MONOGRAFÍA DE ACETAMINOFÉN TABLETAS, SEGÚN USP 30

1388 Acetaminofeno / Monografías Oficiales

USP 30

Identificación por Cromatografía en Capa Delgada (201), en la que se usa una fase móvil constituida por una mezcla de cloruro de metileno y metanol (4:1).

Valoración—

Fase móvil, Preparación estándar y Sistema cromatográfico— Proceder según se indica en la *Valoración en Acetaminofeno, Cápsulas*.

Preparación de valoración—Tarar una cápsula pequeña y una varilla de vidrio, colocar en la cápsula no menos de 5 Supositorios, calentar moderadamente en un baño de vapor hasta que fundan, luego mezclar, enfriar mientras se mezcla y pesar. Transferir una porción de la masa pesada con exactitud, que equivalga aproximadamente a 100 mg de acetaminofeno, a un separador, agregar 30 mL de éter de petróleo, y mezclar hasta su disolución. Agregar 30 mL de agua, agitar suavemente y permitir que las fases se separen. [NOTA—Si se forma una emulsión, dejar transcurrir el tiempo suficiente para que se separe.] Transferir la capa acuosa a un matraz volumétrico de 200 mL, lavar el éter de petróleo en el separador con tres porciones de 30 mL de agua, agregando los lavados al matraz volumétrico, diluir a volumen con *Fase móvil*, y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 250 mL, diluir a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro de 0,5 µm o menor tamaño de poro y desechar los primeros 10 mL del filtrado. Usar el filtrado transparente como *Preparación de valoración*.

Procedimiento—Proceder según se indica en el *Procedimiento de la Valoración en Acetaminofeno, Cápsulas*. Calcular la cantidad, en mg, de acetaminofeno ($C_8H_9NO_2$) en cada Supositorio tomado, por la fórmula:

$$10\,000C(A/W)(r_U/r_S)$$

en donde C es la concentración, en mg por mL, de ER Acetaminofeno USP en la *Preparación estándar*; A es el peso promedio, en mg, de cada Supositorio tomado; W es el peso, en mg, de la masa de Supositorios tomada; y r_U y r_S son las respuestas de los picos de acetaminofeno obtenidos a partir de la *Preparación de valoración* y de la *Preparación estándar*, respectivamente.

Acetaminofeno, Tabletas

» Las Tabletas de Acetaminofeno contienen no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de acetaminofeno ($C_8H_9NO_2$).

Envasado y almacenamiento—Conservar en envases impermeables y almacenar a temperatura ambiente controlada.

Etiquetado—Indicar en la etiqueta de las Tabletas masticables que éstas deben masticarse antes de ser tragadas.

Estándares de referencia USP (11)—ER Acetaminofeno USP.

Identificación—

A: El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la *Preparación de valoración* se corresponde con el del pico principal en el cromatograma de la *Preparación estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

B: Triturar una cantidad de Tabletas pulverizadas, que equivalga aproximadamente a 50 mg de acetaminofeno, con 50 mL de metanol y filtrar: el filtrado transparente (solución de prueba) responde a la *Prueba de Identificación por Cromatografía en Capa Delgada (201)*, en la que se usa una fase móvil constituida por una mezcla de cloruro de metileno y metanol (4:1).

Disolución (711)—

Medio: solución amortiguadora de fosfato de pH 5,8 (ver *Soluciones amortiguadoras* en la sección *Reactivos, Indicadores y Soluciones*); 900 mL.

Aparato 2: 50 rpm.

Tiempo: 30 minutos.

Procedimiento—Determinar la cantidad disuelta de $C_8H_9NO_2$, empleando la absorción UV a la longitud de onda de máxima absorbancia, aproximadamente a 243 nm, en porciones filtradas de la

solución en análisis, si fuera necesario diluirlas adecuadamente con el *Medio de Disolución*, en comparación con una Solución estándar con una concentración conocida de ER Acetaminofeno USP en el mismo *Medio*.

Tolerancias—No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de $C_8H_9NO_2$ se disuelve en 30 minutos.

PARA TABLETAS ETIQUETADAS COMO MASTICABLES—

Medio: solución amortiguadora de fosfato de pH 5,8 (ver *Soluciones amortiguadoras* en la sección *Reactivos, Indicadores y Soluciones*); 900 mL.

Aparato 2: 75 rpm.

Tiempo: 45 minutos.

Procedimiento—Proceder según se indica en el *Procedimiento en Acetaminofeno, Tabletas*.

Tolerancias—No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de $C_8H_9NO_2$ se disuelve en 45 minutos.

Uniformidad de unidades de dosificación (905): cumplen con los requisitos.

Valoración—

Fase móvil, Preparación estándar y Sistema cromatográfico— Proceder según se indica en la *Valoración en Acetaminofeno, Cápsulas*.

Preparación de valoración—Pesar y pulverizar finamente no menos de 20 Tabletas. Transferir una porción del polvo pesada con exactitud, que equivalga aproximadamente a 100 mg de acetaminofeno, a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar aproximadamente 100 mL de *Fase móvil*, agitar mecánicamente durante 10 minutos, someter a ultrasonido durante 5 minutos, diluir con *Fase móvil* a volumen y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 250 mL, diluir a volumen con *Fase móvil* y mezclar. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 µm o menor y descartar los primeros 10 mL del filtrado. Usar el filtrado transparente como *Preparación de valoración*.

Procedimiento—Proceder según se indica en el *Procedimiento de la Valoración en Acetaminofeno, Cápsulas*. Calcular la cantidad, en mg, de acetaminofeno ($C_8H_9NO_2$) en la porción de Tabletas tomada, por la fórmula:

$$10\,000C(r_U/r_S)$$

en donde C es la concentración, en mg por mL, de ER Acetaminofeno USP en la *Preparación estándar*; y r_U y r_S son las respuestas correspondientes a los picos de acetaminofeno obtenidas a partir de la *Preparación de valoración* y de la *Preparación estándar*, respectivamente.

Acetaminofeno, Tabletas de Liberación Prolongada

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

Agregar lo siguiente:

Envasado y almacenamiento—Conservar en envases impermeables. [▲]*USP 30*

Etiquetado—Cuando las Tabletas presentan cubierta de gelatina, la etiqueta así lo indica.

Estándares de referencia USP (11)—ER Acetaminofeno USP.

Identificación—

A: *Absorción en el Infrarrojo (197K)*—Usar una porción de Tabletas pulverizadas.

ANEXO N°7

MONOGRAFÍA DE IBUPROFENO TABLETAS, SEGÚN USP 30

2602 Ibuprofeno / Monografías Oficiales

USP 30

Ibuprofeno, Tabletas

» Las Tabletas de Ibuprofeno contienen no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_{13}H_{18}O_2$.

Envasado y almacenamiento—Conservar en envases bien cerrados.

Etiquetado—Las Tabletas con cubierta de gelatina se etiquetan como tales.

Estándares de referencia USP (11)—ER Ibuprofeno USP.

Identificación—

A: Moler 1 Tableta hasta polvo fino en un mortero, agregar aproximadamente 5 mL de cloroformo y agitar con un movimiento circular. Filtrar la mezcla y evaporar el filtrado con ayuda de una corriente de nitrógeno hasta sequedad: el espectro de absorción IR de una dispersión en aceite mineral del residuo así obtenido presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar de ER Ibuprofeno USP.

B: Su tiempo de retención, relativo al del estándar interno, determinado según se indica en la *Valoración*, se corresponde con el del ER Ibuprofeno USP.

Disolución (711)—

Medio: solución amortiguadora de fosfato de pH 7,2 (ver *Soluciones amortiguadoras* en la sección *Reactivos, Indicadores y Soluciones*); 900 mL.

Aparato 2: 50 rpm.

Tiempo: 60 minutos.

Procedimiento—Determinar la cantidad disuelta de $C_{13}H_{18}O_2$ a partir de las absorbancias UV a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 221 nm, de porciones filtradas de la solución en análisis, si fuera necesario diluidas apropiadamente con un concentración conocida de ER Ibuprofeno USP en el mismo medio. [NOTA—En el caso de Tabletas etiquetadas como recubiertas con gelatina, determinar la cantidad disuelta de $C_{13}H_{18}O_2$ a partir de la absorbancia UV a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 266 nm, de la que se resta la absorbancia a 280 nm, en comparación con la Solución estándar medida de manera similar.]

Tolerancias—No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de $C_{13}H_{18}O_2$ se disuelve en 60 minutos.

Uniformidad de unidades de dosificación (905): cumplen con los requisitos.

Agua, Método I (921): no más de 5,0%, excepto que las Tabletas etiquetadas como recubiertas con gelatina están exentas de este requisito.

Límite de 4-isobutil acetofenona—Usando los cromatogramas de la *Preparación de valoración* y la *Solución estándar de 4-isobutil acetofenona* obtenidos según se indica en la *Valoración*, calcular el porcentaje de 4-isobutil acetofenona ($C_{12}H_{16}O$) en las Tabletas tomadas, por la fórmula:

$$10000C(A/WT)(R_U/R_S)$$

en donde C es la concentración, en mg por mL, de 4-isobutil acetofenona en la *Solución estándar de 4-isobutil acetofenona*; A es el peso promedio, en mg, de una Tableta; W es el peso del polvo de las Tabletas tomado para preparar la *Preparación de valoración*; I es la cantidad, en mg, de ibuprofeno por Tableta según lo obtenido en la *Valoración*; y R_U y R_S son los cocientes de respuesta correspondientes a los picos de 4-isobutil acetofenona y valeroferonona, obtenidos de la *Preparación de valoración* y la *Preparación estándar*, respectivamente: no se encuentra más de 0,1% por Tableta.

Valoración—

Fase móvil, Solución de estándar interno y Preparación estándar—Preparar según se indica en *Valoración en Ibuprofeno*.

Solución estándar de 4-isobutil acetofenona—Disolver cuantitativamente una cantidad, pesada con exactitud, de 4-isobutil acetofenona en acetonitrilo para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,6 mg por mL. Agregar 2,0 mL de esta solución madre a un matraz volumétrico

de 100 mL, diluir a volumen con *Solución de estándar interno* y mezclar para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,012 mg por mL.

Preparación de valoración—Pesar y reducir a polvo fino no menos de 20 Tabletas. Transferir una porción del polvo, pesada con exactitud, equivalente a 1200 mg de ibuprofeno, a un recipiente adecuado, agregar 100,0 mL de *Solución de estándar interno* y agitar durante 10 minutos. [NOTA—En el caso de Tabletas recubiertas, colocar un número de Tabletas, contado con exactitud, equivalente a no menos de 1200 mg de ibuprofeno, en un recipiente; agregar un volumen, medido con exactitud, de *Solución de estándar interno* suficiente para obtener una *Preparación de valoración* que contenga aproximadamente 12 mg de ibuprofeno por mL y aproximadamente 15 perlas de vidrio, y agitar hasta la desintegración total de las Tabletas.] Centrifugar una porción de la suspensión así obtenida y usar el sobrenadante transparente como *Preparación de valoración*.

Sistema cromatográfico (ver *Cromatografía (621)*)—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 254 nm y una columna de 4,6 mm × 25 cm rellena con material L1. La velocidad de flujo es aproximadamente 2 mL por minuto. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,75 para el ibuprofeno y 1,0 para la valeroferonona; los factores de asimetría para los picos individuales no son mayores de 2,5; la resolución, R , entre ibuprofeno y valeroferonona no es menor de 2,5; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2,0%. Cromatografiar la *Solución estándar de 4-isobutil acetofenona* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 1,0 para la valeroferonona y 1,2 para la 4-isobutil acetofenona; los factores de asimetría para los picos individuales son no más de 2,5; la resolución, R , entre valeroferonona y 4-isobutil acetofenona no es menor de 2,5; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2,0%.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 5 μ L) de la *Preparación estándar*, de la *Preparación de valoración* y de la *Solución estándar de 4-isobutil acetofenona*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de ibuprofeno ($C_{13}H_{18}O_2$) en cada Tableta tomada, por la fórmula:

$$100C(A/W)(R_U/R_S)$$

en donde C es la concentración, en mg por mL, de ER Ibuprofeno USP en la *Preparación estándar*; A es el peso promedio, en mg, de una Tableta; W es el peso, en mg, del polvo de las Tabletas tomado para preparar la *Preparación de valoración*; y R_U y R_S son los cocientes de respuesta correspondientes a los picos de ibuprofeno y valeroferonona, obtenidos de la *Preparación de valoración* y la *Preparación estándar*, respectivamente. En el caso de tomar Tabletas intactas, calcular la cantidad, en mg, de ibuprofeno ($C_{13}H_{18}O_2$) en cada Tableta, por la fórmula:

$$(CV/N)(R_U/R_S)$$

en donde V es el volumen, en mL, de la *Solución de estándar interno* usado para preparar la *Preparación de valoración*; N es el número de Tabletas tomadas; y los otros términos son los definidos anteriormente.

Ibuprofeno, Suspensión Oral

» La Suspensión Oral de Ibuprofeno contiene no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_{13}H_{18}O_2$.

Envasado y almacenamiento—Conservar en envases bien cerrados y almacenar a temperatura ambiente controlada.

ANEXO N°8

APARTADO <197> PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA, SEGÚN USP 30

154 (197) Pruebas de Identificación Espectrofotométrica / Pruebas Químicas

USP 30

mezcla de gel de sílice octilsilanizada para cromatografía. Activar la placa calentándola a 130° durante 20 minutos, dejar que se enfríe y utilizarla mientras aún esté tibia.

Procedimiento—Aplicar por separado 1 µL de la *Solución Estándar*, 1 µL de la *Solución de Prueba* y 1 µL de la *Solución de Resolución* a la *Placa para Cromatografía*. Dejar que las aplicaciones se sequen y desarrollar el cromatograma en la *Fase Móvil* hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido aproximadamente tres cuartos de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara de desarrollo, marcar el frente de la fase móvil y dejar que la placa se seque al aire. Exponer la placa a vapores de amoníaco durante 5 minutos y localizar rápidamente las manchas en la placa observándola bajo luz UV de longitud de onda larga; el cromatograma de la *Solución de Resolución* presenta manchas bien separadas y el valor R_f , la intensidad y el aspecto de la mancha principal obtenida de la *Solución de Prueba* se corresponden con los de la mancha obtenida de la *Solución Estándar*.

<197> PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA

Las pruebas espectrofotométricas son las de mayor importancia en la identificación de muchas de las sustancias químicas del compendio. Los procedimientos de prueba que se indican a continuación se aplican a sustancias que absorben radiación infrarroja (IR) y/o UV (ver *Espectrofotometría y Dispersión de Luz* (851)).

El espectro de absorción IR de una sustancia, en comparación con el que se obtuvo concomitantemente para el Estándar de Referencia USP correspondiente, proporciona quizá la evidencia más concluyente de la identidad de la sustancia, que puede obtenerse en una sola prueba. El espectro de absorción UV, por otro lado, no presenta un alto grado de especificidad. La conformidad con las especificaciones de prueba referentes tanto para la absorción IR como con la absorción UV, según se indica en una gran proporción de monografías oficiales, deja pocas dudas, si las hubiera, con respecto a la identidad de la muestra que se está examinando.

ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO

Se indican seis métodos para la preparación de muestras de prueba y Estándares de Referencia previamente secados para el análisis. La referencia (197K) en una monografía significa que la sustancia que se está examinando se mezcla íntimamente con bromuro de potasio. La referencia (197M) en una monografía significa que la sustancia que se está examinando se muele finamente y se dispersa en aceite mineral. La referencia (197F) en una monografía significa que la sustancia que se está examinando se suspende para entre placas adecuadas (por ejemplo, de cloruro de sodio o bromuro de potasio) adecuadas. La referencia (197S) significa que se prepara una solución de concentración especificada en el solvente especificado en la monografía individual, y que la solución se examina en celdas de 0,1 mm, a menos que se especifique una longitud de paso diferente para las celdas en la monografía individual. La referencia (197A) significa que la sustancia que se está examinando está en contacto íntimo con un elemento de reflexión interna para el análisis de reflectancia total atenuada (ATR). La referencia (197E) significa que la sustancia que se está analizando se presiona contra una placa adecuada para el análisis por microscopía IR para obtener una muestra delgada. Las técnicas ATR (197A) y (197E) pueden usarse como métodos alternativos para (197K), (197M), (197F) y (197S) cuando la prueba se realiza cualitativamente y los espectros del Estándar de Referencia se obtienen de manera similar.

Registrar los espectros de la muestra de prueba y el correspondiente Estándar de Referencia USP en el intervalo de aproximadamente 2,6 µm a 15 µm (3800 cm⁻¹ a 650 cm⁻¹) a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. El espectro de absorción IR de la preparación obtenida a partir de la muestra de

prueba, previamente secada bajo las condiciones especificadas para el Estándar de Referencia correspondiente, a menos que se especifique algo diferente, o que el Estándar de Referencia se emplee sin secar, presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar del Estándar de Referencia USP correspondiente.

Las diferencias que pueden observarse en los espectros así obtenidos a veces se atribuyen a la presencia de polimorfos, lo cual no es siempre aceptable (ver *Procedimiento en Espectrofotometría y Dispersión de Luz* (851)). Por lo tanto, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, continuar del siguiente modo. Si aparece una diferencia en los espectros IR del analito y del estándar, disolver porciones iguales de la muestra de prueba y del Estándar de Referencia en volúmenes iguales de un disolvente apropiado, evaporar la solución hasta sequedad en envases similares, bajo condiciones idénticas, y repetir la prueba con los residuos.

ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA

La referencia (197U) en una monografía significa que una solución de prueba y una Solución Estándar se examinan espectrofotométricamente, en celdas de 1 cm, sobre el intervalo espectral de 200 nm a 400 nm, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

Disolver una porción de la sustancia que se está examinando en el Medio especificado para obtener una solución de prueba que tenga la concentración especificada en la monografía para *Solución*. En forma similar, preparar una Solución Estándar que contenga el Estándar de Referencia USP correspondiente.

Registrar y comparar los espectros obtenidos concomitantemente para la solución de prueba y la Solución Estándar. Calcular los cocientes de absorptividad y/o absorbancia si estos criterios están incluidos en una monografía individual. A menos que se especifique algo diferente, las absorbancias indicadas para estos cálculos son aquellas medidas a la absorbancia máxima, aproximadamente a la longitud de onda especificada en la monografía individual. Cuando la absorbancia se deba medir aproximadamente a la longitud de onda especificada en lugar de la máxima absorbancia, las abreviaturas (min) y (sh) se utilizan para indicar un mínimo y un hombro (shoulder), respectivamente, en un espectro de absorción. Los requisitos se cumplen si los espectros de absorción UV de la solución de prueba y de la Solución Estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda y los cocientes de absorptividad y/o absorbancia están dentro de los límites especificados.

<201> PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA

PROCEDIMIENTO GENERAL

El procedimiento descrito a continuación tiene como fin verificar la identificación de muchos fármacos farmacopeicos y de sus formas farmacéuticas correspondientes.

Preparar una solución de prueba según las indicaciones de la monografía individual correspondiente. En una placa para cromatografía en capa delgada adecuada, recubierta con una capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm (ver *Cromatografía* (621)), aplicar, en una línea paralela al borde y aproximadamente a 2 cm, 10 µL de esta solución y 10 µL de una Solución estándar; preparada a partir del Estándar de Referencia USP del fármaco que se quiere identificar, en el mismo disolvente y a la misma concentración que para la solución de prueba, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. Dejar que se

ANEXO N°9

APARTADO < 711 > DISOLUCIÓN, SEGÚN USP 30

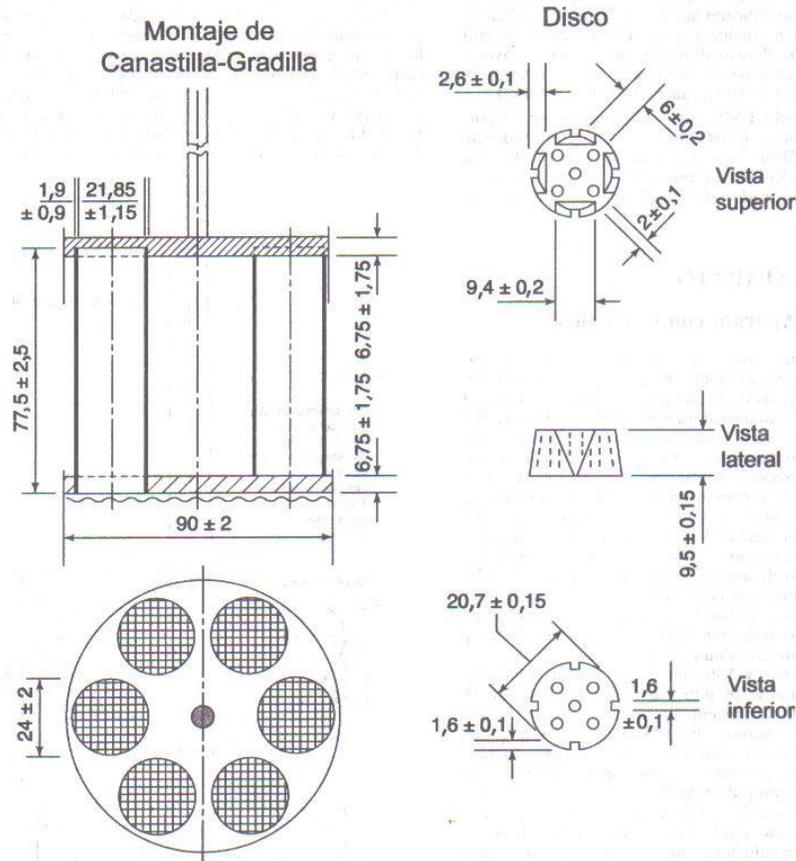


Figura 1. Aparato de desintegración. (Todas las dimensiones están expresadas en mm.)

Tabletas Sublinguales—Aplicar la prueba para *Tabletas Sin Cubierta*. Al final del tiempo especificado en la monografía individual; todas las tabletas se han desintegrado. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 del total de 18 tabletas analizadas se desintegran completamente.

Cápsulas de Gelatina Dura—Aplicar la prueba para *Tabletas Sin Cubierta*. Fijar a la superficie de la placa superior del montaje de canastilla-gradilla, una tela de alambre que se pueda desprender, que tenga una trama cuadrada simple con aberturas de 1,8 mm a 2,2 mm y con un diámetro de alambre de 0,60 mm a 0,655 mm, según se describe en *Montaje de Canastilla-Gradilla*. Observar las cápsulas dentro del tiempo especificado en la monografía individual; todas las cápsulas se han desintegrado excepto los fragmentos de las cubiertas. Si 1 ó 2 cápsulas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 cápsulas adicionales: no menos de 16 del total de 18 cápsulas analizadas se desintegran completamente.

Cápsulas de Gelatina Blanda—Proceder según se indica en *Cápsulas de Gelatina Dura*.

(711) DISOLUCIÓN

Este capítulo general está armonizado con los textos correspondientes de la *Farmacopea Europea* y/o la *Farmacopea Japonesa*. Estas farmacopeas se han comprometido a no realizar ningún cambio unilateral a este capítulo armonizado.

Las partes del texto de este capítulo general que son texto USP nacional y, por lo tanto, no forman parte del texto armonizado, están indicadas con símbolos (*, •) para especificar este hecho.

Esta prueba se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución *si estuvieran indicados en la monografía individual, • de las formas farmacéuticas administradas oralmente. Para los fines de este capítulo general, una unidad de dosificación está definida como 1 tableta, 1 cápsula o la cantidad que se especifique. *De los tipos de aparatos que se describen en este capítulo, utilizar el que se especifica en la monografía individual. Cuando la etiqueta indica que el artículo tiene recubrimiento entérico, y cuando la monografía individual incluye una prueba de disolución o desintegración sin establecer particularmente que se debe aplicar a los artículos de liberación retardada, emplear el procedimiento y la interpretación indicados para *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada* a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. Si se trata de cápsulas de gelatina dura o blanda, o de tabletas recubiertas con gelatina que no cumplen con las especificaciones de *Disolución*, repetir la prueba del

dimensiones que aparecen en la *Figura 3*, a menos que se especifique algo diferente *en la monografía individual.*

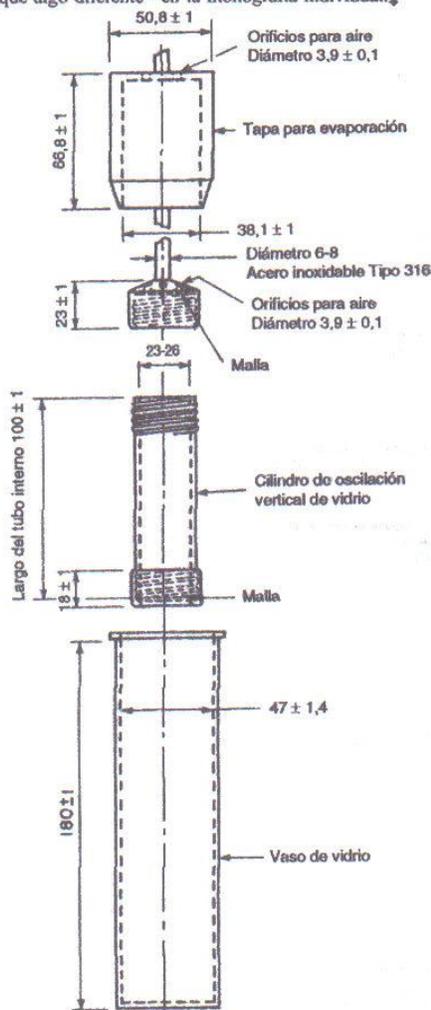


Figura 3. Aparato 3 (cilindro oscilante)

Aparato 4 (Celda de Flujo)

El equipo se compone de un depósito y una bomba para el *Medio de Disolución*, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene el *Medio de Disolución* a $37 \pm 0,5^\circ$. Usar la celda del tamaño especificado *en la monografía individual.*

La bomba desplaza el *Medio de Disolución* a través de la celda de flujo en dirección ascendente. La bomba tiene un intervalo de operación de 240 mL a 960 mL por hora y las velocidades de flujo estándares son de 4 mL, 8 mL y 16 mL por minuto. La bomba debe suministrar un flujo constante ($\pm 5\%$ de la velocidad de flujo nominal); el perfil del flujo es sinusoidal con una pulsación de 120 ± 10 pulsos por minuto.

La celda de flujo (ver las *Figuras 4 y 5*), de un material transparente e inerte, está montada verticalmente con un sistema de filtro (especificado en la monografía individual) que impide que se escapen partículas no disueltas de la parte superior de la celda; el

diámetro estándar de la celda se ubica entre 12 mm y 22,6 mm; la base cónica de la celda está generalmente llena de pequeñas perlas de vidrio de aproximadamente 1 mm de diámetro y una de esas perlas, de aproximadamente 5 mm, está ubicada en el ápice para proteger el tubo de entrada del fluido; se dispone de un portatabletas (ver las *Figuras 4 y 5*) para colocar formas farmacéuticas especiales, por ejemplo, tabletas estratificadas. La celda se sumerge en un baño de agua y se mantiene la temperatura a $37 \pm 0,5^\circ$.

El aparato emplea un mecanismo de abrazadera y dos juntas de goma para fijar la celda. La bomba está separada de la unidad de disolución a fin de proteger a esta última de las vibraciones que pueda originar la bomba. La bomba no debe estar colocada en un nivel superior al de los recipientes de depósito. Las conexiones entre tubos son lo más cortas posible. Emplear tuberías de material inerte, como por ejemplo teflón de 1,6 mm de diámetro interno y conexiones con rebordes químicamente inertes.

APTITUD DEL APARATO

La determinación de la aptitud del aparato que se utilizará en la prueba de disolución debe incluir el cumplimiento de las dimensiones y tolerancias indicadas anteriormente. Otros parámetros de prueba cruciales que es necesario controlar periódicamente mientras se usa el aparato, incluyen el volumen y la temperatura del *Medio de Disolución*, la velocidad de rotación (*Aparato 1 y Aparato 2*), velocidad de inmersión (*Aparato 3*) y velocidad de flujo del medio (*Aparato 4*).

Controlar periódicamente que el desempeño del equipo de disolución sea aceptable. *Comprobar la aptitud de un aparato individual mediante la *Prueba de Aptitud del Aparato*.

Prueba de Aptitud del Aparato, Aparatos 1 y 2—Analizar individualmente 1 tableta de un Calibrador de Disolución USP, Tipo Desintegrable, y por otro lado 1 tableta de Calibrador de Disolución USP, Tipo no Desintegrable, de acuerdo con las condiciones operativas especificadas. El aparato es apto si los resultados obtenidos están dentro del intervalo aceptable que aparece en el certificado del calibrador.

Prueba de Aptitud del Aparato, Aparato 3—Analizar individualmente 1 Tableta de Liberación de Fármacos USP (Dosis Única) de acuerdo con las condiciones operativas especificadas. El aparato es adecuado si los resultados obtenidos están dentro del intervalo aceptable que aparece en el certificado.

Prueba de Aptitud, Aparato 4—[Se incluirá más adelante].*

PROCEDIMIENTO

Aparato 1 y Aparato 2

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar el volumen indicado de *Medio de Disolución* ($\pm 1\%$) en el vaso del aparato indicado *en la monografía individual.* ensamblar el aparato, equilibrar el *Medio de Disolución* a $37 \pm 0,5^\circ$ y quitar el termómetro. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada *en la monografía individual.* Dentro del intervalo de tiempo especificado, o a cada tiempo especificado, retirar una muestra de una zona equidistante entre la superficie del *Medio de Disolución* y la parte superior de la canastilla o aspa rotatoria que no esté a menos de 1 cm de la pared del vaso. [NOTA—Si se indica tomar más de una muestra, reemplazar las alícuotas tomadas para el análisis con volúmenes iguales de *Medio de Disolución* nuevo a 37° o, si se demuestra que no es necesario reemplazar el medio, corregir el cálculo por el cambio de volumen. Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y verificar la temperatura de la mezcla en análisis con una frecuencia

adecuada.] Realizar el análisis *como se indica en la monografía individual, empleando un método de análisis adecuado.³ Repetir la prueba con otras unidades de la forma farmacéutica.

Si se emplean equipos automáticos para muestreo o si se introducen otras modificaciones en el aparato, es necesario verificar que los resultados obtenidos con el aparato modificado son equivalentes a los obtenidos con el aparato estándar descrito en este capítulo general.

Medio de Disolución—Emplear un medio de disolución adecuado. Emplear el disolvente especificado *en la monografía individual. El volumen especificado se refiere a mediciones a temperaturas entre 20° y 25°. Si el *Medio de Disolución* es una solución amortiguada, ajustar el pH al valor indicado con una aproximación de 0,05 unidades respecto del pH indicado *en la monografía individual. [NOTA—Los gases disueltos pueden causar la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la prueba. Si los gases disueltos interfieren con los resultados de la disolución, eliminarlos antes de iniciar las pruebas.]

Tiempo—Cuando se especifica un solo tiempo, la prueba se puede concluir en un periodo más corto, siempre y cuando se cumpla el requisito de cantidad mínima disuelta. Tomar las muestras sólo en los tiempos indicados con una tolerancia de $\pm 2\%$.

***Procedimiento para una Muestra Combinada para Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata**—Usar este procedimiento cuando se especifica un *Procedimiento para una Muestra Combinada* en la monografía individual. Proceder según se indica en *Procedimiento para Aparato 1 y Aparato 2 en Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata*. Combinar volúmenes iguales de soluciones filtradas de las seis o doce muestras individuales tomadas y emplear la muestra combinada como la muestra de prueba. Determinar la cantidad promedio de ingrediente activo disuelto en la muestra combinada.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata*.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata*.

Tiempo—Los tiempos de prueba, que generalmente son tres, se expresan en horas.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

NO ACEPTADO POR LA FARMACOPEA JAPONESA

Emplear el *Método A* o el *Método B* y el aparato especificado *en la monografía individual. Todos los tiempos de prueba especificados deben cumplirse con una tolerancia de $\pm 2\%$, a menos que se especifique algo diferente.

Método A—

Procedimiento *(a menos que se indique algo diferente en la monografía individual).

ETAPA ÁCIDA—Colocar 750 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en el vaso y ensamblar el aparato. Dejar que el medio se equilibre a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, cubrir el vaso y poner en funcionamiento el aparato a la velocidad especificada *en la monografía.

Después de funcionar 2 horas con ácido clorhídrico 0,1 N, retirar una alícuota del líquido y proceder de inmediato como se indica para la *Etapa Amortiguada*.

³ Filtrar las muestras de prueba inmediatamente después de tomarlas, salvo que se demuestre que la filtración no es necesaria. Usar un filtro inerte que no adsorba el ingrediente activo y que no contenga sustancias extrañas que pudieran interferir en el análisis.

⁴ Un método para eliminar los gases es el siguiente: Calentar el medio, mezclando suavemente, hasta aproximadamente 41°; inmediatamente filtrar al vacío utilizando un filtro con un tamaño de poro de 0,45 μ m o menor, mezclando vigorosamente y continuar mezclando al vacío durante aproximadamente 5 minutos. También se puede emplear otra técnica de desgasificación validada para eliminar los gases disueltos.

Realizar un análisis de la alícuota empleando un método de análisis adecuado. *El procedimiento se especifica en la monografía individual.

ETAPA AMORTIGUADA—[NOTA—Completar los pasos de agregar la solución amortiguadora y ajustar el pH en no más de 5 minutos.]

Con el aparato en funcionamiento a la velocidad indicada *en la monografía, agregar al líquido del vaso 250 mL de fosfato de sodio tribásico 0,20 M previamente equilibrado a $37 \pm 0,5^\circ$. Ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de $6,8 \pm 0,05$. Dejar el aparato funcionando durante 45 minutos o durante el tiempo especificado *en la monografía individual. Al finalizar ese período, retirar una alícuota del líquido y efectuar el análisis empleando un método de valoración adecuado. *El procedimiento se especifica en la monografía individual. La prueba puede concluir en un periodo más corto que el especificado para la *Etapa Amortiguada* si el requisito de cantidad mínima disuelta se cumple antes de lo previsto.

Método B—

Procedimiento *(a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual).

ETAPA ÁCIDA—Colocar 1000 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en el vaso y ensamblar el aparato. Dejar que el medio se equilibre a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, cubrir el vaso y poner en funcionamiento el aparato a la velocidad especificada *en la monografía. Después de funcionar 2 horas con ácido clorhídrico 0,1 N, retirar una alícuota del líquido y proceder de inmediato como se indica para la *Etapa Amortiguada*.

Realizar un análisis de la alícuota empleando un método de valoración adecuado. *El procedimiento se especifica en la monografía individual.

ETAPA AMORTIGUADA—[NOTA—Para esta etapa del procedimiento, emplear una solución amortiguadora previamente equilibrada a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$.] Retirar el medio ácido del vaso y agregar 1000 mL de una solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8, preparada mediante la mezcla de ácido clorhídrico 0,1 N y fosfato de sodio tribásico 0,20 M (3 : 1) y ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o con hidróxido de sodio 2 N a un pH de $6,8 \pm 0,05$. [NOTA—Este paso también puede llevarse a cabo extrayendo del aparato el vaso que contiene el ácido, reemplazándolo con otro vaso que contenga la solución amortiguadora y transfiriendo la unidad de dosificación al vaso que contiene la solución amortiguadora.]

Dejar funcionar el aparato durante 45 minutos o durante el tiempo especificado *en la monografía individual. Al cabo de ese período, extraer una alícuota del líquido y analizarla empleando un método de valoración adecuado. *El procedimiento se especifica en la monografía individual. La prueba puede concluir en un periodo más corto que el especificado para la *Etapa Amortiguada* si el requisito de cantidad mínima disuelta se cumple antes de lo previsto.

Aparato 3 (Cilindro Oscilante)

NO ACEPTADO POR LA FARMACOPEA JAPONESA

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar el volumen indicado de *Medio de Disolución* en cada vaso del aparato, ensamblar el aparato, equilibrar el *Medio de Disolución* a $37 \pm 0,5^\circ$ y retirar el termómetro. Colocar 1 unidad de la forma farmacéutica en cada uno de los seis cilindros oscilantes, tomando la precaución de eliminar las burbujas de la superficie de cada unidad de dosificación y poner en funcionamiento el aparato inmediatamente como se especifica *en la monografía individual. Durante el recorrido ascendente y descendente, los cilindros oscilantes recorren una distancia total de 9,9 cm a 10,1 cm. Dentro del intervalo de tiempo especificado, o en cada tiempo especificado, elevar los cilindros oscilantes y retirar una porción de la solución en análisis de una zona equidistante entre la superficie del *Medio de Disolución* y el fondo de cada vaso. Efectuar el análisis como se indica *en la monografía individual. Si fuera necesario, repetir la prueba con otras unidades de forma farmacéutica.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 1 y Aparato 2*.

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en Aparato 1 y Aparato 2.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en Aparato 3.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada* en Aparato 1 y Aparato 2.

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada* en Aparato 1 y Aparato 2.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B* en Aparato 1 y Aparato 2 usando una fila de vasos para los medios de la etapa ácida y la siguiente fila de vasos para los medios de la etapa amortiguada y usando los volúmenes de medio especificados (generalmente de 300 mL).

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en Aparato 1 y Aparato 2.

Aparato 4 (Celda de Flujo)

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar las perlas de vidrio en la celda especificada *en la monografía. Colocar 1 unidad de dosificación sobre las perlas o, si así se especifica *en la monografía, sobre un soporte. Colocar la tapa del filtro y unir las partes mediante una abrazadera adecuada. Introducir con la bomba el *Medio de Disolución* calentado a $37 \pm 0,5^\circ$ a través del extremo inferior de la celda a fin de obtener la velocidad de flujo especificada *en la monografía individual, y medida con una aproximación del 5%. Recoger el eluato en fracciones en cada tiempo indicado. Efectuar el análisis como se indica *en la monografía individual. Repetir la prueba con otras unidades de forma farmacéutica.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en Aparato 1 y Aparato 2.

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en Aparato 1 y Aparato 2.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en Aparato 4.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en Aparato 4.

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en Aparato 4.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada* en Aparato 1 y Aparato 2 empleando los medios indicados.

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada* en Aparato 1 y Aparato 2.

INTERPRETACIÓN

Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata

A menos que se especifique algo diferente *en la monografía individual, se cumplen los requisitos si la cantidad de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajusta a la *Tabla de Aceptación 1*. Continuar con las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a S_1 o a S_2 . La cantidad, Q , es la cantidad de ingrediente activo disuelta *especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido declarado de la unidad de dosificación; los valores de 5%, 15% y 25% en la *Tabla de Aceptación 1* son los porcentajes del contenido declarado de forma que estos valores y Q están expresados en unidades equivalentes.

Tabla de Aceptación 1

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

***Muestra Combinada para Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata**—A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, se cumplen con los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de la muestra combinada se ajustan a la *Tabla de Aceptación para una Muestra Combinada* adjunta. Continuar con las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a la S_1 o a la S_2 . La cantidad, Q , es la cantidad de ingrediente activo disuelto especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido declarado.

Tabla de Aceptación para una Muestra Combinada

Etapa	Cantidad Analizada	Criterios de Aceptación
S_1	6	La cantidad disuelta promedio no es menor que $Q + 10\%$.
S_2	6	La cantidad disuelta promedio ($S_1 + S_2$) es igual a o mayor que $Q + 5\%$.
S_3	12	La cantidad disuelta promedio ($S_1 + S_2 + S_3$) es igual a o mayor que Q .

Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada

A menos que se especifique algo diferente *en la monografía individual, se cumplen los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajustan a la *Tabla de Aceptación 2*. Continuar con los tres niveles de prueba a menos que los resultados se ajusten a L_1 o a L_2 . Los límites de la cantidad disuelta de ingrediente activo se expresan como porcentajes del contenido declarado. Los límites comprenden cada valor de Q , que representa la cantidad disuelta en cada intervalo fraccional de dosificación. Si se especifica más de un intervalo *en la monografía individual, los criterios de aceptación se aplican por separado a cada intervalo.

ANEXO N°10

**APARTADO < 905 > UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE
DOSIFICACIÓN, SEGÚN USP 30**

(905) UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

[NOTA—En este capítulo, los términos *unidad* y *unidad de dosificación* son sinónimos.]

Para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad.

El término “uniformidad de unidades de dosificación” se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. Por lo tanto, los requisitos de este capítulo son aplicables a cada fármaco incluido en unidades de dosificación que contengan uno o más fármacos, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, *Uniformidad de Contenido* o *Variación de Peso* (ver Tabla 1). La prueba de *Uniformidad de Contenido* se basa en la valoración del contenido individual de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados. El método de *Uniformidad de Contenido* se puede aplicar en todos los casos. La prueba de *Uniformidad de Contenido* se requiere para las formas farmacéuticas que se describen en (C1)–(C6) a continuación:

- (C1) tabletas recubiertas, excepto las tabletas recubiertas con película que contengan 25 mg o más de un fármaco que corresponda al 25% o más (en peso) de una tableta;
- (C2) sistemas transdérmicos;
- (C3) suspensiones o emulsiones o geles en envases de dosis única o en cápsulas blandas destinadas exclusivamente para administración sistémica (no para los fármacos destinados para administración externa, cutánea);
- (C4) inhalaciones (que no sean soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico destinadas para uso en nebulizadores) envasadas en unidades de dosificación prefijadas. Para inhaladores y unidades de dosificación prefijadas cuya etiqueta indique que están destinadas para ser utilizadas con un dispositivo de inhalación específico, ver también *Aerosoles*, *Atomizadores Nasales*, *Inhaladores de Dosis Fijas e Inhaladores de Polvo Seco* (601);
- (C5) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que contienen sustancias agregadas inactivas o activas, excepto cuando se pueda aplicar la prueba de *Variación de Peso* en las situaciones especiales que se indican a continuación en (W2) y (W3); y
- (C6) supositorios.

La prueba de *Variación de Peso* es aplicable para las siguientes formas farmacéuticas:

Tabla 1. Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para Formas Farmacéuticas

Forma Farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y Proporción de Fármaco	
			≥25 mg y ≥25%	<25 mg o <25%
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	Recubiertas	Película	VP	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Rígidas		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
	Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VP	VP
		Otros	UC	UC
Suspensión, emulsión o gel para uso sistémico exclusivamente, envasado en envases unitarios			UC	UC
Soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o plástico y destinadas para ser utilizadas en nebulizadores, y soluciones orales envasadas en envases de dosis única y cápsulas blandas			VP	VP
Inhalaciones (que no sean soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico y destinadas para ser utilizadas en nebulizadores) envasadas en unidades de dosificación prefijadas			UC	UC
Sistemas Transdérmicos			UC	UC
Supositorios			UC	UC
Otros			UC	UC

- (W1) soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico, destinadas para ser utilizadas en nebulizadores y soluciones orales envasadas en envases unitarios y en cápsulas blandas;
- (W2) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que no contienen sustancias agregadas, ya sea activas o inactivas;
- (W3) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios, con o sin sustancias agregadas, activas o inactivas, que hayan sido preparados a partir de soluciones verdaderas y liofilizadas en sus envases finales y cuyas etiquetas indiquen este método de preparación; y
- (W4) cápsulas rígidas, tabletas sin cubierta o tabletas recubiertas con película que contengan 25 mg o más de un fármaco que represente el 25% o más, en peso, de la unidad de dosificación o, en el caso de cápsulas rígidas, el contenido de las cápsulas, excepto si se demuestra la uniformidad de otros fármacos presentes en proporciones menores cumpliendo con los requisitos de *Uniformidad de Contenido*.

La prueba de *Uniformidad de Contenido* se requiere para todas las formas farmacéuticas que no cumplen las condiciones enumeradas anteriormente para la prueba de *Variación de Peso*. Alternativamente, los productos enumerados anteriormente en el ítem (W4) que no cumplen los requisitos del límite de 25 mg/25% se pueden analizar mediante la prueba de *Variación de Peso* en lugar de la prueba de *Uniformidad de Contenido* si la desviación estándar relativa (RSD, por sus siglas en inglés) de la concentración del fármaco en las unidades de dosificación finales no es más de 2%, basándose en los datos de validación del proceso y los datos obtenidos durante el desarrollo. La RSD de la concentración es la RSD de la concentración por unidad de dosis (p/p o p/v), en donde la concentración por unidad de dosis es igual al resultado de la valoración por unidad de dosis dividido por el peso de la unidad de dosis individual. Ver la fórmula de la RSD en la *Tabla 2*.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Seleccionar no menos de 30 unidades y proceder del siguiente modo para la forma farmacéutica designada. Cuando la cantidad de fármaco en una única unidad de dosificación difiera de la cantidad requerida en la *Valoración*, ajustar el grado de dilución de las soluciones y/o el volumen de las alícuotas de manera que la concentración de los fármacos en la solución final sea del mismo orden que la obtenida en el procedimiento de *Valoración*; o, en el caso de una volumetría, usar una solución volumétrica de distinta concentración, si fuera necesario, de manera que se requiera un volumen adecuado de solución volumétrica (ver *Volumetría* (541)); ver también *Procedimientos en Pruebas y Valoraciones en Advertencias y Requisitos Generales*. Si se realizan tales modificaciones en el procedimiento de *Valoración* establecido en la monografía individual, hacer los cambios correspondientes en la fórmula de cálculo y en el factor de valoración.

Cuando se especifica un *Procedimiento especial para uniformidad de contenido* en la prueba de *Uniformidad de unidades de dosificación* en la monografía individual, hacer las correcciones necesarias de los resultados obtenidos como se indica a continuación.

- (1) Preparar una muestra con un número suficiente de unidades de dosificación para proporcionar la cantidad de muestra requerida en la *Valoración* en la monografía individual más la cantidad requerida para el *Procedimiento especial para uniformidad de*

contenido en la monografía, reduciendo a polvo fino las tabletas o mezclando el contenido de las cápsulas o las soluciones orales, las suspensiones, las emulsiones, los geles o los sólidos en envases unitarios para obtener una mezcla homogénea. Si no se puede obtener una mezcla homogénea de esta manera, emplear disolventes adecuados u otros procedimientos para preparar una solución que contenga todo el fármaco y usar alícuotas apropiadas de esta solución para los procedimientos especificados.

- (2) Valorar sendas porciones exactamente medidas de la muestra de cápsulas o tabletas o suspensiones o inhalaciones o sólidos en envases unitarios, tanto (a) según se indica en la *Valoración* como (b) empleando el *Procedimiento especial para uniformidad de contenido* en la monografía.
- (3) Calcular el peso del fármaco equivalente a una unidad de dosificación promedio, usando: (a) los resultados obtenidos mediante el procedimiento de *Valoración* y (b) los resultados obtenidos mediante el procedimiento especial.
- (4) Calcular el factor de corrección, F , por la fórmula:

$$F = W/P$$

en donde W es el peso del fármaco equivalente a 1 unidad de dosificación promedio obtenido mediante el procedimiento de *Valoración* y P es el peso del fármaco equivalente a 1 unidad de dosificación promedio obtenido mediante el procedimiento especial. Si

$$\frac{100|W - P|}{W}$$

es mayor de 10, el uso de un factor de corrección no es válido.

- (5) El factor de corrección sólo se podrá aplicar si F no es menor de 1,030 ni mayor de 1,100, o no es menor de 0,900 ni mayor de 0,970. Si F está comprendido entre 0,970 y 1,030, no se requiere corrección.
- (6) Si F está entre 1,030 y 1,100, o entre 0,900 y 0,970, calcular el peso del fármaco en cada unidad de dosificación multiplicando por F cada uno de los pesos hallados usando el procedimiento especial.

Tabletas Sin Cubierta, Recubiertas o Moldeadas, Cápsulas, Soluciones Orales en Envases Unitarios, Suspensiones Orales o Emulsiones Orales o Geles Orales en Envases Unitarios y Sólidos (incluidos Sólidos Estériles) en Envases Unitarios—Valorar 10 unidades individualmente como se indica en la *Valoración* en la monografía individual, a menos que se especifique algo diferente en el *Procedimiento para uniformidad de contenido* en la monografía individual. Calcular el valor de aceptación como se indica a continuación.

Para soluciones orales, suspensiones orales, emulsiones orales, o geles orales en envases unitarios, realizar la *Valoración* sobre la cantidad de material bien mezclado que drene de un envase individual en no más de 5 segundos, o para productos con valores altos de viscosidad, realizar la *Valoración* sobre la cantidad de material bien mezclado que se obtiene retirando en forma cuantitativa el contenido de un envase individual y expresar los resultados como la dosis entregada.

Cálculo del Valor de Aceptación—Calcular el valor de aceptación mediante la fórmula:

$$|M - \bar{X}| + ks$$

en donde los términos son los definidos en la *Tabla 2*.

Tabla 2

Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{X}	Media de los contenidos individuales (X_1, X_2, \dots, X_n) expresados como el porcentaje de la cantidad declarada		
X_1, X_2, \dots, X_n	Contenido individual de las unidades probadas, expresado como el porcentaje de la cantidad declarada		
n	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)		
k	Constante de Aceptabilidad	Si $n = 10$, entonces $k = 2,4$ Si $n = 30$, entonces $k = 2,0$	
s	Desviación estándar de la muestra		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{\frac{1}{2}}$
RSD	Desviación Estándar Relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje de la media)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, entonces	$M = \bar{X}$ (AV = ks)
		Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ (AV = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > 101,5\%$, entonces	$M = 101,5\%$ (AV = $\bar{X} - 101,5 + ks$)
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5 \leq \bar{X} \leq T$, entonces	$M = \bar{X}$ (AV = ks)
		Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ (AV = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = T\%$ (AV = $\bar{X} - T + ks$)

Tabla 2 (Continuación)

Variable	Definición	Condiciones	Valor
Valor de Aceptación (AV)			fórmula general: $ M - \bar{X} + ks$ (Los cálculos especificados anteriormente son para los distintos casos.)
L1	Máximo valor de aceptación permitido		L1 = 15,0 a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual
L2	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada a partir del valor calculado de M	En el lado del valor menor, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor de $(1 - L2*0,01)M$, mientras que en el lado del valor superior ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor de $(1 + L2*0,01)M$. (Esto está basado en un valor de L2 de 25,0.)	L2 = 25,0 a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual
T	Valor deseado en el momento de la fabricación. A los efectos de esta Farmacopea, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, T es 100,0% y a los efectos de la fabricación, T es el valor asignado al fármaco, aprobado por el fabricante, en el momento de la fabricación.		

Supositorios, Sistemas Transdérmicos e Inhalaciones Envasados en Unidades de Dosificación Prefijadas—[NOTA—Para estas formas farmacéuticas no se requiere el cálculo de valores de aceptación.] Valorar 10 unidades individualmente como se indica en la *Valoración* en la monografía individual, a menos que se indique algo diferente en el *Procedimiento para uniformidad de contenido*.

VARIACIÓN DE PESO

Seleccionar no menos de 30 unidades de dosificación y proceder del siguiente modo para la forma farmacéutica designada. El resultado de la *Valoración*, obtenido como se indica en la monografía individual, se designa como resultado *A*, y se expresa como % de la cantidad declarada en la etiqueta (ver *Cálculo del Valor de Aceptación*). Suponer que la concentración (el peso del fármaco por unidad de dosificación) es uniforme. [NOTA—Para determinaciones de valoración se pueden extraer del mismo lote muestras diferentes de estas unidades de prueba.]

Tabletas sin Cubierta o Recubiertas con Película—Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente. Calcular el contenido de fármaco de cada tableta, expresado como % de la cantidad declarada, a partir del peso de la tableta individual y del resultado de la *Valoración*. Calcular el valor de aceptación.

Cápsulas Rígidas—Pesar con exactitud 10 cápsulas individualmente, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. Retirar el contenido de cada cápsula por un medio adecuado. Pesar individualmente con exactitud las cubiertas vacías y calcular para cada cápsula el peso neto de su contenido restando el peso de la cubierta del peso bruto respectivo. Calcular el contenido de fármaco de cada cápsula, expresado como % de la cantidad declarada, a partir del peso neto del contenido de la cápsula individual y del resultado de la *Valoración*. Calcular el valor de aceptación.

Cápsulas Blandas—Pesar con exactitud 10 cápsulas intactas individualmente para obtener sus pesos brutos, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. Luego cortar y abrir las cápsulas con ayuda de un instrumento cortante seco, limpio y adecuado, como por ejemplo una tijera o una hoja afilada, y retirar el contenido lavando con un disolvente adecuado. Dejar que el disolvente ocluido se evapore de las cubiertas a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos, tomando precauciones para evitar la absorción o la pérdida de humedad. Pesar las cubiertas individuales y calcular el contenido neto. Calcular el contenido de fármaco en cada cápsula, expresado como % de la cantidad declarada, a partir del peso neto del producto retirado de la cápsula individual y del resultado de la *Valoración*. Calcular el valor de aceptación.

Sólidos (Incluidos los Sólidos Estériles) en Envases Unitarios—Proceder como se indica para *Cápsulas Rígidas*, tratando cada unidad como allí se describe. Calcular el valor de aceptación.

Soluciones Orales Envasadas en Envases Unitarios—Pesar con exactitud la cantidad de líquido que drena durante no más de 5 segundos de cada uno de 10 envases individuales. Si fuera necesario, calcular el volumen equivalente después de determinar la densidad. Calcular el contenido de fármaco del líquido que drena de cada unidad, expresado como % de la cantidad declarada, a partir del peso neto del contenido del envase individual y del resultado de la *Valoración*. Calcular el valor de aceptación.

Cálculo del Valor de Aceptación—Calcular el valor de aceptación como se muestra en *Uniformidad de Contenido* con la excepción de que el contenido individual de las unidades se reemplaza con el contenido estimado individual, como se define más adelante.

$\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_n$ = contenido estimado individual
de las unidades analizadas, en donde
 $\chi_i = w_i \times A / \bar{w}$

w_1, w_2, \dots, w_n = pesos individuales de las unidades
analizadas,

A = contenido de fármaco (% de la cantidad
declarada) determinado como se
describe en la *Valoración* y

\bar{w} = media de pesos individuales
(w_1, w_2, \dots, w_n).

Soluciones para Inhalación Envasadas en Ampollas de Vidrio o de Plástico y Destinadas para Usar en Nebulizadores—[NOTA—Para estas formas farmacéuticas no se requiere el cálculo de valores de aceptación.] Pesar con exactitud 10 envases individualmente, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada envase. Retirar el contenido de cada envase por un medio adecuado. Pesar individualmente con exactitud los envases vacíos y calcular para cada envase el peso neto de su contenido, restando el peso del envase del peso bruto respectivo. A partir de los resultados de la *Valoración*, obtenidos como se indica en la monografía individual, calcular el contenido de fármaco, expresado como % de la cantidad declarada, en cada uno de los envases.

CRITERIOS

Aplicar los siguientes criterios, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

Tabletas Sin Cubierta, Recubiertas o Moldeadas, Cápsulas, Soluciones Orales en Envases Unitarios, Suspensiones Orales o Emulsiones Orales o Geles Orales en Envases Unitarios y Sólidos (Incluidos Sólidos Estériles) en Envases Unitarios—Se cumplen los requisitos de uniformidad de dosificación si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a $L1\%$. Si el valor de aceptación es mayor que $L1\%$, analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de aceptación. Se cumplen los requisitos si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es menor o igual a $L1\%$, y si el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de $(1 - L2 \times 0,01)M$ ni mayor de $(1 + L2 \times 0,01)M$ como se especifica en *Cálculo del Valor de Aceptación en Uniformidad de Contenido* o en *Variación de Peso*. A menos que se indique algo diferente en la monografía individual, $L1$ es $15,0$ y $L2$ es $25,0$.

Supositorios—

Límite A (si el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual es $100,0$ por ciento o menos)—A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, los requisitos para uniformidad de dosificación se cumplen si la cantidad de sustancia en cada una de las 10 unidades de dosificación, como se determina en el método de *Uniformidad de Contenido* están comprendidas entre $85,0\%$ y $115,0\%$ de la cantidad declarada, y la RSD es menor o igual a $6,0\%$.

Si 1 unidad está fuera del intervalo entre $85,0\%$ y $115,0\%$ de la cantidad declarada en la etiqueta y ninguna unidad está fuera del intervalo de $75,0\%$ a $125,0\%$ de la cantidad declarada, o si el RSD es más de $6,0\%$, o si ambas condiciones prevalecen, analizar 20 unidades adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de 1 unidad de las 30 está fuera del intervalo de $85,0\%$ a $115,0\%$ de la cantidad declarada y ninguna unidad está fuera del intervalo de $75,0\%$ a $125,0\%$ de la cantidad declarada y el RSD de 30 unidades de dosificación no es más de $7,8\%$.

Límite B (si el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual es más de $100,0$ por ciento)—

- (1) Si el valor promedio de las unidades de dosificación analizadas es $100,0$ por ciento o menos, los requisitos son los especificados en *Límite A*.
- (2) Si el valor promedio de las unidades de dosificación analizadas es mayor o igual al promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual, los requisitos son los especificados en *Límite A*, excepto que la frase "cantidad declarada" se reemplaza por la frase "cantidad declarada multiplicada por el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual dividido por 100".

ANEXO N°11

**APARTADO < 851 > ESPECTROFOTOMETRÍA Y DISPERSIÓN DE LUZ,
SEGÚN USP 30**

(851) ESPECTROFOTOMETRÍA Y DISPERSIÓN DE LUZ

MEDICIONES EN EL ULTRAVIOLETA, VISIBLE, INFRARROJO, ABSORCIÓN ATÓMICA, FLUORESCENCIA, TURBIDIMETRÍA, NEFELOMETRÍA Y RAMAN

La *espectrofotometría de absorción* es la medición de una interacción entre una radiación electromagnética y las moléculas o átomos de una sustancia química. Las técnicas que se emplean frecuentemente en el análisis farmacéutico incluyen la espectroscopia de absorción atómica, en el espectro UV, en el visible y en el IR. La medición espectrofotométrica en la región visible anteriormente se denominaba *colorimetría*; sin embargo, es más preciso emplear el término "colorimetría" sólo en aquellos casos en que se considera la percepción humana del color.

La *Espectrofotometría de Fluorescencia* es la medición de la emisión de luz de una sustancia química cuando se expone a la radiación UV, visible u otra radiación electromagnética. Por lo general, la luz emitida por una solución fluorescente tiene una intensidad máxima a una longitud de onda mayor que la de la radiación de excitación, por lo general en aproximadamente 20 ó 30 nm.

La *Dispersión de Luz* implica la medición de la luz dispersada debido a inhomogeneidades submicroscópicas de densidad óptica de las soluciones y es útil para la determinación de pesos moleculares promedio de sistemas polidispersos en el intervalo de pesos moleculares que varían desde 1000 a varios cientos de millones. Dos de estas técnicas utilizadas en el análisis farmacéutico son la *turbidimetría* y la *nefelometría*.

La *Espectroscopia Raman* (dispersión de luz inelástica) es un proceso de dispersión de luz en el que la muestra a examinar se irradia con luz monocromática intensa (generalmente luz láser) y luego se analiza la luz dispersada por la muestra para detectar cambios de frecuencia.

El intervalo de longitud de onda disponible para estas mediciones se extiende desde las longitudes de onda corta del UV hasta el IR. Por conveniencia, este intervalo espectral está aproximadamente dividido en el UV (190 a 380 nm), el visible (380 a 780 nm), el IR cercano (780 a 3000 nm) y el IR (2,5 a 40 μm o 4000 a 250 cm^{-1}).

UTILIDAD COMPARATIVA DE INTERVALOS ESPECTRALES

En el caso de muchas sustancias farmacéuticas, las mediciones pueden hacerse con mayor exactitud y sensibilidad en las regiones del UV y visible del espectro que en las del IR cercano e IR. Cuando se observan soluciones en celdas de 1 cm, las concentraciones de aproximadamente 10 μg de muestra por mL a menudo producen absorbancias entre 0,2 y 0,8 en el UV o la región de luz visible. En el IR e IR cercano, pueden ser necesarias concentraciones de 1 a 10 mg por mL y de hasta 100 mg por mL, respectivamente, para que se produzca una absorción suficiente; para estos intervalos espectrales, se utilizan celdas con longitudes de 0,01 mm a más de 3 mm.

Por lo general, los espectros UV y visible de las sustancias no tienen un alto grado de especificidad. Sin embargo, son muy apropiados para realizar valoraciones cuantitativas y, en el caso de muchas sustancias, son útiles como medios adicionales de identificación.

Se ha observado un creciente interés en el uso de la espectroscopia del IR cercano en análisis farmacéuticos, especialmente para la identificación rápida de un gran número de muestras y también para la determinación del agua.

La región del IR cercano es especialmente apropiada para la determinación de grupos -OH y -NH, como por ejemplo agua en alcohol, -OH en presencia de aminas, alcoholes en hidrocarburos y aminas primarias y secundarias en presencia de aminas terciarias.

El espectro IR es único para cualquier compuesto químico dado, con la excepción de los isómeros ópticos que tienen espectros idénticos. Sin embargo, en algunas ocasiones, el polimorfismo puede ser responsable de una diferencia en el espectro IR de un compuesto en estado sólido. Con frecuencia, pequeñas diferencias en la estructura producen diferencias significativas en los espectros. Debido al gran número de valores máximos en un espectro de absorción IR, a veces es posible medir cuantitativamente los componentes individuales de una mezcla con una composición cualitativa conocida sin separación previa.

El espectro Raman y el espectro IR proporcionan datos similares, aunque las intensidades de los espectros están gobernadas por diferentes propiedades moleculares. La espectroscopia Raman y la IR muestran diferentes sensibilidades relativas para diferentes grupos funcionales; por ejemplo, la espectroscopia Raman es particularmente sensible a enlaces múltiples C-S y C-C y algunos compuestos aromáticos se identifican más fácilmente mediante sus espectros Raman. El agua tiene un espectro de absorción IR muy intenso, pero un espectro Raman particularmente débil. En consecuencia, el agua tiene únicamente "ventanas" limitadas en el IR, que se pueden utilizar para examinar solutos acuosos, mientras que su espectro Raman es casi completamente transparente y útil para la identificación de solutos. Las dos limitaciones principales de la espectroscopia Raman son que la concentración mínima detectable de la muestra generalmente es de 10^{-4} M a 10^{-3} M y que las impurezas presentes en muchas sustancias son fluorescentes e interfieren con la detección de la señal Raman dispersada.

Las mediciones de reflectancia óptica proporcionan información espectral similar a la obtenida por mediciones de transmisión. Dado que las mediciones de reflectancia investigan sólo la composición superficial de la muestra, las dificultades asociadas con el espesor óptico y las propiedades de dispersión de luz de la sustancia se eliminan. De esta manera, frecuentemente es más sencillo realizar mediciones de reflectancia en materiales que absorben intensamente la radiación. Una técnica particularmente común empleada para las mediciones de reflectancia IR se denomina reflectancia total atenuada (ATR, por sus siglas en inglés), también conocida como reflectancia interna múltiple (MIR, por sus siglas en inglés). En la técnica de ATR, el haz del espectrómetro IR se hace pasar a través de una ventana construida con un material apropiado para la radiación IR (por ejemplo, KRS-5, una mezcla eutéctica de TlBr-TlI), que está cortado con un ángulo tal que el haz IR atraviesa la primera superficie de la ventana (frente) pero se refleja totalmente cuando incide en la segunda superficie (posterior); es decir, el ángulo de incidencia de la radiación sobre la segunda superficie de la ventana excede el ángulo crítico para ese material. Mediante la construcción de ventanas adecuadas es posible obtener muchas reflexiones internas del haz IR antes de que éste se transmita fuera de la ventana. Si una muestra se coloca en contacto con la ventana a lo largo de los lados que reflejan totalmente el haz IR, la intensidad de la radiación reflejada se reduce con cada longitud de onda (frecuencia) que absorbe la muestra. De este modo, la técnica de ATR proporciona un espectro de reflectancia que se ha incrementado en intensidad, en comparación con una medición de reflectancia sencilla, el número de veces que el haz IR se refleja dentro de la ventana. La técnica de ATR proporciona una sensibilidad excelente, pero produce mala reproducibilidad y no es una técnica cuantitativa confiable a menos que cada muestra de prueba se mezcle muy bien con un estándar interno.

La *Espectrofotometría de Fluorescencia* es a menudo más sensible que la espectrofotometría de absorción. En mediciones de absorción, se compara la transmitancia de la muestra con la de un blanco y a concentraciones bajas, ambas soluciones proporcionan señales altas. Por el contrario, en la espectrofotometría de fluorescencia, el blanco de disolvente tiene emisiones bajas en vez de altas, de manera que la radiación de fondo, que puede interferir con las determinaciones a concentraciones bajas, es mucho menor. Debido a que pocos compuestos pueden determinarse de manera conveniente mediante absorción de luz a concentraciones por debajo de 10^{-3} M, no es inusual emplear concentraciones de 10^{-3} M a 10^{-4} M en la espectrofotometría de fluorescencia.

TEORÍA Y DEFINICIONES

La potencia de un haz de luz radiante disminuye en relación con la distancia que recorre en un medio de absorción. También disminuye en relación a la concentración de moléculas o iones absorbentes con los que se encuentra en ese medio. Estos dos factores determinan la proporción de la energía incidente total que emerge. La disminución de la potencia de una radiación monocromática que atraviesa un medio de absorción homogéneo se determina cuantitativamente mediante la ley de Beer, $\log_{10}(I/I_0) = A = abc$, en donde los términos son los definidos a continuación.

Absorbancia [Símbolo: A]— Es el logaritmo, en base 10, del recíproco de la transmitancia (T). [NOTA—Los términos descriptivos empleados anteriormente incluyen densidad óptica, absorbencia y extinción.]

Absortividad [Símbolo: a]— Es el cociente de la absorbancia (A) dividido por el producto de la concentración de la sustancia (c), expresada en g por L, y la longitud de paso de absorción (b) en cm. [NOTA—No debe confundirse con el índice de absorbancia, la extinción específica o el coeficiente de extinción.]

Absortividad Molar [Símbolo: ϵ]— Es el cociente de la absorbancia (A) dividido por el producto de la concentración de la sustancia, expresado en moles por L y la longitud de paso de absorción en cm. También es el producto entre la absortividad (a) y el peso molecular de la sustancia. [NOTA—Los términos empleados anteriormente incluyen el índice de absorbancia molar, el coeficiente de extinción molar y el coeficiente de absorción molar.]

Para la mayoría de los sistemas empleados en espectrofotometría de absorción, la absortividad de una sustancia es una constante independiente de la intensidad de la radiación incidente, la longitud interna de las celdas y la concentración, por lo cual la concentración puede determinarse fotométricamente.

La ley de Beer no da indicaciones del efecto de la temperatura, la longitud de onda o el tipo de disolvente. Para la mayoría de los trabajos analíticos, los efectos de la variación normal de la temperatura son inapreciables.

Las desviaciones de la ley de Beer pueden ser causadas por variables químicas o instrumentales. Una falla aparente de la ley de Beer puede ser el resultado de un cambio de concentración en las moléculas de soluto debido a la asociación entre las moléculas de soluto o entre el soluto y las moléculas del disolvente, o debido a disociación o ionización. Otras desviaciones pueden estar causadas por efectos instrumentales, como por ejemplo la radiación policromática, los efectos de ancho de rendija o de luz espuria.

Incluso a una temperatura fija en un disolvente dado, es posible que la absortividad no sea verdaderamente constante. Sin embargo, en el caso de muestras que tienen un solo componente absorbente, no es necesario que el sistema de absorción se ajuste a la ley de Beer para utilizarlo en análisis cuantitativos. La concentración de una sustancia desconocida se puede determinar mediante la comparación con una curva estándar determinada experimentalmente.

Aunque, en el sentido más estricto, la ley de Beer no es aplicable en la espectrofotometría de absorción atómica debido a la falta de propiedades cuantitativas de la longitud de la celda y la concentración, el proceso de absorción que tiene lugar en la llama bajo condiciones de aspiración reproducibles, en principio, se ajusta a la relación de Beer. Específicamente, el logaritmo negativo de la transmitancia, o de la absorbancia, es directamente proporcional al coeficiente de absorción y, por consiguiente, es proporcional al número de átomos absorbentes. Sobre esta base, pueden elaborarse curvas de calibración para permitir la evaluación de valores de absorción desconocidos en función de la concentración del elemento en solución.

Espectro de Absorción—Es una representación gráfica de la absorbancia, o cualquier función de absorbancia, en función de la longitud de onda o a una función de la longitud de onda.

Transmitancia [Símbolo: T]— Es el cociente entre la potencia radiante transmitida por una muestra y la potencia radiante incidente sobre la muestra. [NOTA—Los términos empleados anteriormente incluyen la transmitancia y la transmisión.]

Intensidad de Fluorescencia [Símbolo: I]— Es una expresión empírica de la actividad fluorescente, comúnmente expresada en función de unidades arbitrarias proporcionales a la respuesta del detector. El *espectro de emisión de fluorescencia* es una representación gráfica de la distribución espectral de la radiación emitida por

una sustancia activada, que muestra la intensidad de la radiación emitida como la ordenada y la longitud de onda como la abscisa. El *espectro de excitación de fluorescencia* es una representación gráfica del espectro de activación, que muestra la intensidad de la radiación emitida por una sustancia activada como la ordenada y la longitud de onda de la radiación incidente (activante) como la abscisa. Como en la espectrofotometría de absorción, las regiones importantes del espectro electromagnético abarcadas por la fluorescencia de compuestos orgánicos son el UV, el visible y el IR cercano; es decir, la región de 250 a 800 nm. Después de que una molécula ha absorbido radiación, la energía puede perderse como calor o puede liberarse en forma de radiación de la misma longitud de onda que la absorbida o mayor. Tanto la absorción como la emisión de radiación se deben a las transiciones de electrones entre diferentes niveles de energía, u orbitales, de la molécula. Existe un demora de tiempo entre la absorción y la emisión de luz; este intervalo, la duración del estado de excitación, se ha medido y dura aproximadamente de 10^{-9} segundos a 10^{-8} segundos para la mayoría de las soluciones fluorescentes orgánicas. La corta vida de la fluorescencia distingue este tipo de luminiscencia de la fosforescencia, que es una postluminiscencia que excede el tiempo de excitación y que puede durar de 10^{-3} segundos hasta varios minutos.

Turbidancia [Símbolo: S]— Es el efecto de dispersión de luz causado por partículas en suspensión. La cantidad de materia en suspensión se puede medir mediante la observación de la luz transmitida (turbidimetría) o de la luz dispersada (nefelometría).

Turbidez [Símbolo: τ]— En mediciones de dispersión de luz, la turbidez es la medida de la disminución de intensidad del haz incidente por unidad de longitud de una suspensión dada.

Actividad Dispersante Raman—Es la propiedad molecular (expresada en unidades de cm^2 por g) que gobierna la intensidad de una banda observada en el espectro Raman para una muestra orientada aleatoriamente. La actividad dispersante se determina a partir de la derivada de la polarizabilidad molecular en lo que se refiere al movimiento molecular que eleva la banda desplazada de Raman. En general, la intensidad de la banda Raman es linealmente proporcional a la concentración del analito.

USO DE ESTÁNDARES DE REFERENCIA

Con pocas excepciones, las pruebas y valoraciones espectrofotométricas Farmacopéicas requieren una comparación con un Estándar de Referencia USP. Esto tiene como propósito asegurar la medición en condiciones idénticas para la muestra de prueba y la sustancia de referencia. Estas condiciones incluyen el ajuste de la longitud de onda, el ajuste del ancho de rendija, la ubicación y corrección de las celdas y los niveles de transmitancia. Debe observarse que las celdas que presentan una transmitancia idéntica a una longitud de onda dada pueden diferir considerablemente en transmitancia a otras longitudes de onda. Cuando sea necesario, se deben establecer y emplear correcciones apropiadas para las celdas.

Las expresiones "preparación similar" y "solución similar," tal como se emplean en las pruebas y valoraciones relacionadas con la espectrofotometría, indican que la muestra de referencia, generalmente un Estándar de Referencia USP, debe prepararse y observarse de manera idéntica, para todos los propósitos prácticos, a la que se emplee para la muestra de prueba. Generalmente, al preparar la solución del Estándar de Referencia especificado, se prepara una solución de aproximadamente la concentración deseada (por ejemplo con una aproximación del 10%) y se calcula la absortividad con respecto a la cantidad de sustancia exactamente pesada; si no se ha utilizado un Estándar de Referencia previamente secado, la absortividad se calcula con respecto a la sustancia anhidra.

Las expresiones, "determinar concomitantemente" y "medido concomitantemente," tal como se emplean en las pruebas y valoraciones relacionadas con la espectrofotometría, indican que las absorbancias de la solución que contiene la muestra de prueba y la solución que contiene la muestra de referencia, en relación con el blanco especificado en la prueba, se medirán en sucesión inmediata.

APARATOS

Están disponibles muchos tipos de espectrofotómetros. Fundamentalmente, la mayoría de ellos, excepto los empleados para espectrofotometría IR, proporcionan un pasaje de energía radiante esencialmente monocromática a través de una muestra en forma adecuada y una medición de la fracción de la intensidad que se transmite. Los espectrofotómetros IR por transformada de Fourier emplean una técnica interferométrica mediante la cual la radiación policromática pasa a través del analito y llega a un detector que genera datos de intensidad en función del tiempo. Los espectrofotómetros UV, visibles e IR dispersivos comprenden una fuente de energía, un dispositivo de dispersión (por ejemplo, un prisma o red de difracción), ranuras para seleccionar la banda de longitud de onda, una celda o un soporte para la muestra de prueba, un detector de energía radiante, amplificadores asociados y dispositivos de medición. En los espectrofotómetros con *red de diodos*, la energía de la fuente atraviesa la muestra de prueba y luego se dispersa a través de un retículo, incidiendo sobre varios cientos de diodos sensibles a la luz y cada uno de estos diodos genera a su vez una señal proporcional al número de fotones dentro de un pequeño intervalo de longitudes de onda. Luego, estas señales pueden ser computadas a intervalos de tiempo cortos, seleccionados para obtener un espectro completo. Los sistemas IR por transformada de Fourier utilizan un interferómetro en lugar de un dispositivo de dispersión y una computadora digital para procesar los datos del espectro. Algunos instrumentos se operan manualmente, mientras que otros proporcionan un registro automático y continuo. Los instrumentos que están conectados por interfaz a una computadora digital también tienen la capacidad de combinar y almacenar espectros, permitiendo la comparación de espectros y la realización de técnicas de espectroscopia diferencial (con el uso de un método de substracción digital de absorbancia).

Existen instrumentos disponibles que se pueden utilizar en la región visible del espectro; en las regiones visible y UV del espectro; en las regiones visible, UV e IR cercano del espectro; y en las regiones IR del espectro. La elección del tipo de análisis espectrofotométrico y del instrumento a emplear dependerá de factores tales como la composición y cantidad de la muestra de prueba disponible, el grado de exactitud, sensibilidad y selectividad deseado y la manera en la que se manipula la muestra.

Los aparatos empleados en espectrofotometría de absorción atómica tienen varias características exclusivas. Para cada elemento a determinar, debe seleccionarse una fuente específica que emita la línea espectral a ser absorbida. La fuente es generalmente una *lámpara de cátodo hueco* y el *cátodo de esta lámpara está diseñado* para emitir la radiación deseada cuando se lo excita. Dado que la radiación a ser absorbida por el elemento de la muestra de prueba tiene generalmente la misma longitud de onda que la línea de emisión, el elemento de la lámpara de cátodo hueco será el mismo elemento que se desea determinar. El aparato está equipado con un aspirador para introducir la muestra de prueba en una llama que generalmente está generada por una mezcla de aire-acetileno, aire-hidrógeno o en el caso de materiales refractarios, óxido nitroso-acetileno. La llama, en efecto, es una cámara de calentamiento para la muestra. Se emplea un detector para leer la señal de la cámara. La radiación interferente producida por la llama durante la combustión puede ser anulada mediante el uso de una lámpara que emita una señal intermitente a una frecuencia definida. El detector debe ajustarse a esta frecuencia de corriente alterna de manera que la señal de corriente continua que surge de la llama se ignore. El sistema de detección, en consecuencia, lee sólo el cambio en la señal de la fuente de cátodo hueco, que es directamente proporcional al número de átomos a determinar en la muestra de prueba. Para los fines farmacéuticos, generalmente se necesita un aparato que proporcione las lecturas directamente en unidades de absorbancia. Sin embargo, los instrumentos que proporcionan lecturas en porcentajes de transmisión, porcentaje de absorción o concentración pueden emplearse si las fórmulas de cálculo proporcionadas en las monografías individuales se revisan, en la medida que sea necesario,

para producir los resultados cuantitativos requeridos. El porcentaje de absorción o el porcentaje de transmitancia pueden convertirse en absorbancia, A , mediante las dos ecuaciones siguientes:

$$A = 2 - \log_{10} (100 - \% \text{ absorción})$$

o:

$$A = 2 - \log_{10} (\% \text{ transmitancia})$$

Dependiendo de los tipos de aparatos que se empleen, el dispositivo de lectura puede ser un medidor, un contador digital, un registrador o una impresora. Existen en el comercio instrumentos de haz simple y de haz doble y cualquiera de los dos tipos es adecuado.

La medición de intensidad de fluorescencia puede hacerse con un simple *fluorómetro de filtro*. Este instrumento consta de una fuente de radiación, un filtro primario, una cámara para muestras, un filtro secundario y un sistema de detección de fluorescencia. En la mayoría de estos fluorómetros, el detector se coloca a 90° con respecto al haz de excitación. Esta geometría de ángulo recto permite que la radiación excitante pase a través de la muestra de prueba y no contamine la señal de salida recibida por el detector de fluorescencia. Sin embargo, el detector recibe inevitablemente algo de la radiación de excitación como resultado de las propiedades de dispersión inherentes a las soluciones, o si están presentes polvo u otros sólidos. Se utilizan filtros para eliminar esta dispersión residual. El filtro primario selecciona la radiación de longitud de onda corta capaz de excitar la muestra de prueba, mientras que el filtro secundario es normalmente un *filtro de corte agudo* que permite que la fluorescencia de longitud de onda más larga se transmita pero que bloquea la excitación dispersada.

La mayoría de los fluorómetros emplean tubos fotomultiplicadores como detectores; están disponibles diferentes tipos de estos fluorómetros, cada uno con características especiales en lo que se refiere a la región espectral de máxima sensibilidad, ganancia y ruido eléctrico. La fotocorriente se amplifica y se lee en un medidor o registrador.

La diferencia entre un *espectrofluorómetro* y un *fluorómetro de filtro* es que en el espectrofluorómetro los filtros son reemplazados por monocromadores, ya sea un prisma o una red de difracción. Para fines analíticos, el espectrofluorómetro es superior al fluorómetro de filtro en lo que respecta a la selectividad de la longitud de onda, flexibilidad y conveniencia, de la misma manera en que un espectrofotómetro es superior a un fotómetro de filtro.

Se dispone de muchas fuentes de radiación. Las lámparas de mercurio son relativamente estables y emiten energía principalmente a longitudes de onda discretas. Las lámparas de tungsteno proporcionan energía continua en la región visible. La lámpara de arco de xenón de alta presión a menudo se emplea en espectrofluorómetros porque es una fuente de alta intensidad que emite energía continua desde el UV al IR.

En los espectrofluorómetros, los monocromadores están equipados con ranuras. Una ranura estrecha proporciona alta resolución y pureza espectral, mientras que una ranura grande proporciona alta sensibilidad en detrimento de los parámetros anteriores. La elección de la dimensión de la ranura se determina por la separación entre la longitud de onda de excitación y la longitud de onda de emisión, así como por el grado de sensibilidad necesario.

Las celdas para muestras que se emplean en mediciones de fluorescencia pueden ser tubos circulares o celdas rectangulares similares a las utilizadas en espectrofotometría de absorción, excepto que en este caso se pulen las cuatro caras verticales. El tamaño de muestra de prueba adecuado para la medición es de 2 a 3 mL, pero algunos instrumentos pueden equiparse con celdas pequeñas que contienen de 100 a 300 μL , o con un soporte capilar que requiere una cantidad aún más pequeña de muestra.

Existen instrumentos para la medición de la dispersión de luz y por lo general consisten en una lámpara de mercurio con filtros para las líneas espectrales verdes o azules fuertes, un obturador, un conjunto de filtros neutros con transmitancia conocida y un fotomultiplicador sensible, montado en un brazo que puede rotarse alrededor de la celda con la solución y fijarse en cualquier ángulo de -135° a 0° a +135° mediante un comando exterior al receptáculo hermético. Las celdas para la solución son de diversas formas: cuadradas para mediciones de dispersión a 90°; semioctogonales para mediciones de dispersión a 45°, 90° y 135° y cilíndricas para mediciones de dispersión en todos los ángulos. Dado que la

determinación del peso molecular requiere una medida precisa de la diferencia de índice de refracción entre la solución y el solvente $[(n - n_0)/c]$, se necesita un segundo instrumento, un refractómetro diferencial, para medir esta pequeña diferencia.

Los espectrómetros Raman incluyen los siguientes componentes principales: una fuente de radiación monocromática intensa (invariablemente un rayo láser); un sistema óptico para recoger la luz dispersada por la muestra de prueba; un monocromador (doble) para dispersar la luz dispersada y rechazar la frecuencia incidente intensa; y un sistema apropiado para la detección y amplificación de luz. La medición Raman es sencilla ya que la mayor parte de las muestras se examinan directamente en capilares para punto de fusión. Debido a que la fuente láser puede concentrarse en un punto, se necesitan solamente unos pocos microlitros de muestra.

PROCEDIMIENTO

Espectrofotometría de Absorción

Los fabricantes proporcionan instrucciones detalladas para operar los espectrofotómetros. Para lograr resultados significativos y válidos, el operador de un espectrofotómetro debe conocer los límites de éste y las fuentes potenciales de error y variación. El manual de instrucciones debe seguirse con suma atención en lo que se refiere al cuidado, limpieza y calibración del instrumento y las técnicas de manipulación de las celdas de absorción, así como también las instrucciones para la operación. Se debe poner un énfasis especial en los siguientes puntos.

Controlar la exactitud de la calibración del instrumento. Cuando se emplee una fuente de energía radiante continua, se debe prestar atención tanto a la longitud de onda como a la escala fotométrica; en el caso de que se emplee una fuente con una línea espectral, sólo se necesitará controlar la escala fotométrica. Hay varias fuentes de energía radiante que tienen líneas espectrales de intensidad adecuada, espaciadas apropiadamente en todo el intervalo espectral seleccionado. La mejor fuente de espectros de calibración de UV y visible es el arco de cuarzo-mercurio, del cual pueden emplearse las líneas a 253,7; 302,25; 313,16; 334,15; 365,48; 404,66 y 435,83 nm. El arco de vidrio-mercurio es igualmente útil por encima de 300 nm. También se pueden emplear las líneas a 486,13 nm y 656,28 nm de una lámpara de descarga de hidrógeno. La escala de longitud de onda puede calibrarse también a través de filtros de vidrio apropiados, que tengan bandas de absorción útiles a través de las regiones visible y UV. Se han empleado ampliamente vidrios estándar que contienen didimio (una mezcla de praseodimio y neodimio), a pesar de que los vidrios que contienen holmio se consideran superiores. Recientemente, la solución de óxido de holmio estándar ha reemplazado el empleo del vidrio con holmio.¹ Las escalas de longitud de onda de los espectrofotómetros IR e IR cercano se controlan fácilmente mediante el uso de bandas de absorción proporcionadas por películas de poliestireno, dióxido de carbono, vapor de agua o amoníaco gaseoso.

Para verificar la escala fotométrica se encuentran disponibles diferentes filtros de vidrio inorgánico estándar, así como soluciones estándar de transmitancias conocidas, como por ejemplo el dicromato de potasio.²

Por lo general, las mediciones cuantitativas de absorbancias se realizan en soluciones de la sustancia colocadas en celdas para contener líquidos. Como el disolvente y la ventana de la celda absorben luz, debe hacerse un ajuste para compensar esta contribución a la absorbancia medida. Comercialmente se pueden obtener celdas iguales para comparación para espectrofotometría UV y visible, para las cuales no se necesita ninguna corrección de celda. Sin embargo, en los procedimientos con espectrofotometría IR, por

¹ National Institute of Standards and Technology (NIST), Gaithersburg, MD 20899: "Spectral Transmittance Characteristics of Holmium Oxide in Perchloric Acid," *J. Res. Natl. Bur. Sds.* 90, No. 2; 115 (1985). Se debe verificar el rendimiento de un filtro no certificado por comparación con un estándar certificado.

² Para más detalles referentes a la verificación de la escala fotométrica de un espectrofotómetro, consultar las siguientes publicaciones del NIST: *J. Res. Natl. Bur. Sds.* 76A, 469 (1972) [re: SRM 931, "Liquid Absorbance Standards for UV and Visible Spectrophotometry"]; y también la información referente a los patrones de cromato de potasio y dicromato de potasio; *NIST Spec. Publ.* 260-116 (1994) [re: SRM 930 and SRM 1930, "Glass Filters for Spectrophotometry"].

lo general se deben realizar correcciones por causa de las diferencias de los valores de las celdas. En tales casos, se llenan pares de celdas con el disolvente seleccionado y se determina la diferencia en sus absorbancias a la longitud de onda seleccionada. La celda que presenta una mayor absorbancia se emplea para la solución de la muestra de prueba y la absorbancia medida se corrige restando la diferencia entre las celdas.

Esta corrección no es necesaria cuando se usa un sistema IR por transformada de Fourier computarizado, ya que la misma celda puede emplearse tanto para el blanco de disolvente como para la solución de prueba. Sin embargo, es necesario asegurarse de que las propiedades de transmisión de la celda sean constantes.

Una muestra de prueba se podrá comparar mejor con un Estándar de Referencia en un pico de absorción espectral para el compuesto relevante. Las valoraciones que prescriben el uso de espectrofotometría proporcionan la longitud de onda comúnmente aceptada para los picos de absorción espectral de la sustancia en cuestión. Se sabe que diferentes espectrofotómetros pueden mostrar una variación pequeña en la longitud de onda aparente de este pico. Las buenas prácticas requieren que las comparaciones se lleven a cabo a la longitud de onda en la que ocurra un pico de absorción. Si esto difiere en más de ± 1 nm de la longitud de onda especificada en la monografía individual, se puede requerir la recalibración del instrumento.

PREPARACIÓN DE PRUEBA

En las determinaciones que utilizan espectrofotometría UV o visible, la muestra usualmente se disuelve en un disolvente. A menos que se indique otra cosa en la monografía, las determinaciones se hacen a temperatura ambiente empleando una longitud de paso de 1 cm. Hay muchos disolventes apropiados para estos intervalos, incluyendo agua, alcoholes, cloroformo, hidrocarburos de cadena corta, éteres y soluciones diluidas de ácidos y álcalis fuertes. Se deben tomar precauciones para utilizar disolventes libres de contaminantes que absorban en la región espectral que se utiliza. Por lo general, es aconsejable emplear como disolvente metanol o alcohol libre de agua, o alcohol desnaturalizado mediante la adición de metanol pero que no contenga benceno u otras impurezas que interfieran con la prueba. Existen en el comercio disolventes de calidad espectrofotométrica especial que garantizan la ausencia de contaminantes. Otros disolventes orgánicos de grado reactivo analítico pueden contener trazas de impurezas que tienen alto grado de absorción en la región UV. Deberá verificarse la transparencia de lotes nuevos de estos disolventes y se debe tener cuidado de usar el mismo lote de disolvente para la preparación de la solución de prueba, la solución estándar y el blanco.

Ningún disolvente con un espesor apreciable es completamente transparente en todo el espectro IR cercano e IR. El tetracloruro de carbono (hasta 5 mm de espesor) es prácticamente transparente a 6 μm (1666 cm^{-1}). El disulfuro de carbono (1 mm de espesor) es adecuado como disolvente a 40 μm (250 cm^{-1}) con la excepción de la región de 4,2 μm a 5,0- μm (2381 cm^{-1} a 2000 cm^{-1}) y de la región de 5,5 μm a 7,5 μm (1819 cm^{-1} a 1333 cm^{-1}), donde presenta una fuerte absorción. Otros disolventes tienen regiones relativamente estrechas de transparencia. Otra condición adicional para que un disolvente se considere apropiado para espectrofotometría IR es que no debe afectar el material del que está hecha la celda (generalmente cloruro de sodio). La muestra de prueba también se puede preparar dispersando en aceite mineral la muestra sólida reducida a polvo fino o mezclándola muy bien con una sal de haluro alcalino previamente secada (por lo general bromuro de potasio). Las mezclas con sales de haluros alcalinos pueden examinarse directamente o como discos transparentes o perlas obtenidos mediante la compresión de dichas mezclas en una matriz. Las condiciones de secado típicas para el bromuro de potasio son 105° al vacío durante 12 horas, aunque existen grados comercialmente disponibles que no requieren secado. Es preferible la microscopía de infrarrojo o una dispersión en aceite mineral cuando haya una desproporción entre el haluro alcalino y la muestra de prueba. En el caso de materiales adecuados, la muestra de prueba se puede preparar pura como una muestra delgada para microscopía IR o puede suspenderse pura como una película delgada para dispersión en aceite mineral. La mayoría de los disolventes más comunes son apropiados para la espectrometría Raman, en la cual pueden

emplearse celdas normales de vidrio (no fluorescente). La región IR del espectro electromagnético se extiende desde 0,8 hasta 400 μm . La región de 800 a 2500 nm (0,8 a 2,5 μm) se considera generalmente como la región IR cercano (NIR, por sus siglas en inglés); la región de 2,5 a 25 μm , (4000 a 400 cm^{-1}) se considera generalmente como la región intermedia (mid-IR, por sus siglas en inglés); y la región de 25 a 400 μm es considerada la región de IR lejano (FIR, por sus siglas en inglés). A menos que se indique otra cosa en la monografía individual, se debe utilizar la región de 3800 a 650 cm^{-1} (2,6 a 15 μm) para asegurar el cumplimiento con las especificaciones de la monografía para absorción IR.

Cuando se proporcionan los valores de los picos del espectro IR en una monografía individual, las letras *s*, *m* y *w* significan absorción fuerte, mediana y débil, respectivamente; *sh* significa un hombro, *bd* significa una banda y *v* significa "muy". Los valores pueden variar tanto como 0,1 μm o 10 cm^{-1} , según el instrumento específico empleado. El polimorfismo aumenta las variaciones en los espectros IR de muchos compuestos en estado sólido. En consecuencia, cuando se realicen pruebas de absorción IR, si aparece una diferencia en los espectros IR del analito y del estándar, disolver en volúmenes iguales de un disolvente apropiado porciones iguales de la sustancia en análisis y del estándar, evaporar las soluciones hasta sequedad en envases similares bajo condiciones idénticas y repetir la prueba con los residuos.

En la espectroscopía NIR la mayor parte del interés actual está centrado en la facilidad del análisis. Se pueden analizar muestras en polvo o, mediante técnicas de reflectancia, con poca o ninguna preparación. El cumplimiento de las especificaciones internas del laboratorio puede determinarse mediante una comparación computarizada de los espectros previamente obtenidos a partir de materiales de referencia. Muchos de los materiales farmacéuticos muestran poca absorción en esta región del espectro, lo que permite que la radiación del IR cercano incidente penetre las muestras más profundamente que la radiación UV, visible o IR. La espectrofotometría NIR se puede emplear para observar modificaciones en las matrices y con una calibración apropiada se puede usar en análisis cuantitativos.

En la espectrofotometría de absorción atómica se debe prestar especial atención a la naturaleza del disolvente y la concentración de sólidos. Un disolvente ideal es aquel que interfiere en grado mínimo en la absorción o en los procesos de emisión y que produce átomos neutros en la llama. Si hay una diferencia significativa entre la tensión en la superficie o la viscosidad de la solución de prueba y la solución estándar, las soluciones se aspiran o atomizan a velocidades diferentes, lo que causa diferencias significativas en las señales generadas. La concentración de ácidos de las soluciones también afecta a los procesos de absorción. Así, los disolventes empleados en la preparación de la muestra de prueba y el estándar deben ser los mismos, o tan parecidos como sea posible, y deben producir soluciones que se aspiren fácilmente a través del tubo de muestra del mechero-aspirador. Dado que los sólidos no disueltos presentes en las soluciones pueden producir interferencias de matriz o de volumen, el contenido total de los sólidos no disueltos en todas las soluciones debe mantenerse, en lo posible, debajo de 2%.

CÁLCULOS

Por lo general, la aplicación de la espectrofotometría de absorción en una valoración o una prueba requiere el uso de un Estándar de Referencia. Cuando tal medición se especifica en una valoración, se proporciona una fórmula para permitir el cálculo del resultado deseado. Con frecuencia, se incluye en la fórmula una constante numérica. La siguiente derivación se proporciona para introducir un enfoque lógico a la deducción de las constantes que aparecen en las fórmulas en las valoraciones de muchas monografías.

La ley de Beer es válida para las soluciones tanto del Estándar de Referencia (*S*) como de la muestra de prueba (*U*):

$$\begin{aligned} (1) \quad A_S &= abC_S \\ (2) \quad A_U &= abC_U \end{aligned}$$

en donde A_S es la absorbancia de la Solución estándar de concentración C_S ; y A_U es la absorbancia de la solución de la muestra de prueba de concentración C_U . Si C_S y C_U se expresan en las mismas unidades y las absorbancias de ambas soluciones se miden en celdas iguales que tienen las mismas dimensiones, la absorpti-

dad, *a*, y el espesor de la celda, *b*, son iguales; entonces, las dos ecuaciones pueden combinarse y volver a enunciarse para hallar el valor de C_U :

$$(3) \quad C_U = C_S(A_U/A_S)$$

La cantidad de la muestra de prueba sólida que se debe tomar para el análisis se especifica generalmente en mg. En la valoración se proporcionan instrucciones para la dilución y, como se utilizan soluciones diluidas para las mediciones de absorbancia, por lo general las concentraciones se expresan por conveniencia en unidades de μg por mL. Si se toma una cantidad, en mg, de una muestra de prueba de un fármaco o una forma farmacéutica sólida para su análisis, se entiende que un volumen (V_U), en L, de una solución de concentración C_U se puede preparar a partir de la cantidad de muestra de prueba que contiene una cantidad W_U , en mg, del fármaco [NOTA— C_U es numéricamente igual, ya sea que se exprese como μg por mL o mg por L], de manera que:

$$(4) \quad W_U = V_U C_U$$

La forma en la cual la fórmula aparece en la valoración en una monografía para un artículo sólido se puede derivar mediante la sustitución de C_U de la ecuación (3) en la ecuación (4). En resumen, el uso de la ecuación (4), considerando debidamente cualquier conversión de unidades necesaria para lograr la igualdad en la ecuación (5), permite calcular el factor constante (V_U) que figura en la fórmula final:

$$(5) \quad W_U = V_U C_S(A_U/A_S)$$

La misma derivación se aplica a las fórmulas que aparecen en las monografías para artículos líquidos que son valorados por espectrofotometría de absorción. Para formas farmacéuticas líquidas, los resultados de los cálculos se expresan, en general, en función de la cantidad, en mg, de fármaco en cada mL del artículo. Por lo tanto es necesario incluir en el denominador un término adicional, el volumen (*V*), en mL, de la preparación de prueba tomada.

Las valoraciones en la región visible requieren generalmente la comparación concomitante entre la absorbancia producida por la Preparación de valoración y la producida por una Preparación estándar que contiene aproximadamente una cantidad igual de un Estándar de Referencia USP. En algunas situaciones, se admite la omisión del uso de un Estándar de Referencia. Esto es así en el caso de valoraciones espectrofotométricas con frecuencia rutinaria y cuando se dispone de una curva estándar apropiada, preparada con el Estándar de Referencia USP respectivo y cuando la sustancia analizada se ajusta a la ley de Beer dentro de un intervalo de aproximadamente entre 75% y 125% de la concentración final usada en la valoración. En estas circunstancias, la absorbancia determinada en la valoración se puede interpolar en la curva estándar y el resultado de la valoración se calcula a partir de esa interpolación.

Tales curvas estándar deben confirmarse con frecuencia y cada vez que se emplee un espectrofotómetro nuevo o lotes nuevos de reactivos.

En las valoraciones espectrofotométricas que indican la preparación y uso de una curva estándar, es permisible y preferible, cuando la valoración se realiza con poca frecuencia, no emplear la curva estándar y hacer la comparación directamente en función de una cantidad de Estándar de Referencia aproximadamente igual a la cantidad de muestra tomada y que ha sido tratada de manera similar.

Espectrofotometría de Fluorescencia

La medición de la fluorescencia es una técnica analítica útil. La fluorescencia es la luz emitida por una sustancia en estado excitado que se ha alcanzado mediante la absorción de energía radiante. Se dice que una sustancia es fluorescente si puede emitir fluorescencia. Muchos compuestos se pueden valorar mediante procedimientos que se basan en su fluorescencia inherente o la fluorescencia de derivados adecuados.

Las muestras de prueba preparadas para espectrofotometría de fluorescencia por lo general están de un décimo a un centésimo más concentradas que las que se emplean en espectrofotometría de

ANEXO N°12

APARTADO < 1216 > FRIABILIDAD DE TABLETAS, SEGÚN USP 30

encuentra evidencia de crecimiento microbiano, los resultados de la prueba pueden interpretarse como indicativos de ausencia de contaminación intrínseca del lote.

Si se encuentra crecimiento microbiano, proceder con la *Segunda Etapa* (a menos que la prueba de *Primera Etapa* pueda invalidarse). La evidencia para invalidar una prueba de *Primera Etapa* a fin de repetirla como prueba de *Primera Etapa* puede obtenerse revisando el ambiente y los registros correspondientes de la prueba. El hallazgo de crecimiento microbiano en controles negativos no debe considerarse razón suficiente para invalidar una prueba de *Primera Etapa*. Al proceder con la *Segunda Etapa*, particularmente cuando se depende de los resultados de la prueba para liberar el lote, iniciar y documentar al mismo tiempo una revisión de todos los registros aplicables de producción y control. En esta revisión se deben considerar los siguientes puntos: (1) revisión de los registros de control del ciclo de esterilización validado aplicable al producto, (2) historial de pruebas de esterilidad relacionadas con el producto específico para muestras terminadas y en proceso, así como registros de esterilización del equipo de apoyo, envases, tapones y componentes estériles, si existen, y (3) datos de control ambiental, incluyendo los obtenidos del llenado de medios, placas de exposición, registros de filtración y cualquier registro de higienización y los registros de control microbiano de los operadores, batas, guantes y prácticas de vestimenta.

Si se encuentra una falla en cualquier punto de la revisión anterior, el perfil microbiológico actual del producto debe compararse con el perfil histórico conocido para detectar posibles cambios. Los registros deben verificarse concomitantemente para detectar posibles cambios en la fuente de los componentes del producto o en los procedimientos de fabricación que podrían estar contribuyendo a la contaminación. Dependiendo de los hallazgos, y en casos extremos, puede ser necesario considerar la revalidación completa del proceso de fabricación. Para la *Segunda Etapa*, no es posible especificar un número dado de muestras para prueba. Es común seleccionar el doble del número especificado para la *Primera Etapa* en *Pruebas de Esterilidad* (71), u otro número que se considere conveniente. Los volúmenes mínimos probados de cada muestra, los medios y los periodos de incubación son los mismos que los indicados para la *Primera Etapa*.

Si no se encuentra crecimiento microbiano en la *Segunda Etapa* y la revisión documentada de los registros correspondientes, así como la investigación del producto, no sustenta la posibilidad de contaminación intrínseca, es posible que el lote cumpla con los requisitos de una prueba de esterilidad. Si se encuentra crecimiento, el lote no cumple con los requisitos de la prueba. Como se indicó para la prueba de *Primera Etapa*, la prueba de *Segunda Etapa* puede invalidarse de la misma forma si existe la evidencia correspondiente, en cuyo caso se repite como prueba de *Segunda Etapa*.

(1216) FRIABILIDAD DE TABLETAS

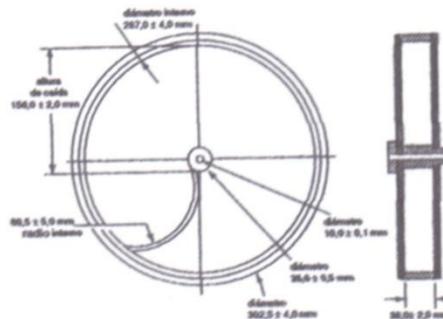
Este capítulo de información general ha sido armonizado con los textos correspondientes de la *Farmacopea Europea* y de la *Farmacopea Japonesa*. Los textos armonizados de estas tres farmacopeas son por lo tanto intercambiables y en lugar de este método del capítulo de información general de la *Farmacopea de los Estados Unidos*, se pueden usar los métodos de la *Farmacopea Europea* y/o de la *Farmacopea Japonesa* para demostrar el cumplimiento con los requisitos. Estas farmacopeas se han comprometido a no realizar ningún cambio unilateral a este capítulo armonizado.

Este capítulo ofrece pautas para la determinación de la friabilidad de tabletas comprimidas y sin cubierta. El procedimiento de prueba presentado en este capítulo es aplicable en general a la mayoría de

* Se puede obtener un aparato, que cumpla con estas especificaciones, de proveedores de laboratorios como VanKel Technology Group, 13000 Weston Parkway, Cary, NC 27513, o de Erweka Instruments, Inc., 56 Quirk Road, Milford, CT 06460.

tabletas comprimidas. La medición de la friabilidad de tabletas complementa otras mediciones de resistencia física tales como la fuerza de ruptura de las tabletas.

Usar un tambor* de polímero sintético transparente, con un diámetro interno entre 283 y 291 mm y una profundidad entre 36 y 40 mm, que tenga superficies internas pulidas y que sufra acumulación de estática mínima (ver figura de un aparato típico). Un lado del tambor es desmontable. Las tabletas dan vueltos en cada vuelta del tambor por medio de una proyección curvada, que tiene un radio interno entre 75,5 y 85,5 mm y que se extiende desde el medio del tambor hacia la pared exterior. El diámetro externo del anillo central es entre 24,5 y 25,5 mm. El tambor está sujeto al eje horizontal de un dispositivo que rota a 25 ± 1 rpm. De esta manera, en cada vuelta las tabletas ruedan o se deslizan y chocan contra la pared del tambor o entre ellas.



Aparato para Determinar la Friabilidad de las Tabletass

Para tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, tomar una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible a 6,5 g. Para tabletas con un peso unitario mayor de 650 mg, tomar una muestra de 10 tabletas enteras. Debe quitarse el polvo de las tabletas cuidadosamente antes de realizar la prueba. Pesar con exactitud la muestra de tabletas y colocarla en el tambor. Hacer girar el tambor 100 veces y retirar las tabletas. Quitar el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y pesar con exactitud.

Generalmente, la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas en la muestra de tabletas después de la prueba, la muestra no ha pasado la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, debe repetirse la prueba dos veces y determinar la media de las tres pruebas. Para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1,0%.

Si el tamaño o la forma de las tabletas causan una rotación irregular, ajustar la base del tambor de modo que forme un ángulo de aproximadamente 10° con el eje horizontal y las tabletas no se atasquen cuando quedan una junto a otra, lo que evita que caigan libremente.

Las tabletas efervescentes y las tabletas masticables pueden tener especificaciones diferentes en cuanto a la friabilidad. En el caso de las tabletas higroscópicas, se requiere un ambiente de humedad controlada apropiado para la prueba.

Para realizar la prueba con múltiples muestras a la vez, se permite también el uso de tambores con dos proyecciones o un aparato con más de un tambor.

ANEXO N°13

**MONOGRAFÍA PARACETAMOL TABLETAS, SEGÚN FARMACOPEA
BRITÁNICA 1980**

Strengths available Tablets containing, in each, 100 mg, 250 mg, and 500 mg are usually available.

Oxytocin Tablets

Oxytocin Tab.

Oxytocin Tablets contain synthetic oxytocin.

Identification Extract the powdered tablets with *water* and filter; the solution causes contraction of the muscle of the mammalian uterus suspended in a bath as directed under the *biological assay of oxytocin*, Appendix XIV C14.

Disintegration Maximum time, thirty minutes, Appendix XII A.

Vasopressor activity When assayed by the *biological assay of vasopressin injection*, Appendix XIV C15, not greater than 1 Unit per 100 Units of oxytocic activity.

Uniformity of content Carry out the method for *high-pressure liquid chromatography*, Appendix III D, using vacuum de-aerated solvents and injecting the following solutions. For solution (1) crush one tablet to a fine powder, add 2 ml of a solution prepared by dissolving 5 mg of *4-chloro-m-cresol* (internal standard) in 100 ml of *water*, shake for ten minutes, and filter to obtain a clear solution. Solution (2) is prepared in a similar manner but omitting the internal standard. The chromatographic procedure may be carried out using (a) a stainless steel column 10 cm long and 5 mm in internal diameter packed with spherical particles of silica 5 μ m in diameter, the surface of which has been modified with chemically bonded octadecylsilyl groups (Spherisorb S.5 ODS is suitable), (b) a mixture of 4 volumes of *methanol* and 6 volumes of a solution prepared by dissolving 21.85 g of *anhydrous disodium hydrogen orthophosphate* and 6.09 g of *sodium dihydrogen orthophosphate* in sufficient *water* to produce 1000 ml, as eluant with a flow rate of 2.0 ml per minute and (c) an ultra violet photometer detector set at 210 nm and fitted with a low volume flow cell (10 μ l is suitable). Measure the heights of the peaks due to oxytocin (the last major peak before the internal standard) and the internal standard in the chromatogram obtained with solution (1), and calculate the ratio.

Repeat the procedure with a further nine tablets. Calculate the average ratio for the ten tablets. The ratio obtained for each tablet is between 85 and 115 per cent of the average ratio except that for one tablet the ratio may be between 80 and 120 per cent of the average.

Assay Weigh 10 tablets, transfer the whole tablets to a flask and add 65 ml of a 0.25 per cent v/v solution of *glacial acetic acid*. Heat on a water-bath for ten minutes, with stirring, cool, and filter through a filter paper moistened with the acetic acid solution. Wash the flask and filter with three quantities, each of 10 ml, of the acetic acid solution and dilute the combined filtrate and washings to 100 ml with the acetic acid solution. Using this solution, suitably diluted, carry out the *biological assay of oxytocin*, Appendix XIV C14. The estimated potency is not less than 90 per cent and not more than 111 per cent of the stated potency. The fiducial limits of error are not less than 80 per cent and not more than 125 per cent of the stated potency.

Storage Oxytocin Tablets should be stored at a temperature not exceeding 25°. Under these conditions they may be expected to retain their potency for at least three years.

Labelling The quantity of the active ingredient is stated as the number of Units of oxytocic activity. The label on

the container also states the date after which the tablets are not intended to be used.

Action and Use Uterine stimulant.

Usual Dose The dose is determined by the physician in accordance with the needs of the patient.

Strength available Tablets containing, in each, 200 Units are usually available.

Oxytocin Tablets should be allowed to dissolve slowly in the mouth.

The requirement that tablets should be circular in shape does not apply to Oxytocin Tablets.

Pancreatin Tablets

Pancreatin Tab.

Pancreatin Tablets contain Pancreatin. They are enteric-coated and sugar-coated.

Content of pancreatin Not less than 90.0 per cent of the stated minimum number of Units of free protease activity, of lipase activity and of amylase activity.

Identification Triturate a quantity of powdered tablets equivalent to 2.5 g of Pancreatin with 100 ml of *water* and filter; the filtrate complies with the tests for Identification described under Pancreatin.

Disintegration Comply with the *disintegration test for enteric-coated tablets*, Appendix XII B.

Assay Weigh and powder 20 tablets. Carry out the *assay of pancreatin*, Appendix XIV E3, using in the determination of each activity an amount of powder estimated to contain the number of Units specified in the method.

Storage Pancreatin Tablets should be kept in a well-closed container and stored at a temperature not exceeding 15°.

Labelling The label on the container states the minimum number of Units of free protease activity, of lipase activity and of amylase activity in each tablet.

Usual Dose In accordance with the needs and response of the patient.

Strengths available Tablets containing, in each, 110 Units of free protease activity, 1900 Units of lipase activity and 1700 Units of amylase activity, and 330 Units of free protease activity, 5600 Units of lipase activity and 5000 Units of amylase activity are usually available.

Paracetamol Tablets

Paracetamol Tab.

Paracetamol Tablets contain Paracetamol.

Content of paracetamol, C₈H₉NO₂ 95.0 to 105.0 per cent of the prescribed or stated amount.

Identification A. Extract a quantity of the powdered tablets equivalent to 0.5 g of Paracetamol with 20 ml of *acetone*, filter, and evaporate the filtrate to dryness. The residue, after drying at 105°, has a *melting point* of about 169°, Appendix V A.

B. Boil 0.1 g of the residue obtained in test A with 1 ml of

hydrochloric acid for three minutes, add 10 ml of *water* and cool; no precipitate is produced. Add 0.05 ml of 0.0167M *potassium dichromate*; a violet colour slowly develops, which does not become red.

- † **Assay** Weigh and powder 20 tablets. Add a quantity of the powder equivalent to 0.15 g of Paracetamol to 50 ml of 0.1M *sodium hydroxide*, dilute with 100 ml of *water*, shake for fifteen minutes, and add sufficient *water* to produce 200 ml. Mix, filter, and dilute 10 ml of the filtrate to 100 ml with *water*. Add 10 ml of the resulting solution to 10 ml of 0.1M *sodium hydroxide*, dilute to 100 ml with *water*, and measure the *absorbance* of the resulting solution at the maximum at about 257 nm, Appendix II B. Calculate the content of $C_8H_9NO_2$, taking 715 as the value of $A(1 \text{ per cent, } 1 \text{ cm})$ at the maximum at about 257 nm.

Storage Paracetamol Tablets should be protected from light.

Usual Dose Range Paracetamol, 0.5 to 1 g; up to 4 g daily, in divided doses.

Strengths available Tablets containing, in each, 300 mg and 500 mg are usually available.

Penicillamine Tablets

Penicillamine Tab.

Penicillamine Tablets contain Penicillamine; they are film-coated.

Content of penicillamine, $C_5H_{11}NO_2S$ 95.0 to 105.0 per cent of the prescribed or stated amount.

Identification A. Shake a quantity of the powdered tablets equivalent to 20 mg of Penicillamine with 4 ml of *water* and filter. Add to the filtrate 2 ml of *phosphotungstic acid solution*; a deep blue colour is formed on standing for a few minutes.

B. Dissolve a quantity of the powdered tablets equivalent to 10 mg of Penicillamine in 5 ml of *water*, add 0.3 ml of 5M *sodium hydroxide*, and 20 mg of *ninhydrin*; an immediate intense blue or violet blue colour is produced.

Mercuric salts Not more than 40 ppm when determined by the following method, calculated with reference to the penicillamine content. Disperse a quantity of the powdered tablets equivalent to 1.0 g of Penicillamine in 10 ml of *water* in a stoppered flask, add 0.2 ml of 9M *perchloric acid* and swirl to dissolve. Add 1 ml of *ammonium pyrrolidinedithiocarbamate solution*, mix, add 2 ml of *4-methylpentan-2-one*, shake well for one minute and add sufficient *water* to produce 25 ml. Determine by *atomic absorption spectrophotometry*, Appendix II D, introducing the methylpentanone layer into the flame, measuring at 254 nm and using *4-methylpentan-2-one* instead of *water*. Use *mercury solution ASp* suitably diluted with *water* for the standard solutions, adjusted to contain the same concentration of 9M *perchloric acid*, *ammonium pyrrolidinedithiocarbamate solution* and *4-methylpentan-2-one* as the solution being examined.

Assay Weigh and powder 20 tablets. Dissolve a quantity of the powder equivalent to 0.1 g of Penicillamine as completely as possible in 50 ml of *water* and filter. Add to the filtrate, 5 ml of M *sodium hydroxide* and 0.2 ml of a 0.1 per cent w/v solution of *dithizone in ethanol (96 per cent)* and titrate with 0.02M *mercury(II) nitrate VS*. Each ml of 0.02M *mercury(II) nitrate VS* is equivalent to 0.005968 g of $C_5H_{11}NO_2S$.

Storage Penicillamine Tablets should be stored at a temperature not exceeding 25°.

Usual Dose Range Penicillamine, 250 to 2000 mg daily, in divided doses, in accordance with the needs of the patient.

Strengths available Tablets containing, in each, 50 mg, 125 mg and 250 mg are usually available.

Pentaerythritol Tablets

Pentaerythritol Tab.

Pentaerythritol Tablets contain pentaerythritol tetranitrate [2,2-bis(hydroxymethyl)propane-1,3-diol tetranitrate].

Content of pentaerythritol tetranitrate, $C_5H_8N_4O_{12}$ 90.0 to 110.0 per cent of the prescribed or stated amount.

Identification Extract the powdered tablets with *acetone*, filter, and evaporate the filtrate to dryness; *melting point* of the residue, about 141°, Appendix V A. (The operator should be protected by a safety screen.)

Assay Weigh and powder 20 tablets. To a quantity equivalent to 50 mg of pentaerythritol tetranitrate, add 50 ml of *glacial acetic acid*, heat on a water-bath for fifteen minutes, cool, and add sufficient *glacial acetic acid* to produce 100 ml. To 1 ml add 2 ml of *phenoldisulphonic acid solution*, allow to stand for five minutes, add 25 ml of *water* and 20 ml of 5M *ammonia*, cool, and add sufficient *water* to produce 100 ml. Measure the *absorbance* of the resulting solution at 405 nm, Appendix II B, using as the blank 1 ml of *glacial acetic acid* treated in the manner described above, beginning at the words 'add 2 ml of *phenoldisulphonic acid solution*...'

Dissolve 127.9 mg of *potassium nitrate* previously dried at 105° in 3 ml of *water* and add sufficient *glacial acetic acid* to produce 200 ml. Using 1 ml of this solution, repeat the assay, beginning at the words 'add 2 ml of *phenoldisulphonic acid solution*...'

Determine the proportion of pentaerythritol tetranitrate in the powder from the values of the *absorbances* so obtained. Each ml of the solution of potassium nitrate is equivalent to 0.5 mg of $C_5H_8N_4O_{12}$.

Storage Pentaerythritol Tablets should be protected from light, and stored at a temperature not exceeding 25°.

Usual Dose Range Pentaerythritol tetranitrate, in the treatment of angina of effort, 10 to 30 mg.

Strengths available Tablets containing, in each, 10 mg and 30 mg are usually available.

TRADUCCION AL ESPANOL PARACETAMOL TABLETAS FARMACOPEA BRITANICA 1980⁽⁵⁾

Las tabletas de Paracetamol contienen Paracetamol.

Contenido de Paracetamol, $C_8H_9NO_2$ 95.0 a 105.0 por ciento de la cantidad prescrita o establecida.

Identificación A. Extraer una cantidad de tabletas pulverizadas equivalente a 0.5 g de Paracetamol con 20 mL de acetona, filtrar, y evaporar el filtrado a sequedad. El residuo, luego del secado a 105°C tiene un punto de fusión de aproximadamente 169 °C.

B. Llevar a ebullición 0.1 g del residuo obtenido en la prueba A con 1 mL de ácido clorhídrico por tres minutos, adicionar 10 mL de agua y enfriar; no se produce precipitado. Agregar 0.05 mL de dicromato de potasio 0.0167 M; se produce lentamente una coloración violeta, la cual no debe volverse roja.

Ensayo Pesar y pulverizar 20 tabletas. Adicionar una cantidad de pulverizado equivalente a 0.15 g de Paracetamol a 50 mL de hidróxido de sodio 0.1 M, diluir con 100 mL de agua, agitar por 15 minutos, y adicionar suficiente agua para producir 200 mL. Mezclar, filtrar, y diluir 10 mL del filtrado a 100 mL con agua. Adicionar 10 mL de la solución resultante a 10 mL de hidróxido de sodio 0.1 M, diluir a 100 mL con agua y medir la Absorbancia de la solución resultante a la longitud de onda máxima Absorbancia de aproximadamente 257 nm. Calcular el contenido de $C_8H_9NO_2$, tomando 715 como el valor de A (1 por ciento, 1 cm) a la longitud de onda máxima absorbancia de aproximadamente 257 nm.

Almacenamiento Las tabletas de Paracetamol deben ser protegidas de la luz.

Rango de dosis usual Paracetamol, 0.5 a 1.0 g; mas de 4 g diarios, en dosis divididas.

Fuerza disponible Las tabletas de Paracetamol contienen cada una, 300 mg y 500 mg que son las dosis usualmente disponibles.

ANEXO N°14

**MONOGRAFÍA IBUPROFENO TABLETAS, SEGÚN FARMACOPEA
BRITÁNICA 1980**

C. Shake a quantity of the powdered tablets equivalent to 1 mg of Hyoscine Methobromide with 1 ml of *methanol*, filter and evaporate the filtrate to dryness. To the dried residue add 0.2 ml of *fuming nitric acid* and evaporate to dryness on a water-bath. Dissolve the residue in 2 ml of *acetone* and add 0.1 ml of a 3 per cent w/v solution of *potassium hydroxide* in *methanol*; a violet colour is produced.

D. Shake a quantity of the powdered tablets equivalent to 5 mg of Hyoscine Methobromide with 1 ml of *water*; the filtrate yields *reaction B* characteristic of bromides, Appendix VI.

Related substances Comply with the test described under Hyoscine Methobromide applying separately to the chromatoplate 10 μ l of each of the following four solutions: for solution (1) shake ultrasonically a quantity of the powdered tablets equivalent to 20 mg of Hyoscine Methobromide with 1 ml of *water*, filter under reduced pressure and use the filtrate; (2) a 0.0020 per cent w/v solution of *hyoscine hydrobromide BPCRS* in a mixture of equal volumes of *methanol* and *water*; for solution (3) dilute 1 volume of solution (1) to 200 volumes with a mixture of equal volumes of *methanol* and *water*; (4) a 2.0 per cent w/v solution of *hyoscine methobromide BPCRS* in a mixture of equal volumes of *methanol* and *water*.

Assay Weigh and powder 20 tablets. Shake, ultrasonically, a quantity of the powder equivalent to 3 mg of Hyoscine Methobromide with 50 ml of *water* for fifteen minutes, add sufficient *water* to produce 100 ml and filter. To 10 ml of the filtrate add 10 ml of *water*, 15 ml of *dichloromethane*, 15 ml of a 0.01 per cent w/v solution of *hexanitrodiphenylamine* in *dichloromethane* and 5 ml of 5M *sodium hydroxide* and shake for two minutes. Allow the layers to separate, reserve the organic layer and extract the aqueous layer with successive quantities, each of 5 ml, of *dichloromethane* until no further colour is extracted from the aqueous layer. Combine the *dichloromethane* extracts, filter through a cotton wool plug, add sufficient *dichloromethane* to produce 50 ml and measure the *absorbance* of the resulting solution at the maximum at about 420 nm, Appendix II B, using as the blank a solution prepared in a similar manner without the powdered tablets. Calculate the content of $C_{18}H_{24}BrNO_4$ from the *absorbance* obtained by repeating the operation using 10 ml of a 0.003 per cent w/v solution of *hyoscine methobromide BPCRS* and beginning at the words 'add 10 ml of *water*...'.
Storage Hyoscine Methobromide Tablets should be protected from light.

Usual Dose Range Hyoscine Methobromide, 5 to 15 mg daily, in divided doses.

Strength available Tablets containing, in each, 2.5 mg are usually available.

Ibuprofen Tablets

Ibuprofen Tab.

Ibuprofen Tablets contain Ibuprofen; they may be sugar-coated or film-coated.

Content of ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$ 95.0 to 105.0 per cent of the prescribed or stated amount.

Identification A. Extract a quantity of the powdered tablets equivalent to 0.5 g of Ibuprofen with 20 ml of *acetone*; filter and evaporate the filtrate to dryness, without

heating, with the aid of a current of air. The residue, after recrystallisation, has a *melting point* of about 75°, Appendix V A.

B. The *infra-red absorption spectrum*, Appendix II A, of the residue obtained in test A is concordant with the *reference spectrum* of ibuprofen.

Related compounds Comply with test B described under Ibuprofen using as solution (1) a solution prepared in the following manner. Extract a quantity of the powdered tablets equivalent to 0.2 g of Ibuprofen with three quantities, each of 10 ml, of *chloroform* and filter; evaporate the combined filtrates to about 1 ml and add sufficient *chloroform* to produce 2 ml. Prepare solution (2) by diluting 1 volume of solution (1) to 100 volumes with *chloroform*. Disregard any spot with an Rf relative to ibuprofen of about 1.2.

Assay Weigh and powder 20 tablets. Extract a quantity of the powder equivalent to 0.5 g of Ibuprofen with 20 ml of *chloroform*, filter, and wash the powder and filter with three quantities, each of 10 ml, of *chloroform*. Evaporate the combined filtrates to dryness by gentle heating, with the aid of a current of air, dissolve the residue thus obtained in 100 ml of *ethanol (96 per cent)* previously neutralised to *phenolphthalein* solution and titrate with 0.1M *sodium hydroxide VS* using *phenolphthalein* solution as indicator. Each ml of 0.1M *sodium hydroxide VS* is equivalent to 0.02063 g of $C_{13}H_{18}O_2$.

Usual Dose Range Ibuprofen, 600 to 1200 mg daily, in divided doses.

Strengths available Tablets containing, in each, 200 mg and 400 mg are usually available.

Imipramine Tablets

Imipramine Tab.

Imipramine Tablets contain Imipramine Hydrochloride; they are sugar-coated.

Content of imipramine hydrochloride, $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ 92.5 to 107.5 of the prescribed or stated amount.

Identification Triturate a quantity of the powdered tablets equivalent to 0.25 g of Imipramine Hydrochloride with 10 ml of *chloroform*, filter, evaporate the filtrate to low bulk, add *ether* until a turbidity is produced, and allow to stand. The precipitate, after recrystallisation from *acetone*, has a *melting point* of about 172°, Appendix V A, and complies with the following tests.

Dissolve 5 mg in 2 ml of *nitric acid*; an intense blue colour is produced.

Yields the *reactions* characteristic of chlorides, Appendix VI.

Related substances Comply with the test described under Desipramine Tablets, preparing solution (1) using a quantity of the powdered tablets equivalent to 0.2 g of Imipramine Hydrochloride.

Assay Weigh and powder 20 tablets. Shake a quantity of the powder equivalent to 75 mg of Imipramine Hydrochloride with 100 ml of 0.1M *hydrochloric acid* for thirty minutes, add sufficient 0.1M *hydrochloric acid* to produce 250 ml, and filter. Dilute 5 ml to 100 ml with 0.1M *hydrochloric acid*, and measure the *absorbance* of the resulting solution at the maximum at about 250 nm, Appendix II B. Calculate the content of $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$, taking 264 as the

TRADUCCION AL ESPAÑOL IBUPROFENO TABLETAS FARMACOPEA BRITANICA 1980⁽⁵⁾

Las tabletas de Ibuprofeno contienen Ibuprofeno; pueden contener cubierta de azúcar o cubierta de película.

Contenido de Ibuprofeno $C_{13}H_{18}O_2$ 95.0 a 105.0 por ciento de la cantidad prescrita o establecida.

Identificación A. Extraer una cantidad de tabletas pulverizadas equivalente a 0.5 g de Ibuprofeno con 20 mL de acetona; filtrar y evaporar el filtrado a sequedad, sin calentamiento, con la ayuda de una corriente de aire. El residuo, luego de la recristalización, tiene un punto de fusión de aproximadamente 75°C. B. El espectro de absorción infrarrojo del residuo obtenido en la prueba A es concordante con el espectro de referencia infrarrojo de Ibuprofeno.

Compuestos relacionados Realizar con la prueba B descrita en Ibuprofeno usando como solución (1) una solución preparada de la siguiente manera: Extraer una cantidad de tabletas pulverizadas equivalente a 0.2 g de Ibuprofeno con tres cantidades, cada una de 10 mL, de cloroformo y filtrar; evaporar los filtrados combinados hasta 1 mL y agregar suficiente cloroformo para producir 2 mL. Preparar una solución (2) diluyendo 1 volumen de la solución (1) hasta 10^o volúmenes con cloroformo. Hacer caso omiso de cualquier mancha con un R_f relativo a Ibuprofeno de cerca de 1.2.

Ensayo Pesar y pulverizar 20 tabletas. Extraer una cantidad de pulverizado equivalente a 0.5 g de Ibuprofeno con 20 mL de cloroformo, filtrar, lavar el pulverizado y filtrar con tres cantidades, cada una de 10 mL de cloroformo. Evaporar los filtrados combinados a sequedad con calentamiento gentil, con la ayuda de una corriente de aire, disolver el residuo obtenido de este modo con 100 mL de etanol (96%) previamente neutralizado con una solución de

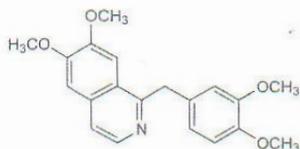
fenolftaleína y titular con hidróxido de sodio 0.1 M VS usando solución de fenolftaleína como indicador. Cada mL de hidróxido de sodio 0.1 M VS es equivalente a 0.02063 g de $C_{13}H_{18}O_2$.

Rango de dosis usual Ibuprofeno, 600 a 1200 mg diarios, en dosis divididas.

Fuerza disponible Las tabletas contienen, cada una, 200 mg y 400 mg que son las usualmente disponibles.

ANEXO N°15

PARACETAMOL, SEGÚN CLARKE'S (2004, 3ra Edición)



An alkaloid obtained from opium or prepared synthetically. Crystals or white crystalline powder. M.p. 147° (from alcohol and ether). Almost insoluble in water; soluble in hot benzene, glacial acetic acid, and acetone; slightly soluble in chloroform, carbon tetrachloride, and petroleum ether.

Papaverine Hydrochloride

Proprietary names. Albatran; Cerebid; Cerespan; Genabid; Oxadilene; Panergon; Pavabid; Pavacap; Pavacen; Pavakey; Pavarine; Pavased; Pavatine; Paverolan; Therapav; Vasal; Vasospan.

$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl = 375.9$

CAS—61-25-6

White crystals or crystalline powder. M.p. 220° to 225° (from water). Soluble 1 in about 40 of water, 1 in 120 of ethanol, and 1 in 10 of chloroform; practically insoluble in ether.

Papaverine Sulfate

$(C_{20}H_{21}NO_4)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O = 866.9$

CAS—32808-09-6 (anhydrous)

White crystals or crystalline powder.

Soluble 1 in 2 of water, 1 in 20 of ethanol, and 1 in 5000 of ether; slightly soluble in chloroform.

Dissociation Constant. pK_a 6.4 (25°).

Partition Coefficient. Log *P* (ether), 0.5.

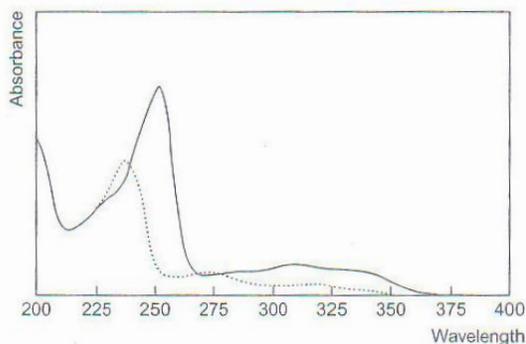
Colour Tests. Liebermann's Test—black; Mandelin's Test—grey-green.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 61; system TB—Rf 08; system TC—Rf 65; system TE—Rf 69; system TL—Rf 47; system TAE—Rf 74; system TAF—Rf 74; system TAJ—Rf 66; system TAK—Rf 08; system TAL—Rf 93. (Dragendorff spray, positive; acidified iodoplatinate solution, positive.)

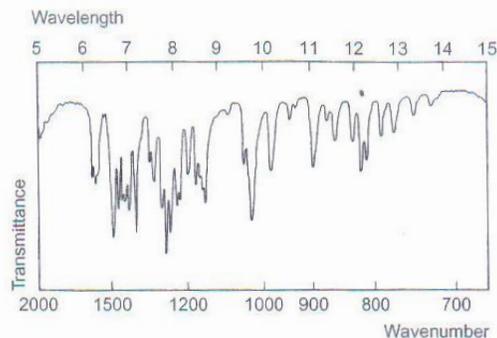
Gas Chromatography. System GA—RI 2825; system GB—RI 2973.

High Performance Liquid Chromatography. System HA—*k* 0.3; system HC—*k* 0.16; system HS—*k* 0.04; system HX—RI 363; system HY—RI 295; system HAA—retention time 12.1 min.

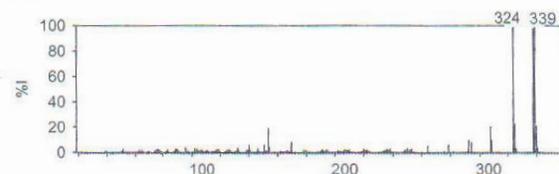
Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—250 ($A_1^1 = 1830a$); aqueous alkali—236 ($A_1^1 = 1994b$), 277, 326 nm.



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1279, 1508, 1263, 1026, 1292, 1238 cm^{-1} (papaverine hydrochloride, KBr disk).



Mass Spectrum. Principal ions at m/z 339, 324, 338, 325, 340, 308, 154, 292.



Quantification.

Gas chromatography. In blood: limit of detection 5 $\mu g/L$, AFID—V. Bellia *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1978, 161, 231–235.

Gas chromatography—mass spectrometry. In blood: limit of detection 5 $\mu g/L$ —J. De Graeve *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1977, 133, 153–160.

High performance liquid chromatography. In plasma: limit of detection 2 $\mu g/L$, UV detection—S. L. Pierson *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1979, 68, 1550–1551. In blood: limit of detection 5 $\mu g/L$, UV detection—G. Hoogewijs *et al.*, *J. Chromatogr.* 1981, 226(15) *B Biomed. Appl.*, 423–430.

Disposition in the Body. Readily and completely absorbed after oral administration but undergoes extensive first-pass metabolism. Metabolised by demethylation and glucuronic acid and sulfate conjugation of the resulting phenolic groups. About 50 to 80% of a dose is excreted in the urine in 48 h as conjugated phenolic metabolites, mostly 6-hydroxypapaverine (37% of the dose) and 4'-hydroxypapaverine (about 8.5% of the dose). Less than 1% of a dose is excreted in the urine unchanged.

Therapeutic concentration

After oral administration of single doses of 150 mg given as an elixir and tablets, respectively, to 6 subjects, mean peak plasma concentrations of 0.58 and 0.53 mg/L were attained in about 1 h. [M. C. Meyer *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 19, 435–444.]

Half-life. Plasma half-life, about 7 h, but there is wide variation and a biological half-life of 1 to 2 h is also reported.

Bioavailability. About 30%.

Protein binding. In plasma, about 90%.

Dose. Up to 600 mg of papaverine hydrochloride daily.

Paracetamol

Analgesic

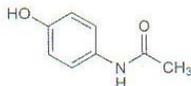
Synonyms. Acetaminophen; *N*-Acetyl-*p*-aminophenol.

Proprietary names. Paracetamol is an ingredient of many proprietary preparations—see *Martindale, The complete drug reference*, 33rd Edn., Pharmaceutical Press, London, 2002.

N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

$C_8H_9NO_2 = 151.2$

CAS—103-90-2



White crystals or crystalline powder. M.p. 169.0° to 170.5° (from water). Very slightly soluble in cold water, considerably more soluble in hot water; soluble in ethanol, methanol, dimethylformamide, ethylene dichloride, acetone, and ethyl acetate; very slightly soluble in chloroform; slightly soluble in ether; practically insoluble in petroleum ether, pentane, and benzene.

Dissociation Constant. pK_a 9.5 (25°).

Partition Coefficient. Log P (octanol/water), 0.5.

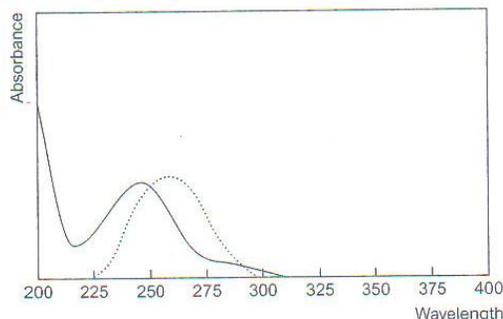
Colour Tests. Ferric Chloride—blue; Folin-Ciocalteu Reagent—blue; Liebermann's Test—violet; Nessler's Reagent—brown (slow). Boil 0.1 g with 1 mL of hydrochloric acid for 3 min, add 10 mL of water, cool, and add 0.05 mL of 0.02 M potassium dichromate—violet, developing slowly (which in contrast to phenacetin does not become red).

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 95; system TB—Rf 00; system TD—Rf 15; system TE—Rf 45; system TF—Rf 32; system TAD—Rf 26; system TAE—Rf 77; system TAJ—Rf 30; system TAK—Rf 05; system TAL—Rf 73. (Ferric chloride solution, faint blue; acidified potassium permanganate solution, positive.)

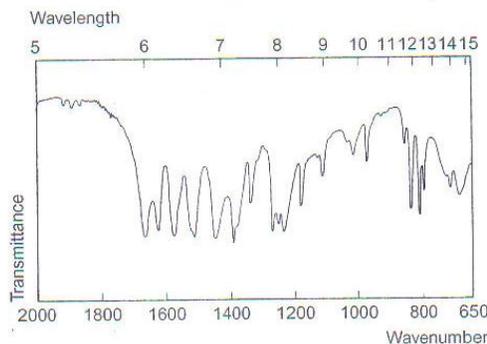
Gas Chromatography. System GA—paracetamol RI 1665, art (*p*-aminophenol) RI 1253, paracetamol-Me RI 1512, art (*p*-aminophenol)-Me₂ RI 1220; system GB—paracetamol RI 1722, art (*p*-aminophenol) RI 1280; system GL—paracetamol-Me RI 1630.

High Performance Liquid Chromatography. System HD— k 0.1; system HW— k 0.32; system HX—RI 264; system HY—RI 241; system HZ—retention time 1.9 min; system HAA—retention time 5.6 min; system HAM—retention time 2.0 min; system HAX—retention time 4.8 min; system HAY—retention time 3.7 min.

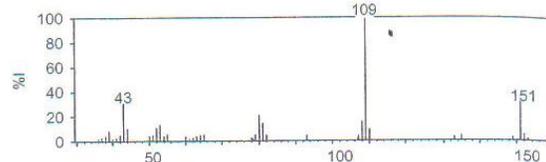
Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—245 ($A_1^1=668a$); aqueous alkali—257 nm ($A_1^1=715a$).



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1506, 1657, 1565, 1263, 1227, 1612 cm^{-1} (KBr disk). (See below)



Mass Spectrum. Principal ions at m/z 109, 151, 43, 80, 108, 81, 53, 52; cysteine conjugate 141, 43, 183, 44, 140, 80, 108, 52; mercapturic acid conjugate 43, 141, 183, 42, 87, 41, 140, 165.



Quantification

Gas chromatography. In serum: limit of detection 7.5 mg/L, FID—E. Kaa, *J. Chromatogr.* 1980, 221(10) *B Biomed. Appl.*, 414-418.

Gas chromatography-mass spectrometry. In whole blood or liver—J. Speed *et al.*, *J. Anal. Toxicol.*, 2001, 25, 198-202.

High performance liquid chromatography. In plasma: limit of detection 50 $\mu g/L$, UV detection—J. N. Buskin *et al.*, *J. Chromatogr.* 1982, 230(19) *B Biomed. Appl.*, 443-447. In urine: paracetamol and 7 metabolites, electrochemical and UV detection—J. M. Wilson *et al.*, *J. Chromatogr.* 1982, 227(16) *B Biomed. Appl.*, 453-462. In blood or postmortem tissues: UV detection—J. C. West, *J. Anal. Toxicol.*, 1981, 5, 118-121. In blood or plasma: limit of detection 0.1 mg/L, electrochemical detection—R. Whelpton *et al.*, *Biomed. Chromatogr.*, 1993, 7, 90-93. In plasma or urine: paracetamol and its major metabolites, UV detection—G. S. Lau and J. A. Critchley, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1994, 12, 1563-1572. In plasma, urine, or saliva—S. S. al-Obaidy *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1995, 13, 1033-1039. In urine: paracetamol and its glucuronide and sulfate metabolites, UV detection—A. Di Girolamo *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1998, 17, 1191-1197. In blood, urine, CSF, synovial fluid, vitreous humour, or tissue samples: UV detection—E. Pufal *et al.*, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 2000, 367, 596-599. In serum: paracetamol-protein adducts, electrochemical detection—K. L. Muldrew *et al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 2002, 30, 446-451. In blood (on spot card): limit of detection 600 pg, UV detection—E. J. Oliveira *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2002, 29, 803-809.

Disposition in the Body. Small doses are readily absorbed but the absorption of larger doses varies considerably and is influenced by gastric emptying rate, the presence of food, and the time of day. Paracetamol is widely distributed throughout most body fluids and is present in the saliva at concentrations paralleling those in plasma. It crosses the placenta and is found in breast milk. It undergoes first-pass metabolism and is metabolised mainly by conjugation to form glucuronides and ethereal sulfates; 3-hydroxylation also occurs followed by conjugation or *O*-methylation of the hydroxy group. Oxidation to a reactive metabolite thought to be acetylminimino-*p*-benzoquinone occurs to a small extent after therapeutic doses but becomes more significant after larger doses, and this metabolite appears to be responsible for hepatic necrosis in paracetamol overdose; it is normally detoxified by glutathione conjugation to form mercapturic acid and cysteine conjugates but, once sources of glutathione are depleted, the free metabolite is available to bind covalently with liver cell protein; this binding occurs about 10 to 12 h after dosing. About 90% of a therapeutic dose is excreted in the urine in 24 h; of the excreted material, 1 to 4% is unchanged, 20 to 30% is conjugated with sulfate, 40 to 60% is conjugated with glucuronic acid, 5 to 10% consists of the 3-hydroxy-3-sulfate, the 3-methoxyglucuronide, and the 3-methoxy-3-sulfate metabolites, and about 5 to 10% consists of the mercapturic acid and cysteine conjugates; 3-methylthio-4-hydroxyacetanilide has also been identified at concentrations of less than 1%. Larger amounts of the mercapturic acid and cysteine conjugates are excreted in overdose. Paracetamol is a metabolite of benorilate and phenacetin.

Therapeutic concentration. In plasma, usually in the range 10 to 20 mg/L. Plasma concentrations vary considerably between subjects. The glucuronide and sulfate conjugates accumulate in subjects with impaired renal function.

After a single oral dose of 1.5 g to 14 subjects, peak plasma paracetamol concentrations of 7.4 to 37 mg/L (mean 24) were attained in 0.5 to 3 h (mean 1.4). [R. C. Heading *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 1973, 47, 415-421.]

Of 24 children (over 25 kg) undergoing elective surgery, given paracetamol rectally at a dose of 1 or 40 mg/kg, most children in the 1-g group failed to attain therapeutic plasma levels whereas those in the 40 mg/kg group did

(mean peak plasma concentration 7.8 vs 15.9 mg/L attained at 3.8 and 2.6 h, respectively). [T. K. Howell and D. Patel, *Anaesthesia*, 2003, 58, 69–73.]

Following administration of 4 rectal doses of paracetamol, 20 mg/kg every 6 h, to 10 term neonates undergoing painful procedures or having painful conditions, mean peak serum concentrations were 10.79, 15.34, and 6.24 mg/L in the whole group, boys, and girls, respectively; the median time to peak serum concentration was 1.5 h after the first dose and 15 h for multiple doses. A starting dose of 30 mg/kg followed by 20 mg/kg rectally at intervals increasing from 6 to 8 h was proposed for neonates. [R. A. van Lingen *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1999, 66, 509–515.]

Toxicity. The minimum lethal dose is about 10 g. Symptoms of hepatic damage do not occur for at least 12 h after overdosage but may not appear until 4 to 6 days later. Plasma concentrations have been used to indicate possible hepatic necrosis; at 4 h, hepatic necrosis is possible at concentrations of paracetamol of 120 to 300 mg/L, probable at concentrations above 300 mg/L, and unlikely at concentrations below 120 mg/L. Similarly, at 12 h, concentrations above 120 mg/L indicate the probability of necrosis, concentrations of 50 to 120 mg/L indicate that it is possible, and concentrations below 50 mg/L indicate that it is unlikely.

Of 93 patients hospitalised for paracetamol toxicity, 80 were classified as suicidal and 13 had accidentally poisoned themselves in an attempt to relieve pain. Peak plasma levels were higher in the suicidal overdose group (mean 121.7 mg/L) than in the accidental overdose group (64.5 mg/L). [G. G. Gyanlani and C. R. Parikh, *Crit. Care*, 2002, 6, 155–159.]

A 6-year-old child died after receiving paracetamol overdosage over a period of 3 days. The prescribed dose for fever (associated with measles) had been 325 mg every 6 h, but the child's mother, believing paracetamol to be non-toxic, had progressively increased the dose firstly in response to the fever and subsequently for abdominal pain (500 mg every 4 h for 48 h followed by 500 mg every 2 to 3 h for 12 h had been given). On admission to hospital 11 h after the last dose, the child's serum paracetamol concentration was 163 mg/L. Despite appropriate treatment, the child died on the 11th day. [K. V. Blake *et al.*, *Clin. Pharm.*, 1988, 7, 391–397.]

The following postmortem tissue concentrations were reported in 3 fatalities: blood 160, 200, and 387 mg/L, bile 180, -, 900 mg/L, liver -, -, 385 µg/g, liver blood 200, -, 475 mg/L, urine 180, 620, - mg/L. [A. E. Robinson *et al.*, *J. Forensic Sci.*, 1977, 22, 708–717.]

Bioavailability. 70 to 90%.

Half-life. Plasma half-life after therapeutic doses, adults about 1 to 3 h, neonates, about 5 h; plasma half-lives greater than about 4 h in adults are indicative of possible liver damage.

Volume of distribution. About 1 L/kg.

Clearance. Plasma clearance, about 5 mL/min/kg.

Protein binding. In plasma, not bound at concentrations less than 60 mg/L. In poisoned subjects, protein binding has been reported to vary between about 8% and 40%.

Note. For a review of the pharmacokinetics of paracetamol, see J. A. H. Forrest *et al.*, *Clin. Pharmacokinetics*, 1982, 7, 93–107. For a review of its use in infants, see A. Arana *et al.*, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2001, 45, 20–29. For a review of paracetamol overdosage, see American Academy of Pediatrics Committee on Drugs, *Pediatrics*, 2001, 108, 1020–1024 and E. Kozler and G. Koren, *Drug Saf*, 2001, 24, 503–512.

Dose. Up to maximum of 4 g daily.

Parachlorophenol

Disinfectant

Synonym. *p*-Chlorophenol

Proprietary names. It is an ingredient of the proprietary preparations Esufenol Ferri and Cresophene.

4-Chlorophenol

C₆H₅ClO = 128.6

CAS—106-48-9



White or pink crystals. M.p. about 43°. Soluble 1 in 60 of water; very soluble in ethanol, chloroform, and ether.

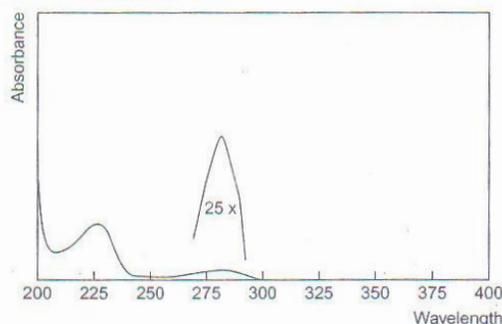
Dissociation Constant. pK_a 9.2 (20°).

Partition Coefficient. Log *P* (octanol/water), 2.4.

Colour Test. Ferric Chloride—blue.

Gas Chromatography. System GA—RI 1390.

Ultraviolet Spectrum. Aqueous alkali—298 (A₁¹ = 194b); ethanol—284 (A₁¹ = 149b), inflexion at 291 nm.



Mass Spectrum. Principal ions at *m/z* 128, 130, 65, 39, 64, 63, 129, 99.

Paradichlorobenzene

Insecticide

Synonym. Dichlorbenzol

Proprietary names. Paracide; Para-zene; Paramoth. It is an ingredient of Cerumol, Cerumenol, and Otoceril.

1,4-Dichlorobenzene

C₆H₄Cl₂ = 147.0

CAS—106-46-7



Colourless shining crystals; slowly volatile in air. M.p. 53° to 54°. Practically insoluble in water; soluble in most organic solvents.

Partition Coefficient. Log *P* (octanol/water), 3.4.

Ultraviolet Spectrum. Ethanol—272 (A₁¹ = 27b), 265 (A₁¹ = 20b), 282 nm (A₁¹ = 17b).

Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1012, 1091, 817, 1121, 951, 1000 cm⁻¹.

Mass Spectrum. Principal ions at *m/z* 146, 148, 111, 75, 50, 150, 113, 147.

Disposition in the Body

Toxicity. The estimated minimum lethal dose is 25 g and the maximum permissible atmospheric concentration is 75 ppm or 450 mg/m³. Paradichlorobenzene is very irritant to the eyes, mucous membranes and skin, and it may cause narcosis.

TRADUCCION AL ESPAÑOL PARACETAMOL, SEGÚN CLARKE'S⁽¹⁸⁾

Sinónimos Acetaminofén; N-acetal-p-amino fenol.

Nombres propietarios Paracetamol es un ingrediente de muchas preparaciones- ver Martindale, The Complete Drug Reference, 33 edición.

N-(4-Hidroxifenil) acetamida $C_8H_9NO_2=151.2$

CAS- 103-90-2

Cristales blancos o polvo cristalino. P.F. 169°C a 170.5°C (del agua). Muy ligeramente soluble en agua fría, considerablemente más soluble en agua caliente; soluble en etanol, metanol, dimetilformamida, dicloruro de etileno, acetona, y acetato de etilo; muy ligeramente soluble en cloroformo; ligeramente soluble en éter; prácticamente insoluble en éter de petróleo, pentano, y benceno.

Constante de disociación Pka 9.5 (25°C).

Coefficiente de partición. Log P (octanol/agua), 0.5.

Pruebas de color Cloruro Férrico-azul; Reactivo Folin-Ciocalteu- azul; Prueba de Liebermann-violeta; Reactivo de Nessler- café (lento). Llevar a ebullición 0.1 g con 1 mL de HCl por 3 minutos, agregar 10 mL de agua, enfriar, y agregar 0.05 mL de dicromato de potasio 0.02 M- violeta, que se produce lentamente (la cual en contraste a la fenacetina que no se vuelve roja).

Cromatografía de Capa Fina. Sistema TA-Rf 95; sistema TB-Rf 00; sistema TD-Rf 15; sistema TE-Rf 45; sistema TF-Rf 32; sistema TAD-Rf 26; sistema TAE Rf 77; sistema TAJ-Rf 30; sistema TAK-Rf 05; sistema TAL-Rf 73. (Solución de cloruro férrico, azul pálido; solución de permanganato de potasio acidificada, positivo.)

Cromatografía de gases. Sistema GA- paracetamol RI 1665, art (p-aminofenol) RI 1253, paracetamol-Me RI 1512, art (p-aminofenol)-Me₂ Ri 1220; sistema GB- paracetamol RI 1722, art (p-aminofenol) RI1280; sistema GL-paracetamol-Me RI 1630.

Cromatografía líquida de alta eficiencia. Sistema HD-k 0.1; sistema HW-k 0.32; sistema HX-RI 264; sistema HY-RI 241; sistema HZ-tiempo de retención 1.9 min; sistema HAA-tiempo de retención 5.6 min; sistema HAM-tiempo de retención 2.0 min; sistema HAX-tiempo de retención 4.8 min; sistema HAY-tiempo de retención 3.7 min.

Espectro Ultravioleta. Acido acuoso- 245 ($A_1^1 = 668a$); álcali acuoso-257 nm 245 ($A_1^1 = 715a$).

Espectro infrarrojo. Picos principales a longitud de onda de 1506, 1657, 1565, 1263, 1227, 1612 cm^{-1} (disco de KBr).

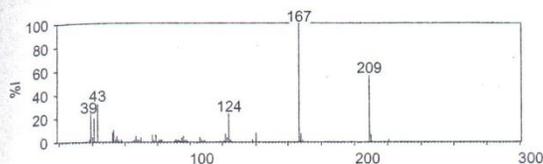
Espectrofotometría de masas Iones principales m/z 109, 151, 43, 80, 108, 81, 53, 52; conjugado de cisteína 141, 43, 183, 44, 140, 80, 108, 52; acido mercaptúrico conjugado 43, 141, 183, 42, 87, 41, 140, 165.

ANEXO N°16

IBUPROFENO, SEGÚN CLARKE'S (2004, 3ra Edición)

Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1700, 1722, 1210, 1300, 830, 1622 cm^{-1} .

Mass Spectrum. Principal ions at m/z 167, 209, 43, 124, 39, 41, 53, 140.



Disposition in the Body. Metabolised by side-chain oxidation to 5-(2-acetyl)-5-isopropylbarbituric acid. About 6 to 16% of a dose is slowly excreted in the urine as the metabolite with about 1 to 3% as unchanged drug; the metabolite is still detectable in urine 9 days after a single dose.

Therapeutic concentration. In plasma, usually in the range 0.3 to 10 mg/L.

Toxicity. Blood concentrations greater than about 10 mg/L may be toxic or lethal.

Protein binding. In plasma, about 34%.

Dose. 100 to 400 mg, as a hypnotic.

Ibuprofen

Analgesic

Synonyms. Ibuprofenum; RD-13621; U-18573

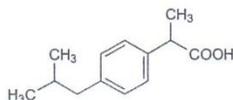
Proprietary names. Advil; Apsifen; Arthrofen; Brufen; Cuprofen; Ebufac; Fenbid; Galprofen; Genpril; Haltran; Ibrufthalal; Ibu; Ibufac; Ibufem; Ibugel; Ibular; Ibuleve; Ibumousse; Ibuspray; Inoven; Isisfen; Junifen; Librofen; Lidifen; Manorfen; Menadol; Migrafen; Motrin; Novaprin; Nuprin; Nurofen; Obifen; Orbifen; Pacifene; PhorPain; Proflex; Relcofen; Rimafen; Saletto-200; Seclodin; Uniprofen.

Ibuprofen is an ingredient of many proprietary preparations—see *Martindale, The Complete Drug Reference*, 33rd Edn., London, Pharmaceutical Press, 2002.

α -Methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2 = 206.3$

CAS—15687-27-1



A white powder or crystals. M.p. 75° to 77°.

Practically insoluble in water; soluble 1 in 1.5 of ethanol, 1 in 1 of chloroform and 1 in 2 of ether.

Dissociation Constant. pK_a 4.4, 5.2.

Partition Coefficient. Log P (octanol/water), 4.0.

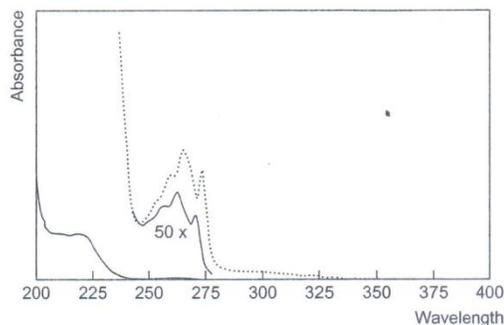
Colour Tests. Liebermann's Test—brown-orange; Marquis Test—brown (\rightarrow orange at 100°).

Thin-layer Chromatography. System TD—Rf 46; system TE—Rf 06; system TF—Rf 57; system TG—Rf 18; system TAD—Rf 54; system TAE—Rf 75; system TAJ—Rf 59; system TAK—Rf 76; system TAL—Rf 93.

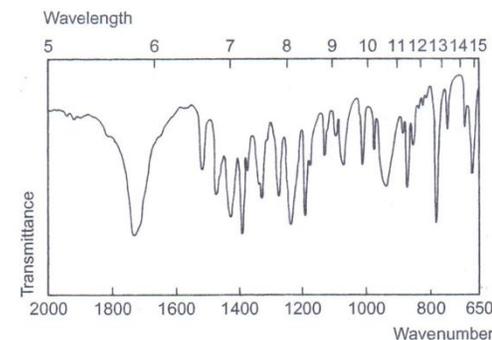
Gas Chromatography. System GA—ibuprofen RI 1615, ibuprofen-Me RI 1510, M (3-OH)-Me RI 1630, M (OH)-Me RI 1750; M (HOOC)-Me₂ RI 1765; system GB—ibuprofen RI 1637, M (2-OH)- RI 2096; system GD—ibuprofen-Me RRT 0.89 (relative to $n\text{-C}_{16}\text{H}_{34}$); system GL—ibuprofen-Me RI 1505, M (3-OH)-Me RI 1680.

High Performance Liquid Chromatography. System HD— k 15.1; system HX—RI 616; system HY—RI 598; system HZ—Retention time, 16.5 min; system HAA—Retention time, 23.8 min; system HAX—Retention time 8.1 min; system HAY—Retention time 10.5 min.

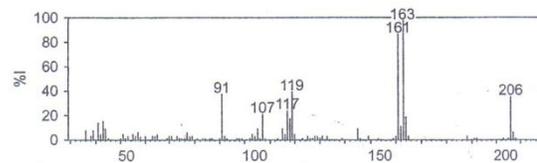
Ultraviolet Spectrum. Aqueous alkali—265 nm ($A_1 = 18.5a$), 273 nm.



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1721, 1232, 779, 1185, 1273, 870 cm^{-1} (KBr disk). (See below.)



Mass Spectrum. Principal ions at m/z 163, 161, 119, 91, 206, 117, 107, 164.



Quantification

Gas chromatography. In serum: limit of detection 500 $\mu\text{g/L}$, FID—D. J. Hoffman, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 749–750. In serum: limit of detection 100 $\mu\text{g/L}$, ECD—D. G. Kaiser and R. S. Martin, *J. Pharm. Sci.*, 1978, 67, 627–630.

Gas chromatography-mass spectrometry. In biological fluids: limit of detection 1 ng—J. B. Whitlam and J. H. Vine, *J. Chromatogr.*, 1980, 181, *Biomed. Appl.*, 7, 463–468. In plasma or synovial fluid: ibuprofen and ketoprofen enantiomers, limit of detection for ibuprofen <3 $\mu\text{g/L}$ —D. S. Jack *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1992, 584, 189–197. In plasma: ibuprofen enantiomers—M. J. Zhao *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1994, 656 *Biomed. Appl.*, 441–446. In plasma: limit of detection 5 mg/L—B. A. Way *et al.*, *J. Clin. Lab. Anal.*, 1997, 11, 336–339.

High performance liquid chromatography. In biological fluids: limit of detection, 1 mg/L for ibuprofen in plasma, 5 mg/L for ibuprofen or the hydroxy or carboxy metabolites in urine, UV detection—G. F. Lockwood and J. G. Wagner, *J. Chromatogr.*, 1982, 232 *Biomed. Appl.*, 21, 335–343. In plasma: limit of detection 25 $\mu\text{g/L}$, UV detection—A. M. Rustum, *J. Chromatogr. Sci.*, 1991, 29, 16–20. In serum: ibuprofen and mefenamic acid, limit of detection 0.5 $\mu\text{g/L}$ for ibuprofen, UV detection—K. Yamashita *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1991, 570, 329–338. In plasma or synovial fluid: ibuprofen, naproxen and diclofenac—I. S. Blagbrough *et al.*, *J.*

Chromatogr., 1992, 578, 251–257. In biological fluids: ibuprofen enantiomers—M. R. Wright *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1992, 583, 259–265. In plasma: ibuprofen and ibuprofen acyl glucuronide, UV detection—M. Castillo and P. C. Smith, *J. Chromatogr.*, 1993, 614, 109–116. In plasma: fluorescence detection—C. H. Lemko *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1993, 619, 330–335. In plasma—N. Rifai *et al.*, *Clin. Chem.*, 1996, 42, 1812–1816. In plasma: limit of detection 50 ng—T. K. Save *et al.*, *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, 1997, 690, 315–319. In urine: ibuprofen and other NSAIDs, limit of detection for ibuprofen 50 µg/L—T. Hirai *et al.*, *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, 1997, 692, 375–388. In urine: ibuprofen metabolites—D. R. Kepp *et al.*, *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, 1997, 696, 235–241. In urine: hydroxyibuprofen and carboxyibuprofen, UV detection—S. C. Tan *et al.*, *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, 1997, 701, 53–63. In plasma: ibuprofen enantiomers, spectrofluorometric detection—R. Canaparo *et al.*, *Biomed. Chromatogr.*, 2000, 14, 219–226. In plasma: UV detection—H. Farrar *et al.*, *J. Chromatogr. B. Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2002, 780, 341–348.

Disposition in the Body. Readily and almost completely absorbed after oral administration. More than 60% of a dose is excreted in the urine in 24 h, including about 9% of the dose as the 2-hydroxy metabolite, 2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]propionic acid, about 17% as the conjugated hydroxy metabolite, about 16% as the 2-carboxy metabolite, 2-[4-(carboxypropyl)phenyl]propionic acid, and about 19% as the conjugated carboxy metabolite (both metabolites are inactive); less than 10% of a dose is excreted unchanged. The remainder of the dose is probably eliminated in the faeces after excretion in the bile; excretion is virtually complete within 24 h. It is found in breast milk in very low concentrations. Ibuprofen's disposition is stereoselective and there is some metabolic conversion of the inactive *R*(-)-enantiomer to the active *S*(+)-form (dexibuprofen).

Therapeutic concentration. In plasma, usually in the range 20 to 30 mg/L.

Percutaneous application of ibuprofen 500 mg (10 g of a 5% gel under occlusion for 2 h, on the back 20 × 20 cm) produced a peak plasma concentration of 7.1 (±4.4) mg/L at 2.4 (±0.8) h in 18 subjects. In the same subjects, a single oral dose of 400 mg produced a peak plasma concentration of 36.7 (±7.5) mg/L at 1.1 (±0.8) h [C. H. Kleinbloesem *et al.*, *Arzneimittelforschung*, 1995, 45, 1117–1121].

Ibuprofen lysine (10 mg/kg) given as an intravenous bolus within the first 3 h after birth to 21 premature neonates produced an ibuprofen plasma concentration of 180.6 (±11.1) mg/L after 1 h. In 5 of the neonates, maintenance doses of 5 mg/kg once daily on days 2 and 3 resulted in mean plasma concentrations of 116.6 (±54.5) mg/L and 113.6 (±58.2) mg/L, respectively [J. V. Aranda *et al.*, *Acta Paediatr.*, 1997, 86, 289–293].

In 98 patients receiving high doses of ibuprofen (20 to 30 mg/kg intravenously as a single dose), plasma concentrations of 21 to 150 mg/L (mean 83) were attained in 1 to 3 h (mean 1.77) [D. J. Murry *et al.*, *Pharmacotherapy*, 1999, 19, 340–345].

Toxicity

In an attempted suicide involving the ingestion of 12 g of ibuprofen, an initial serum concentration of 840 mg/L was reported; this declined to 220 mg/L at 3 h; chlorphenamine was also detected in the urine. The subject was comatose but recovered within 24 h [D. P. Hunt and R. J. Leigh, *BMJ*, 1980, 281, 1458–1459].

In 2 overdoses caused by ibuprofen, plasma concentrations of 400 and 711 mg/L were reported about 1.5 h after ingestion. In the first case, the estimated dose was 14 to 16 g; both subjects recovered [H. Court *et al.*, *BMJ*, 1981, 282, 1073].

A 26-year-old male with a history of ibuprofen overdose was found dead after having recently been issued with a prescription for ibuprofen. The following postmortem tissue concentrations were reported: heart blood 518.0 mg/L, femoral blood 348.3 mg/L, liver 942 µg/g, brain 283.9 µg/g, gastric contents 131 mg total [G. W. Kunsman and T. P. Rohrig, *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 1993, 14, 48–50].

Half-life. Plasma half-life, about 2 h.

Volume of distribution. About 0.1 L/kg.

Protein binding. In plasma, about 99%.

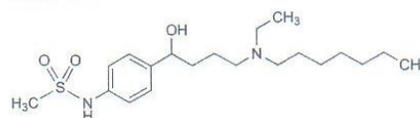
Note. For a review of the clinical pharmacokinetics of ibuprofen, see N. M. Davies, *Clin. Pharmacokinet.*, 1998, 34, 101–154.

Dose. 0.6 to 2.4 g daily.

Ibutilide

Anti-arrhythmic

N-[4-[4-(Ethylheptylamino)-1-hydroxybutyl]phenyl]methanesulfonamide
C₂₀H₃₆N₂O₃S=384.6
CAS—122647-31-8



Ibutilide Fumarate

Synonym. U-70226E
Proprietary name. Corvert
(C₂₀H₃₆N₂O₃S)₂, C₄H₄O₄=885.2
CAS—122647-32-9

A white to off-white powder. M.p. 117° to 119°. Soluble (>100 g/L) in solutions at pH 7 or less.

Dissociation Constant. pK_a 10.5 (pH < 6); 8.36 (pH > 6).

Quantification

High performance liquid chromatography. In plasma: limit of detection < 0.018 µg/L. Fluorescence detection (λ_{ex}=224 nm, λ_{em}=340 nm)—C. L. Hsu and R. R. Walters, *J. Chromat.*, 1995, 667, *Biomed. Appl.*, 115–128.

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid (ethanol)—228, 267 nm.

Disposition in the Body. After intravenous administration, ibutilide is widely distributed in the body and extensively metabolised in the liver, to produce eight metabolites, by *O*-oxidation followed by sequential β-oxidation of the heptyl side chain. Approx. 82% of a dose may be excreted in urine with 7% as the unchanged drug, and up to 19% in excreted in faeces.

Therapeutic concentration. The peak serum concentration, after a 0.01 mg/kg infusion, is approx. 10 µg/L. Ibutilide has a low therapeutic dosage of 0.01 to 0.03 mg/kg, with peak plasma concentrations not reaching greater than 20 µg/L.

Toxicity. Acute toxicity can cause potentially fatal arrhythmias, also tachycardia, hypotension, congestive heart failure, myocardial depression, third degree atrioventricular (AV) block and renal failure. Poison by intravenous route. Moderately toxic by ingestion.

Half-life. 2 to 12 h, with an average of 6 h.

Volume of distribution. 9 to 13 L/kg.

Clearance. Plasma clearance, 29 mL/min/kg.

Protein binding. Ibutilide binds plasma proteins approx. 40%.

Dose. In patients with a body weight greater than 60 kg, a 1 mg dose of ibutilide fumarate is suggested. For those weighing less than 60 kg, 0.01 mg/kg body weight is administered. Usual dose between 0.01 and 0.10 mg/kg body weight.

Idarubicin

Antineoplastic

Synonyms. 4-Demethoxydaunomycin; 4-DMDR; IMI 30; NSC-256439.
(7*S*,9*S*)-9-Acetyl-7-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)-oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,9,11-trihydroxy-5,12-naphthacenedione
C₂₆H₂₇NO₉=497.5
CAS—58957-92-9

TRADUCCION AL ESPAÑOL IBUPROFENO, SEGÚN CLARKE'S (18)

Sinónimos Ibuprofenum; RD-13621; U-18573

Nombres propietarios Advil, Apsifen, Arthrofen, Brufen, Cuprofen, Ebufac, Fenbid, Galprofen, Genpril, Haltran, Ibrufhalal, Ibu, Ibufac, Ibufem, Ibugel, Ibular, Ibuleve, Ibumousse, Ibuspray, Inoven, Isisfen, Junifen, Librofen, Lidifen, Manorfen, Menadol, Migrafen, Motrin, Novaprim, Nuprin, Nurofen, Obifen, Orbifen, Pacifene, PhorPain, Proflex, Relcofen, Rimafen, Saletto-200, Seclodin, Uniprofen. Ibuprofeno es un ingrediente de muchas preparaciones propietarias- Ver Martindale, The Complete Drug Reference, 33 edición. Acido α -Metil-4-(2-Metilpropil) benzoacético.

$C_{13}H_{18}O_2=206.3$

CAS- 15687-27-1

Un polvo blanco o cristales. P.F. 75°C a 77°C. Prácticamente insoluble en agua, soluble 1 en 1.5 de etanol, 1 en 1 de cloroformo y 1 en 2 de éter.

Constante de disociación Pka 4.4, 5.2.

Coefficiente de partición. Log P (octanol/agua) ,4 0.

Pruebas de color Prueba de Liebermann- café-naranja; Prueba de Marquis- Café (naranja a 100 °C).

Cromatografía de Capa Fina. Sistema TD-Rf 46; sistema TE-Rf 06; sistema TF-Rf 57; sistema TG-Rf 18; sistema TAD-Rf 54; sistema TAE Rf 75; sistema TAJ-Rf 59; sistema TAK-Rf 76; sistema TAL-Rf 93.

Cromatografía de gases. Sistema GA- ibuprofeno RI 1615, ibuprofeno-Me RI 1510, M (3-OH-)-Me 1630, M (OH-)-Me RI 1750, M (HOOC-)-Me₂ RI 1765,

sistema GB –ibuprofeno RI 1637, M (2-OH-) RI 2096, sistema GD ibuprofeno-Me RRT 0.89 (relativo a n-C₁₆H₃₄), sistema GL-ibuprofeno-Me RI 1505, M (3-OH)-Me RI 1680.

Cromatografía líquida de alta eficiencia. Sistema HD-k 15.1; sistema HX-k 616; sistema HY-RI 598; sistema HZ-tiempo de retención 16.5 min; sistema HAA-tiempo de retención 23.8 min; sistema HAX-tiempo de retención 8.1 min; sistema HAY-tiempo de retención 10.5 min.

Espectro Ultravioleta. Álcali acuoso-265 nm ($A_1^1 = 18.5a$), 273 nm.

Espectro infrarrojo. Picos principales a longitud de onda de 1721, 1232, 779, 1185, 1273, 870 cm⁻¹ (disco de KBr).

Espectrofotometría de masas Iones principales m/z 163, 161, 119, 91, 206, 117, 107, 164.

ANEXO N°17

PREPARACION DE REACTIVOS

Listado de reactivos a utilizar:

- Fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4), grado ACS.
- Hidróxido de Sodio (NaOH), grado ACS.

Materiales y equipos a utilizar:

- Balones volumétricos de 0.5 L, 1.0 L, 2.0 L
- Bureta de 25.0 mL
- Bureta de 200.0 mL
- Beaker de 250 mL
- Beaker de 4 L
- Embudo grande
- Agitadores de vidrio
- Frascos de polietileno
- Baño de hielo
- Phmetro
- Balanza granataria

Indicaciones de Preparación de la Solución Amortiguadora (Buffer) de Fosfato ⁽²⁶⁾

- **Solución de Fosfato de Potasio, Monobásico, 0.2 M**—Disolver 27.22 g de fosfato monobásico de potasio [KH_2PO_4] en agua y diluir con agua hasta 1.0 L.
 - **Solución amortiguadora de fosfato pH 5.8**
Colocar 250.0 mL de solución de Fosfato Monobásico de Potasio 0.2 M en un balón volumétrico de 1.0 L y agregar un volumen de 18.0 mL de NaOH 0.2 M con una bureta de 25.0 mL y llevar a volumen con Agua Destilada hasta la marca de aforo.
 - **Solución amortiguadora de fosfato pH 7.2**
Colocar 250.0 mL de solución de Fosfato Monobásico de Potasio 0.2 M en un balón volumétrico de 1.0 L y agregar un volumen de 173.5 mL de NaOH 0.2 M con bureta de 200.0 mL y llevar a volumen con Agua Destilada hasta la marca de aforo.

Verificar el pH de las soluciones buffer preparadas utilizando un pHmetro:

Procedimiento:

1. Calibrar el pHmetro (a 25°C): Encender el pHmetro, presionar el botón calibrar, introducir el electrodo en una solución buffer estándar de calibración pH 7.0 y esperar a que el pHmetro tome la lectura de pH 7.0, enjuagar el electrodo con agua libre de CO₂ y secarlo cuidadosamente con papel toalla. Introducir el pHmetro en una solución buffer pH 4.0 estándar de calibración y esperar a que el pHmetro tome la lectura de pH 4.0, luego Introducir el pHmetro en una solución buffer pH 10.0 estándar de calibración y esperar a que el pHmetro tome la lectura de pH 10.0. Verificar que la pendiente sea lo más cercana posible al 100.
2. Introducir el electrodo en las soluciones amortiguadoras preparadas (pH fosfato 5.8 y 7.2) y leer su pH respectivamente.

Nota: Enjuagar el electrodo con agua libre de CO₂ y secarlo cuidadosamente, antes de introducirlo en otra solución para evitar la contaminación.

Solución de NaOH 0.2 M (26)

(Preparar 7.0 L, en volúmenes divididos de 2.0 L, 2.0 L, 2.0 L, 1.0 L)

Procedimiento (Para preparar 1.0 L)

1. Pesar en balanza granataria rápidamente, 8 g de NaOH en perlas en un beaker de 100 g.
2. Agregar una cantidad de agua destilada libre de CO₂ en un beaker de 250 mL (aproximadamente 100 mL)
3. Colocar este beaker en un baño de hielo, y agregar las perlas de NaOH poco a poco hasta disolver (respetar el orden de adición, no agregar a las perlas el agua)
4. Agregar esta solución al balón volumétrico de 1.0 L (debidamente identificado) con la ayuda de un embudo.

5. Llevar a marca de aforo con agua destilada libre de CO_2 y homogenizar la solución.
6. Envasar en frasco de polietileno y rotular.

Nota: Para preparar la cantidad de NaOH 0.2 M restante hacerlo en volúmenes de 2.0 L de manera similar solo variando la cantidad a pesar y el volumen del balón volumétrico a utilizar. Por último unir las soluciones, en un frasco de polietileno y homogenizarlas.

Solución de NaOH 0.1 M₍₂₆₎

Procedimiento (Para preparar 1.0 L)

1. Pesar en balanza granataria rápidamente, 4.0 g de NaOH en perlas en un beaker de 100 mL.
2. Agregar una cantidad de agua destilada libre de CO_2 en un beaker de 250 mL (aproximadamente 100 mL)
3. Colocar este beaker en un baño de hielo, y agregar las perlas de NaOH poco a poco hasta disolver (respetar el orden de adición, no agregar a las perlas el agua)
4. Agregar esta solución al balón volumétrico de 1.0 L (debidamente identificado) con la ayuda de un embudo.
5. Llevar a marca de aforo con agua destilada libre de CO_2 y homogenizar la solución.
6. Envasar en frasco de polietileno y rotular.

Agua destilada libre de CO_2 (Cantidad total a preparar 8.5 L, en volúmenes de 3 L, 3 L, 2 L 0.5 L)₍₂₆₎

1. Colocar a ebullición 3 L de agua destilada (más un excedente debido a la evaporación) por 5 minutos en un beaker de 4 L destapado.

2. Retirar el beaker del calor, tapar y dejar enfriar a temperatura ambiente.

CALCULOS PREPARACION DE REACTIVOS

- Solución Amortiguadora de Fosfato

Para preparar 18.0 L de de solución de fosfato de potasio, monobásico, 0.2 M.

Para 1.0 L de Solución de Fosfato de Potasio, Monobásico, 0.2 M se necesitan 27.2200 g de fosfato monobásico de potasio [KH_2PO_4], para 18.0 L serian 489.9600 g de fosfato monobásico de potasio [KH_2PO_4].

$$\begin{array}{rcl} 27.2200 \text{ g de } \text{KH}_2\text{PO}_4 & \rightarrow & 0.2 \text{ M} \rightarrow 1.0 \text{ L} \\ x \text{ g} & \rightarrow & 0.2 \text{ M} \rightarrow 18.0 \text{ L} \end{array}$$

$$x = 489.9600 \text{ g de } \text{KH}_2\text{PO}_4$$

Para preparar 35 L de buffer fosfato pH 5.8

Para 1.0 L de buffer fosfato pH 5.8 se necesitan 0.25 L de Solución de Fosfato de Potasio Monobásico, 0.2 M, para 35.0 L de buffer fosfato pH 5.8 se necesitan 8.75 L de Solución de Fosfato de Potasio Monobásico, 0.2 M.

$$\begin{array}{rcl} 0.25 \text{ L de Solución de } \text{KH}_2\text{PO}_4 \text{ 0.2 M} & \rightarrow & 1.0 \text{ L de buffer fosfato pH 5.8} \\ x \text{ L} & \rightarrow & 35.0 \text{ L de buffer fosfato pH 5.8} \end{array}$$

$$x \text{ L} = 8.75 \text{ L de de Solución de } \text{KH}_2\text{PO}_4 \text{ 0.2 M}$$

Para 1.0 L de buffer fosfato pH 5.8 se necesitan 18.0 mL de NaOH 0.2 M, para 35.0 L de buffer fosfato pH 5.8 se necesitan 630.0 mL de NaOH 0.2 M.

$$\begin{array}{rcl} 18.0 \text{ mL de NaOH 0.2 M} & \rightarrow & 1.0 \text{ L de buffer fosfato pH 5.8} \\ x \text{ L} & \rightarrow & 35.0 \text{ L de buffer fosfato pH 5.8} \end{array}$$

$$x \text{ L} = 630.0 \text{ mL de NaOH 0.2 M}$$

Para preparar 35.0 L de buffer fosfato pH 7.2

Para 1.0 L de buffer fosfato pH 7.2 se necesitan 0.25 L de Solución de Fosfato de Potasio Monobásico, 0.2 M, para 35.0 L de buffer fosfato pH 7.2 se necesitan 8.75 L de Solución de Fosfato de Potasio Monobásico, 0.2 M

$$\begin{array}{l} 0.25 \text{ L de Solución de } \text{KH}_2\text{PO}_4 \text{ 0.2 M} \rightarrow 1.0 \text{ L de buffer fosfato pH 7.2} \\ x \text{ L} \rightarrow 35.0 \text{ L de buffer fosfato pH 7.2} \\ x\text{L} = 8.75 \text{ L de Solución de } \text{KH}_2\text{PO}_4 \text{ 0.2 M} \end{array}$$

Para 1.0 L de buffer fosfato pH 7.2 se necesitan de 173.5 mL de NaOH 0.2 M, para 35.0 L de buffer fosfato pH 7.2 se necesitan 6.1 L de NaOH 0.2 M

$$\begin{array}{l} 173.5 \text{ mL de NaOH 0.2 M} \rightarrow 1.0 \text{ L de buffer fosfato pH 5.8} \\ x \text{ L} \rightarrow 35.0 \text{ L de buffer fosfato pH 7.2} \\ x\text{L} = 6.1 \text{ L de NaOH 0.2 M} \end{array}$$

Solución de NaOH 0.2 M

Para preparar 7.0 L solución NaOH 0.2 M

Dado que no se cuenta con balones volumétricos de ese volumen, es necesario realizar cálculos para elaborar volúmenes de acuerdo a los balones volumétricos existentes, (2.0 L, 1.0 L)

Para preparar 2.0 L de solución NaOH 0.2 M

$$\begin{array}{l} 40.0 \text{ g de NaOH} \rightarrow 1.0 \text{ M} \rightarrow 1.0 \text{ L} \\ x\text{g de NaOH} \rightarrow 0.2 \text{ M} \rightarrow 2.0 \text{ L} \\ x\text{g} = 16.0 \text{ g de NaOH} \end{array}$$

Para preparar 1.0 L de solución NaOH 0.2 M

$$\begin{array}{l} 40.0 \text{ g de NaOH} \rightarrow 1.0 \text{ M} \rightarrow 1.0 \text{ L} \\ x\text{g de NaOH} \rightarrow 0.2 \text{ M} \rightarrow 1.0 \text{ L} \\ x\text{g} = 8.0 \text{ g de NaOH} \end{array}$$

Solución de NaOH 0.1 M

Para preparar 1.0 L solución NaOH 0.1 M

40.0 g de NaOH → 1.0 M → 1.0 L

xg de NaOH → 0.1 M → 1.0 L

xg = 4.0 g de NaOH

ANEXO N°18

TABLAS DE RECOLECCIÓN DE RESULTADOS DE ANÁLISIS

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS
ANALGESICOS COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE,
AÑO 2012

Identificación Farmacia: _____

Tabla N°85. Guía de Observación para sondeo de precios.

¿Cuáles son las marcas de Acetaminofén e Ibuprofeno que comercializa?	Precio de las tabletas de Acetaminofén 500 mg (\$US)	Precio de las tabletas de Ibuprofeno 600 mg (\$US)

¿Cuál es el porcentaje de descuento que ofrecen en dichos productos?

¿Cuál es el costo de estos productos con descuento?

De las marcas comercializadas, ¿Cuales son las más vendidas de cada medicamento?

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS
ANALGESICOS COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE,
AÑO 2012

Tabla N°86. Tabla de Recolección de datos para Disolución.

Identificación de la muestra	Absorbancia estándar		Concentración estándar	Absorbancia muestra	
	Abs ₁	Abs ₂		Repetición 1	Repetición 2
A ₁₋₁					
A ₁₋₂					
A ₂₋₁					
A ₂₋₂					
A ₃₋₁					
A ₃₋₂					
I ₁₋₁					
I ₁₋₂					
I ₂₋₁					
I ₂₋₂					
I ₃₋₁					
I ₃₋₂					

Abs= Absorbancia

Nombre del principio activo: _____ Fecha análisis: _____

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS
ANALGESICOS COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE,
AÑO 2012

Tabla N°87. Tabla de recolección de datos para uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso USP 30.

Número de Tableta	Peso individual de Tableta	Peso individual de Tabletas (Duplicado)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
$\bar{W}_{10} =$		

Identificación de la Muestra: _____ Fecha del Análisis: _____

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS
ANALGESICOS COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE,
AÑO 2012

Tabla N°88. Tabla de recolección de datos para Valoración.

Identificación de la muestra	Absorbancia estándar		Concentración estándar	Absorbancia muestra
	Abs ₁	Abs ₂		
A ₁₋₁				
A ₁₋₂				
A ₂₋₁				
A ₂₋₂				
A ₃₋₁				
A ₃₋₂				
I ₁₋₁				
I ₁₋₂				
I ₂₋₁				
I ₂₋₂				
I ₃₋₁				
I ₃₋₂				

Abs=Absorbancia

Nombre del principio activo: _____ Fecha análisis: _____

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS
ANALGESICOS COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE,
AÑO 2012

Tabla N°89. Tabla de recolección de datos parámetros físicos no farmacopéicos: Apariencia, Color y Forma.

Tableta #	Apariencia	Color	Forma
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

Nombre del principio activo: _____ Identificación de la muestra: _____

Fecha análisis: _____

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS
ANALGESICOS COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE,
AÑO 2012

Tabla N°90. Tabla de recolección de datos parámetros físicos no farmacopéicos: dimensiones y dureza (tabletas Acetaminofén 500 mg).

Tableta #	Diámetro	Espesor	Dureza
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

Nombre del principio activo: _____ Identificación de la muestra: _____

Fecha análisis: _____

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS
ANALGESICOS COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE,
AÑO 2012

Tabla N°91. Tabla de recolección de datos parámetros físicos no farmacopéicos: dimensiones y dureza (tabletas Ibuprofeno 600 mg).

Tableta #	Largo	Ancho	Espesor	Dureza
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

Nombre del principio activo: _____ Identificación de la muestra: _____

Fecha análisis: _____

ANEXO N°19

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACION CALIDAD FISICOQUIMICA-PRECIO DE DOS
ANALGESICOS COMERCIALIZADOS EN EL MUNICIPIO DE SONSONATE,
AÑO 2012**

Tabla N°92: Informe de análisis de resultados

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Descripción			
Determinaciones	Especificaciones		Resultados
Fecha de Análisis	Observaciones:		
Fecha de Emisión			

