

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**CORRELACION DE LA CALIDAD FISICOQUÍMICA – CONDICIONES DE  
ALMACENAMIENTO DE DOS ANALGÉSICOS COMERCIALIZADOS EN EL  
MERCADO CENTRAL DE SAN SALVADOR Y FARMACIAS ALEDAÑAS**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR**

BETSUA MADAI CONSUEGRA AMAYA

MIGUEL ISAAC TORRES GUARDADO

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

MARZO, 2014

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

Ing. Mario Roberto Nieto Lovo

**SECRETARIA GENERAL**

Dra. Ana Leticia Zavaleta de Amaya

**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**DECANA**

Licda. Anabel de Lourdes Ayala de Soriano

**SECRETARIO**

Lic. Francisco Remberto Mixco López

## **COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACION**

### **COORDINADORA GENERAL**

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

### **ASESORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS**

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

### **ASESORA DE AREA DE GESTION AMBIENTAL: CALIDAD AMBIENTAL**

MSc. Cecilia Gallardo de Velásquez

### **DOCENTES DIRECTORES**

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

MSc. Ena Edith Herrera Salazar

## **AGRADECIMIENTOS**

**A NUESTROS DOCENTES DIRECTORES:** MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía, Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez, MSc. Ena Edith Herrera Salazar que de una manera incondicional nos brindaron su paciencia, tiempo y dedicación; sin su apoyo el desarrollo de este trabajo de graduación no hubiera sido posible.

**AL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACION:** Coordinadora General: Licda María Concepción Odette Rauda y asesoras de área: MSc. Rocío Ruano de Sandoval, MSc. Cecilia Gallardo De Velásquez por orientarnos a lo largo de la realización de nuestro trabajo.

**A TODO EL PERSONAL DE LA CATEDRA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS (HUMANOS Y VETERINARIOS):** Por permitirnos desarrollar nuestro trabajo de graduación facilitándonos el uso de su Laboratorio de Control de Calidad. De igual manera a Don Jesús Antonio Raymundo Lemus, por su colaboración sin intereses en el desarrollo de nuestro trabajo experimental, muchas gracias.

## DEDICATORIA

**GRACIAS A DIOS TODO PODEROSO:** por darme la fortaleza para superar los obstáculos que se presentaron a lo largo de mi carrera y permitirme la vida hasta el día de hoy y poder disfrutar la alegría de convertirme en una profesional.

**A MIS PADRES:** Cesar Consuegra y Ana Amaya gracias por que influyeron en mi la madures para lograr todos los objetivos de mi vida, y darme su apoyo incondicional.

**A MI HERMANA Y HERMANOS:** Karen Abigail Consuegra, Abner Abisaí Consuegra, Cesar Isaac Consuegra y Joab Azael Consuegra: que siempre me han brindado de su amor incondicional y han influido de manera positiva en mi vida, son los mejores hermanos que la vida pudo darme los amo mucho.

**A MI COMPAÑERO DE TESIS:** Miguel Torres por ser parte de esta etapa tan importante de mi vida, hasta aquí Dios nos ha ayudado para poder terminar este trabajo que con mucho esfuerzo lo hemos logrado.

**A MIS AMIGAS:** Meraris Liseth Parada Cardoza y Mirian Rosemary Tarres Castillo y María Haydee Villatoro Velásquez que son personas muy importante en mi vida, que siempre estuvieron brindándome de toda su ayuda incondicionalmente.

BETSUA MADAÍ CONSUEGRA AMAYA

## **DEDICATORIA**

**A MIS PADRES:** Miguel Ángel Torres García y Lidia Margarita Guardado Mata de Torres, por haber estado presentes con su ayuda y apoyo a lo largo de mi carrera, por tenerme paciencia y no desistir cuando las situaciones no eran las favorables.

**A MIS HERMANAS:** Perla Margarita Torres Guardado y Patricia Yamileth Guardado por ser personas importantes en mi vida, llenándola con su alegría y presencia.

**A MI COMPAÑERA DE TESIS:** Betsua Madaí Consuegra Amaya por haber sido parte de esta etapa tan trascendental de mi desarrollo profesional. Por no haber desistido en la realización de este trabajo y haber luchado hasta el final.

**A MIS AMIGOS:** Fátima Leonila Hernández, Daysi Guadalupe Durán, Lenin Esaú Ramos, Jeovani Polío que de alguna manera u otra me brindaron su apoyo en la realización de este trabajo, muchas gracias.

MIGUEL ISAAC TORRES GUARDADO

## INDICE

	<b>Pág.</b>
<b>Resumen</b>	
<b>Capítulo I</b>	
<b>1.0 Introducción</b>	xxvii
<b>Capítulo II</b>	
<b>2.0 Objetivos</b>	
<b>Capítulo III</b>	
<b>3.0 Marco Teórico</b>	
3.1 Almacenamiento de Medicamentos	31
3.1.1 Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) de medicamentos	31
3.1.2 Condiciones de almacenamiento	32
3.1.3 El proceso de almacenaje cumplirá con las siguientes condiciones en las áreas de almacenamiento	33
3.1.4 Control de las condiciones ambientales	34
3.1.5 Infraestructura	36
3.2 Estabilidad farmacéutica	38
3.2.1 Criterios de niveles aceptables de estabilidad por su tipo	38
3.2.2 Factores que afectan la estabilidad de un producto Farmacéutico	39
3.3 Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (Aines)	42
3.3.1 Mecanismo de acción general de los AINE's	42
3.3.2 Clasificación de los AINE's	44
3.3.3 Monografía farmacológica de Acetaminofén	45
3.3.4 Monografía farmacológica de Ibuprofeno	48

3.4	Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA), productos farmacéuticos, medicamentos para uso humano, verificación de la calidad código 11.03.47:07	51
3.5	Pruebas farmacopeicas de análisis fisicoquímico para el control de calidad de medicamentos.	52
3.5.1	Identificación Y Cuantificación Por Espectrofotometría Uv-Vis.	52
3.5.2	Disolución	53
3.5.3	Uniformidad de unidad de dosificación	56
3.5.4	Friabilidad	57
3.6	Pruebas de análisis físicas no farmacopeicas para el control de calidad de medicamentos	62
3.6.1	Apariencia	62
3.6.2	Color	62
3.6.3	Forma	62
3.6.4	Dimensiones	62
3.6.5	Dureza	63
3.7	Diseño aleatorizado por bloques completos	63
3.7.1	Diseño y análisis estadístico	63
3.7.2	Análisis residual y verificación del modelo	69
<b>Capítulo IV</b>		
<b>4.0 Diseño Metodológico</b>		
4.1	Tipo de Estudio	71
4.2	Investigación Bibliográfica	71
4.3	Investigación de Campo	71
4.4	Pruebas oficiales fisicoquímicas para tabletas de Acetaminofén 500 mg.	75
4.4.1	Identificación y cuantificación, Acetaminofén tabletas	75
4.4.2	Disolución, Acetaminofén tabletas	78
4.4.3	Uniformidad de unidad de dosis, Acetaminofén tabletas	81
4.4.4	Friabilidad, Acetaminofén tabletas	83

4.5 Pruebas oficiales fisicoquímicas para tabletas de Ibuprofeno 600 mg.	84
4.5.1 identificación y cuantificación, ibuprofeno tabletas	84
4.5.2 Disolución, Ibuprofeno tabletas	86
4.5.3 Uniformidad de unidad de dosis, Ibuprofeno tabletas	89
4.5.4 Friabilidad, Ibuprofeno tabletas	91
4.6 Pruebas físicas no farmacopeicas para tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg	91
4.6.1 Apariencia	91
4.6.2 Color	92
4.6.3 Forma	92
4.6.4 Dureza	92
4.6.5 Dimensiones	93
4.7 Herramienta estadística para la correlación de resultados para cada prueba de calidad	94
4.7.1 Diseño aleatorizado por bloques completos	94

## **Capítulo V**

### **5.0 Resultados**

5.1 Sondeo de los analgésicos más vendidos en los puestos de venta de medicina del Mercado Central y farmacias aledañas	99
5.2 Muestreo de dos marcas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg tabletas en ventas de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador	101
5.3 Determinación de los parámetros de calidad fisicoquímicos oficiales y no oficiales	102
5.3.1 Tabletass de Acetaminofén 500 mg	102
5.3.1.1 Identificación de principio activo.	102
5.3.1.2 Disolución	103
5.3.1.3 Uniformidad de Unidad de Dosis	104
5.3.1.4 Cuantificación de Principio Activo	111
5.3.1.5 Friabilidad	111
5.3.1.6 Apariencia	112

5.3.1.7 Color	113
5.3.1.8 Forma	113
5.3.1.9 Dimensiones (Espesor y Diámetro)	114
5.3.1.10 Dureza	117
5.3.2 Tabletas de Ibuprofeno 600 mg	119
5.3.2.1 Identificación de principio activo	119
5.3.2.2 Disolución	120
5.3.2.3 Uniformidad de Unidad de Dosis	121
5.3.2.4 Cuantificación de principio Activo	128
5.3.2.5 Friabilidad	129
5.3.2.6 Apariencia	129
5.3.2.7 Color	130
5.3.2.8 Forma	130
5.3.2.9 Dimensiones (Espesor y Diámetro)	131
5.3.2.10 Dureza	134

## **Capítulo VI**

### **6.0 Discusión de Resultados**

6.1 Tabletas De Acetaminofén 500 mg	137
6.1.1 Identificación de principio activo	137
6.1.2 Disolución	137
6.1.3 Uniformidad de Unidad de Dosis	138
6.1.4 Cuantificación de principio activo	139
6.1.5 Friabilidad	140
6.1.6 Apariencia	141
6.1.7 Color	141
6.1.8 Forma	142
6.1.9 Dimensiones	142
6.1.10 Dureza	142
6.2 Tabletas De Ibuprofeno 600 mg	142

6.2.1	Identificación de principio activo	142
6.2.2	Disolución	143
6.2.3	Uniformidad de Unidad de Dosis	144
6.2.4	Cuantificación de principio activo	144
6.2.5	Friabilidad	145
6.2.6	Apariencia	146
6.2.7	Color	146
6.2.8	Forma	147
6.2.9	Dimensiones	147
6.2.10	Dureza	148
6.3	Verificación de la relación existente entre la calidad de los analgésicos analizados y las condiciones de almacenamiento a la que son expuestos	150
6.3.1	Análisis estadístico mediante el diseño aleatorizado por bloques completos de los resultados de Acetaminofén tabletas 500 mg	150
6.3.1.1	DABC para Disolución de Acetaminofén tabletas 500 mg.	151
6.3.1.2	DABC para Uniformidad de Unidad de Dosis en Acetaminofén tabletas 500 mg	153
6.3.1.3	DABC para Cuantificación de principio activo de Acetaminofén tabletas 500 mg	155
6.3.1.4	DABC para Friabilidad en Acetaminofén tabletas 500 mg	156
6.3.1.5	DABC para Apariencia de Acetaminofén tabletas 500 mg	158
6.3.1.6	DABC para Color de Acetaminofén tabletas 500 mg	160
6.3.1.7	DABC para Forma de Acetaminofén tabletas 500 mg	162
6.3.1.8	DABC para Dimensiones de Acetaminofén tabletas 500 mg	164
6.3.1.9	DABC para Dureza en Acetaminofén tabletas 500 mg	167

6.3.2	Análisis estadístico mediante el diseño aleatorizado por bloques completos de los resultados de Ibuprofeno tabletas 600 mg	169
6.3.2.1	DABC para Disolución de Ibuprofeno tabletas 600 mg	169
6.3.2.2	DABC para Uniformidad de Unidad de Dosis en Ibuprofeno tabletas 600 mg	171
6.3.2.3	DABC para Cuantificación de principio activo de Ibuprofeno Tabletadas 600 mg	173
6.3.2.4	DABC para Friabilidad en Ibuprofeno tabletas 600 mg	175
6.3.2.5	DABC para Apariencia de Ibuprofeno tabletas 600 mg	177
6.3.2.6	DABC para Color de Ibuprofeno tabletas 600 mg	179
6.3.2.7	DABC para Forma de Ibuprofeno tabletas 600 mg	181
6.3.2.8	DABC para Dimensiones de Ibuprofeno tabletas 600 mg	183
6.3.2.9	DABC para Dureza en Ibuprofeno tabletas 600 mg	187

## **Capítulo VI**

<b>6.0 Conclusiones</b>	192
-------------------------	-----

## **Capítulo VII**

### **7.0 Recomendaciones**

Bibliografía	197
Anexos	

## INDICE DE ANEXOS

### Anexo N°

1. Monografías analíticas de los principios activos a analizar, tomadas de la farmacopea de los Estados Unidos de América, Edición 30
2. Instrumento para el sondeo de medicamentos más comercializados en ventas de medicina en el Mercado Central
3. Resultados del sondeo realizado en ventas de medicina en el Mercado Central
4. Guía de inspección del área de venta de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas
5. Resultados de la Guía de inspección del área de venta de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas
6. Preparación de Reactivos
7. Imágenes de equipo a utilizar en las diferentes pruebas de control de calidad fisicoquímica
8. Espectros de absorción de estándares y muestras para la prueba Identificación
9. Informes de análisis de Acetaminofén tabletas 500 mg
10. Informes de Análisis de Ibuprofeno tabletas 600 mg
11. Material, cristalería y equipo a utilizar en las diferentes pruebas de control de calidad fisicoquímica

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura N°</b>	<b>Pág</b>
1. Estructura química de la Acetaminofén	45
2. Estructura química del Ibuprofeno	48
3. Espectrofotómetro UV-VIS utilizado en la Identificación y Cuantificación de las muestras	216
4. Aparato Disolutor, utilizado en la Prueba de Disolución	216
5. Aparato 1 o de Canasta para la Prueba de Disolución	217
6. Aparato 2 o de Paleta para la Prueba de Disolución	217
7. Friabilizador ERWEKA, utilizado para la Prueba de Friabilidad en tabletas	217
8. Durómetro para la determinación de Dureza en tabletas	218
9. Pie de Rey o Vernier para la medición de Dimensiones en tabletas	218
10. Medidor de Temperatura y Humedad Relativa “Heat Stress Meter”, modelo HT30	221
11. Espectro de absorción UV-Vis del Estándar de Acetaminofén	221
12. Espectro de absorción UV-Vis de la muestra MACMK-1 de Acetaminofén tabletas	222
13. Espectro de absorción UV-Vis de la muestra MACSA-2 de Acetaminofén tabletas	223
14. Espectro de absorción UV-Vis de la muestra FACMK-1 de Acetaminofén tabletas	224
15. Espectro de absorción UV-Vis de la muestra FACSA-2 de Acetaminofén tabletas	225
16. Comparación de los diferentes espectros obtenidos de muestras de Acetaminofén tabletas con su Estándar respectivo	226
17. Espectro de absorción UV-Vis del Estándar de Ibuprofeno	227
18. Espectro de absorción UV-Vis de la muestra MIBFU-3 de Ibuprofeno tabletas	228
19. Espectro de absorción UV-Vis de la muestra MIBFA-4 de Ibuprofeno tabletas	229

20. Espectro de absorción UV-Vis de la muestra FIBFU-3 de Ibuprofeno tabletas	230
21. Espectro de absorción UV-Vis de la muestra FIBFA-4 de Ibuprofeno tableta	231
22. Comparación de los diferentes espectros obtenidos de muestras de Ibuprofeno tabletas con su Estándar respectivo	232

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla N°</b>	<b>Pág.</b>
1. Cantidad de muestras requeridas para la verificación de la calidad de medicamentos para uso humano.	51
2. Disolución, criterios de Aceptación 1	55
3. Disolución, criterios de Aceptación 2	56
4. Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) según Forma Farmacéutica	58
5. Términos utilizados para el cálculo del Valor de Aceptación (AV) y sus respectivos valores	60
6. Diseño aleatorizado con bloques completos	64
7. Diseño aleatorizado por bloques completos con “a” tratamientos y “b” bloques	66
8. Resumen de Análisis de varianza de un diseño aleatorizado por bloques completos	69
9. Codificación e Identificación de todas las muestras analizadas	73
10. Ejemplo de resultados de la prueba de cuantificación para Acetaminofén tabletas	95
11. Resumen del análisis de varianza para el experimento	96
12. Resultados de absorbancias para la muestra MACMK-1 en la prueba de disolución de Acetaminofén tabletas	103
13. Pesos individuales de las tabletas de la muestra MACMK-1	104
14. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (s) para la muestra MACMK-1	105
15. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (s) para la muestra MACSA-2	106
16. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) de 30 valores para la muestra MACSA-2	108
17. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra FACMK-1	109
18. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para	110

la muestra FACSA-2

19. Resumen de los resultados de la pérdida por Friabilidad para todas las muestras de Acetaminofén tabletas	112
20. Resultados de Apariencia para muestras de Acetaminofén tabletas	112
21. Resultados de Color para muestras de Acetaminofén tabletas	113
22. Resultados de Forma para muestras de Acetaminofén tabletas	113
23. Resultados Espesor y Diámetro para muestra MACMK-1 de Acetaminofén 500mg	114
24. Resultados de Espesor y Diámetro para muestra MACSA-2 de Acetaminofén tabletas	116
25. Resultados de Espesor y Diámetro para muestra FACMK-1 de Acetaminofén tabletas	116
26. Resultados de Espesor y Diámetro para muestra FACSA-2 de Acetaminofén tabletas	117
27. Resumen de los resultados de la prueba Dureza para las muestras de Acetaminofén tabletas	117
28. Resultados de absorbancias para la muestra MIBFU-3 en la prueba de Disolución de Acetaminofén tabletas	120
29. Total de pesos individuales de las tabletas de la muestra MIFBU-3	121
30. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra MIBFU-3	121
31. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra MIBFA-4	123
32. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) de 30 valores para la muestra MIBFA-4	124
33. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra FIBFU-3	125
34. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra FIBFA-4	126
35. Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) de 30 valores para la muestra FIBFA-4	127

36. Resumen de los resultados de la pérdida por Friabilidad para todas las muestras de Acetaminofén tabletas	129
37. Resultados de Apariencia para Ibuprofeno tabletas	130
38. Resultados de Color para muestras de Ibuprofeno tabletas	130
39. Resultados de Forma para muestras de Ibuprofeno tabletas	131
40. Resultados de Espesor y Diámetro para muestra MIBFU-3 de Ibuprofeno tabletas	131
41. Resultados de Espesor y Diámetro para muestra MIBFA-4 de Ibuprofeno tabletas	133
42. Resultados de Espesor y Diámetro para muestra FIBFU-3 de Ibuprofeno tabletas	133
43. Resultados de Espesor y Diámetro para muestra FIBFA-4 de Ibuprofeno tabletas	134
44. Resumen de los resultados de la prueba Dureza para las muestras de Ibuprofeno tabletas.	134
45. Resumen de los porcentajes disueltos en la prueba de Disolución para todas las muestras de Acetaminofén tabletas	137
46. Resultados de la Uniformidad de Unidad de Dosis para Acetaminofén tabletas.	138
47. Resumen de los resultados de la Cuantificación de principio activo para las muestras de Acetaminofén tabletas	139
48. Resultados de la prueba Friabilidad en muestras de Acetaminofén tabletas	140
49. Resumen de los porcentajes disueltos en la prueba de Disolución para todas las muestras de Ibuprofeno tabletas	143
50. Resultados de la Uniformidad de Unidad de Dosis para Ibuprofeno tabletas	144
51. Resumen de los resultados de la Cuantificación de principio activo para las muestras de Ibuprofeno tabletas	145
52. Resultados de la prueba Friabilidad en muestras de Ibuprofeno tabletas	146
53. Resumen de resultados del Análisis de Control de Calidad Físicoquímico para las muestras de Acetaminofén tabletas 500	149

mg e Ibuprofeno 600mg

54. DABC para los resultados de la prueba de Disolución de Acetaminofén tabletas	151
55. Resumen de análisis de varianza del DABC para Disolución de Acetaminofén tabletas.	152
56. DABC para los resultados de Uniformidad de Unidad de Dosis en Acetaminofén tabletas.	153
57. Resumen de análisis de varianza del DABC para Uniformidad de Unidad de Dosis en Acetaminofén tabletas.	154
58. DABC para los resultados de la Cuantificación de principio de Acetaminofén tabletas.	155
59. Resumen de análisis de varianza del DABC para Cuantificación de principio activo en Acetaminofén tabletas.	156
60. DABC para los resultados de la prueba Friabilidad de Acetaminofén tabletas.	156
61. Resumen de Análisis de varianza del DABC para Friabilidad en Acetaminofén tabletas.	158
62. DABC para los resultados de la prueba Apariencia de Acetaminofén tabletas.	159
63. Resumen de análisis de varianza del DABC para Apariencia de Acetaminofén tabletas.	160
64. DABC para los resultados de la prueba Color de Acetaminofén tabletas.	160
65. Resumen de análisis de varianza del DABC para Color de Acetaminofén tabletas.	161
66. DABC para los resultados de la prueba Forma de Acetaminofén tabletas.	162
67. Resumen de análisis de varianza del DABC para Forma de Acetaminofén tabletas.	163
68. DABC para los resultados de la prueba Espesor de Acetaminofén tabletas.	164
69. Resumen de análisis de varianza del DABC para Espesor de Acetaminofén tabletas.	165

70. DABC para los resultados de la prueba Diámetro de Acetaminofén tabletas.	165
71. Resumen de análisis de varianza del DABC para Diámetro de Acetaminofén tabletas.	167
72. DABC para los resultados de la prueba Dureza en Acetaminofén tabletas.	167
73. Resumen de análisis de varianza del DABC para Dureza en Acetaminofén tabletas.	169
74. DABC para los resultados de la prueba de Disolución de Ibuprofeno tabletas	169
75. Resumen de análisis de varianza del DABC para Disolución de Ibuprofeno tabletas.	171
76. DABC para los resultados de Uniformidad de Unidad de Dosis en Ibuprofeno tabletas.	171
77. Resumen de análisis de varianza del DABC para Uniformidad de Unidad de Dosis en Ibuprofeno tabletas.	173
78. DABC para los resultados de la cuantificación de principio de Ibuprofeno tabletas.	173
79. Resumen de Análisis de varianza del DABC para Cuantificación de principio activo en Ibuprofeno tabletas.	175
80. DABC para los resultados de la prueba Friabilidad de Ibuprofeno tabletas.	175
81. Resumen de análisis de varianza del DABC para Friabilidad en Ibuprofeno tabletas.	177
82. DABC para los resultados de la prueba Apariencia de Ibuprofeno tabletas.	177
83. Resumen de análisis de varianza del DABC para Apariencia de Ibuprofeno tabletas.	179
84. DABC para los resultados de la prueba Color de Ibuprofeno tabletas.	179
85. Resumen de análisis de varianza del DABC para Color de Ibuprofeno tabletas.	181
86. DABC para los resultados de la prueba Forma de Ibuprofeno tabletas.	181

87. Resumen de análisis de varianza del DABC para Forma de Ibuprofeno tabletas.	183
88. DABC para los resultados de la prueba Espesor de Ibuprofeno tabletas.	183
89. Resumen de análisis de varianza del DABC para Espesor de Ibuprofeno tabletas.	185
90. DABC para los resultados de la prueba Diámetro de Ibuprofeno tabletas.	185
91. Resumen de análisis de varianza del DABC para Diámetro de Ibuprofeno tabletas.	186
92. DABC para los resultados de la prueba Dureza en Ibuprofeno tabletas.	187
93. Resumen de análisis de varianza del DABC para Dureza en Ibuprofeno tabletas.	188
94. Resumen de los resultados del análisis por DABC para la Correlación entre las condiciones de almacenamiento y la calidad fisicoquímica de Acetaminofén tabletas 500 mg e Ibuprofeno tabletas 600 mg.	190
95. Guía de inspección del área de venta de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas.	208
96. Resultados de la Guía de inspección del área de venta de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas.	209
97. Lecturas de temperatura y humedad relativa al momento de realizar la inspección en las ventas de medicamento en el Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas.	21
98. Informe de Análisis para la Muestra MACMK-1.	209
99. Informe de Análisis para la Muestra MACSA-2	237
100. Informe de Análisis para la Muestra FACMK-1	240
101. Informe de Análisis para la Muestra FACSA-2	243
102. Informe de Análisis para la Muestra MIBFU-3	247
103. Informe de Análisis para la Muestra MIBFA-4	250
104. Informe de Análisis para la Muestra FIBFU-3	253

105. Informe de Análisis para la Muestra FIBFA-4	256
106. Cristalería, material y equipo para Identificación	260
107. Cristalería, material y equipo para la prueba Disolución	260
108. Cristalería, material y equipo para la prueba de UUD	261
109. Cristalería, material y equipo para la prueba de Friabilidad	261
110. Cristalería, material y equipo para Apariencia, Color y Forma	261
111. Cristalería, material y equipo para Dureza y Dimensiones	

## ABREVIATURAS

<b>AINES:</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>BPA:</b>	Buenas Prácticas de Almacenamiento
<b>DABC:</b>	Diseño aleatorizado por bloques completos.
<b>MINSAL:</b>	Ministerio de Salud
<b>RTCA:</b>	Reglamento Técnico Centroamericano
<b><math>SS_{\text{Bloques}}</math>:</b>	Suma de los cuadrados de los bloques.
<b><math>SS_E</math>:</b>	Suma de los cuadrados del error
<b><math>SS_{\text{Tratamientos}}</math>:</b>	Suma de los cuadrados de los tratamientos.
<b>KGF:</b>	Kilogramos Fuerza.

## RESUMEN

La calidad de un medicamento se puede definir como el conjunto de propiedades físicas, químicas y biológicas que un medicamento debe poseer y mantener a través del tiempo para lograr su objetivo elemental, y ejercer una acción terapéutica.

Respecto a la calidad de un medicamento es necesario evaluar qué factores la modifican o disminuyen; por ejemplo, tenemos como la temperatura puede afectar la estabilidad de un fármaco, promoviendo reacciones de degradación prematuras, que pueden abarcar desde cambios de pH, hasta interacciones entre las moléculas del fármaco y, posiblemente resultando en un aumento o disminución de su actividad de terapéutica. En ese sentido, la temperatura es una variable intrínseca de las condiciones de almacenamiento que influye la estabilidad de un fármaco, y por consiguiente su calidad.

El estudio tuvo como objetivo principal verificar si existía correlación alguna entre la calidad fisicoquímica de muestras de Tabletas de Acetaminofén e Ibuprofeno respecto a las condiciones de almacenamientos a las que son expuestos dichos fármacos en puestos de ventas del Mercado Central de San Salvador y Farmacias aledañas a la zona. Cabe mencionar que se escogieron como muestras de estudio el Acetaminofén e Ibuprofeno tabletas en presentaciones de 500 y 600 mg respectivamente, de acuerdo a los resultados de un sondeo realizado al inicio de esta investigación, el cual mostraba a estos medicamentos como los más comercializados en la zona. Además se decidió incluir muestras procedentes de farmacias con el objetivo de que fungieran como modelo de comparación para contrastar la calidad entre las muestras según sus lugares de procedencia, tomando en cuenta las diferencias entre ambos sitios.

El control de calidad se desarrolló evaluando parámetros fisicoquímicos oficiales como: Identificación de principio activo, Disolución, Uniformidad de

Unidad de Dosis y Valoración de Principio activo según lo convenido en la Farmacopea de los Estados Unidos edición 34. Este proceso se inició desde la obtención de las muestras hasta su posterior análisis en el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, el cual fue en un período aproximado de seis meses.

Concluido el análisis fisicoquímico, se estimó la correlación entre la calidad de las muestras frente a las condiciones de almacenamientos a las que son sometidas utilizando el método estadístico de Diseño por bloques completos aleatorizados, determinándose que tanto las muestras provenientes del Mercado Central así como las de Farmacias de zonas aledañas, exhibían similitudes en los parámetros evaluados; por tanto, para este estudio se concluyó que al no haber diferencias significativas, no existe correlación entre la calidad fisicoquímica y las condiciones de almacenamiento de las muestras analizadas, muy probablemente debido a la rotación rápida de los medicamentos seleccionados y a factores como: temperatura y humedad relativa, que mostraron datos que no diferían mucho entre un lugar y otro, además, las farmacias visitadas no presentaban una infraestructura que propiciará el aislamiento de los medicamentos del ambiente exterior.

En consecuencia, exhortamos a que instituciones como la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) incremente el número de inspecciones de rutina en los puestos de ventas de medicamentos de mercados, farmacias y otros lugares similares para mantener un control más amplio de los productos que ahí se comercializan.

**CAPITULO I**  
**INTRODUCCION**

## 1.0 INTRODUCCION

La calidad en los medicamentos es muy importante para garantizar su eficacia terapéutica, por lo que es necesario que se les realicen periódicamente análisis de calidad. Actualmente la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) es la institución encargada de garantizar la accesibilidad, registro, calidad, disponibilidad, eficiencia y seguridad, de los medicamentos y productos cosméticos con fines terapéuticos, así como garantizar un precio justo para la población.

Por lo antes mencionado, en el presente trabajo se evaluó la calidad fisicoquímica - condiciones de almacenamiento de dos analgésicos, de marcas diferentes de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg en tabletas, los cuales son los más demandados por los consumidores de acuerdo a un sondeo efectuado al inicio de esta investigación (ver anexo N° 3). Se obtuvieron las muestras en puestos de venta de medicamentos del Mercado Central y en farmacias cercanas a la zona que cumplieron condiciones específicas de almacenamiento consideradas en la Guía de Inspección (ver anexo N° 4 y 5); además, se les realizó la evaluación de los parámetros de calidad fisicoquímicos farmacopeicos de: Identificación y Cuantificación de principio activo, Disolución, Uniformidad de Unidad de Dosis, y Friabilidad; también parámetros no farmacopeicos como: Dimensiones, Dureza, Color y Apariencia. La referencia oficial utilizada fue la Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 34 y, para los parámetros no farmacopeicos se utilizó el libro "Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms". El análisis se realizó en las instalaciones del Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos Humanos y Veterinarios, de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador en el año 2013.

## **CAPITULO II**

### **OBJETIVOS**

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo General**

Correlacionar la calidad fisicoquímica-condiciones de almacenamiento de dos analgésicos comercializados en el Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- 2.2.1 Realizar un sondeo de los analgésicos más vendidos y una cotización de precios en los puestos de venta de medicina del Mercado Central y farmacias aledañas.
- 2.2.2 Elaborar una guía de inspección del área de venta de medicamentos para verificar las condiciones de almacenamiento en las muestras de dos marcas de los dos analgésicos más vendidos en ventas de medicina del Mercado Central de Salvador y farmacias aledañas.
- 2.2.3 Determinar en las muestras seleccionadas los parámetros de calidad fisicoquímicos oficiales de Identificación, Disolución, Uniformidad de Unidad de Dosis y Ensayo de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos edición 34.
- 2.2.4 Verificar si la calidad de los dos analgésicos seleccionados se relaciona con las condiciones de almacenamiento a la que están expuestos aplicando el diseño aleatorizado por bloques completos.

**CAPITULO III**  
**MARCO TEÓRICO**

### **3.0 MARCO TEORICO**

Los sistemas de almacenamiento constituyen un conjunto de normas que ayudan a cumplir con los requisitos de las buenas prácticas de almacenamientos, de importación, distribución, dispensación de productos farmacéuticos y así garantizar su eficacia

Las áreas de almacenamiento de medicamentos deben tener condiciones especiales de temperatura, humedad, luz, limpieza ya que dichos factores pueden afectar su estabilidad.

#### **3.1 ALMACENAMIENTO DE MEDICAMENTOS <sup>(2)</sup>**

El almacenamiento es considerado como una de las fases más importantes durante la vida útil de los medicamentos y por lo tanto resulta de mucho interés tener una idea clara y definida de lo que este concepto significa y se define como: Función de conservar en optimas condiciones de estabilidad los medicamentos e insumos médicos durante su vida de estantería; de tal forma que estos conserven siempre las mismas propiedades que tenían durante su elaboración; comprende la fase de preservación y custodia de los suministros desde su ingreso a las instalaciones hasta la salida de la misma; de tal manera que al ser administrado al paciente se asegure el efecto terapéutico deseado.

##### **3.1.1 BUENAS PRÁCTICAS DE ALMACENAMIENTO (BPA) DE MEDICAMENTOS: <sup>(15)</sup> <sup>(17)</sup>**

Son un conjunto de normas correctas, mínimas, aceptables y actuales para el almacenamiento y distribución de los medicamentos. Estas incluyen lo correspondiente al manejo y al transporte de los mismos.

Las buenas prácticas de almacenamiento y distribución cada día han tomado mayor importancia dentro de la industria farmacéutica, ya que la globalización de los mercados nos ha llevado necesariamente a contar con una cadena de suministro eficaz y sobre todo eficiente; buscando tener un control sanitario de

los productos farmacéuticos que considere la totalidad del proceso, que va desde la adquisición de los insumos, pasando por la fabricación, hasta su venta al público para garantizar que éstos se distribuyen, conservan, transportan y manejan adecuadamente, con la finalidad de preservar sus condiciones de calidad, eficacia y seguridad.

En vista de lo anterior las BPA constituyen un elemento fundamental dentro de toda institución destinada al manejo de productos farmacéuticos, que engloba políticas, actividades y recursos con el objetivo de mantener y garantizar la calidad, conservación y el cuidado de los medicamentos.

### **3.1.2 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO** <sup>(15)</sup> <sup>(17)</sup>

**Condiciones de almacenamiento:** Condiciones recomendadas por el fabricante y declaradas en el etiquetado, basadas en estudios de estabilidad, que garantizan el mantenimiento de la calidad a través de toda la vida útil del producto:

Mantener condiciones adecuadas de almacenamiento para los insumos de salud es esencial para asegurar su calidad. Las fechas de caducidad del producto se determinan en base a condiciones ideales de almacenamiento para proteger la calidad del producto hasta su fecha de caducidad, lo cual es importante para prestar un servicio adecuado a los usuarios y economizar recursos:

Es necesario tener en cuenta los factores ambientales como: la temperatura, la radiación, la luz, el aire (especialmente el oxígeno, dióxido de carbono y el vapor de agua), la humedad, la naturaleza del envase. Los medicamentos y las materias primas tienen una vida limitada, la cual está indicada por la fecha de vencimiento y que depende de las características físicas, fisicoquímicas, y microbiológicas del producto:

La compatibilidad de un producto con su empaque, es un factor que debe ser tenido en cuenta para calcular la vida útil del producto y por ende su fecha de vencimiento.

Lo anterior implica la utilidad del empaque en el producto farmacéutico y la importancia que este tiene hasta que haya sido totalmente consumido. No solamente garantiza la integridad del envase contenido durante el transporte de almacenamiento, distribución y manejo en las farmacias, sino la estabilidad del producto hasta su consumo.

Las instalaciones donde se almacenan productos terminados y materias primas se ven inspeccionadas por autoridades de salud regularmente para comprobar que las empresas Farmacéuticas (Laboratorios, Droguerías y Farmacias) se ajusten a las condiciones de Buenas Prácticas de Almacenamiento, esto hace a las empresas Farmacéuticas mejorar continuamente e implementando Sistemas de Calidad.

### **3.1.3 EL PROCESO DE ALMACENAJE CUMPLIRÁ CON LAS SIGUIENTES CONDICIONES EN LAS ÁREAS DE ALMACENAMIENTO:<sup>(13) (2)</sup>**

- **Temperatura.** Se consideran condiciones normales de almacenamiento, un local seco, bien ventilado a temperaturas entre 2°C y 25°C ó, dependiendo de las condiciones climáticas hasta 30°C.
- **Condiciones ambientales.** Para mantener las características (físicas, químicas, microbiológicas, farmacológicas de los productos farmacéuticos, es necesario controlar factores ambientales: temperatura, radiaciones, luz, aire (CO<sub>2</sub>, CO, O<sub>2</sub>) y humedad, según requerimiento del producto los cuales deben estar descritos en sus etiquetas.
- **Humedad relativa.** Debe estar entre 60% y 70% a fin de mantener las condiciones adecuadas para el almacenamiento de los productos farmacéuticos.

- **Contaminación.** Las áreas de almacenamientos deben estar alejadas de sitios de alta contaminación, para conservar adecuadamente los dispositivos médicos y la estabilidad de los medicamentos que puedan resultar afectados.
- **Iluminación.** Contar con luz natural y/o artificial que permita la conservación adecuada e identificación de los medicamentos y el buen manejo de la documentación. Si se usa artificial, las lámparas deben ser colocadas en los pasillos de manera que no dañen los medicamentos.
- **Ventilación.** Contar con un sistema de ventilación natural y/o artificial que conserve la vida útil de los medicamentos y dispositivos médicos. El área de destinada debe poseer una estructura que permita la circulación constante del aire, evitando así el acumulo de vapores o calor excesivo que pueda afectar al medicamento, convirtiendo el lugar no óptimo para el almacenamiento.
- **Rayos solares.** Evitar la incidencia directa de los rayos solares sobre los medicamentos y dispositivos médicos.
- **Inexistencia de contacto con el piso.** Los medicamentos y dispositivos médicos no deben estar en contacto directo con el piso, se ubicarán estanterías de material sanitario, impermeable y fácil de limpiar.
- **Mantenimiento de la cadena de frío.** Los medicamentos y dispositivos médicos que requieran refrigeración serán almacenados en cuartos fríos, refrigeradores o congeladores.

### 3.1.4 CONTROL DE LAS CONDICIONES AMBIENTALES <sup>(12) (2)</sup>

#### a. HUMEDAD

Cuando las etiquetas del producto indiquen “protéjase contra la humedad”, almacenar el producto en un lugar cuya humedad relativa no sea superior al 60%.

Para reducir los efectos de la humedad se debe tener en cuenta lo siguiente:

- **Ventilación:** Abrir las ventanas o los respiraderos del depósito para permitir la circulación de aire. Asegurar que todas las ventanas tengan mallas metálicas para evitar el ingreso de pájaros e insectos y que tengan rejas o no estén abiertas de par en par a fin de evitar el ingreso de personas extrañas a ellas. Colocar las cajas sobre tarimas y cerciorarse de que haya espacio suficiente entre las tarimas y entre éstas y las paredes del depósito.

- **Envases:** Ajustar todas las tapas. No abrir nunca un envase nuevo a menos que sea necesario.

- **Circulación:** Utilizar ventiladores para hacer circular aire fresco (exterior). En los locales de almacenamiento más grandes puede ser necesario un ventilador del techo. Los ventiladores de pie son más útiles en los locales más pequeños.

- **Acondicionadores de aire:** Cuando sea posible, utilizar aire acondicionado. Esto es costoso, depende de un suministro constante de electricidad y exige un mantenimiento periódico.

## **b. LUZ SOLAR**

Para proteger los productos de la luz solar:

- Proteger las ventanas de la luz solar o usar cortinas si reciben luz solar directa.
- Mantener los productos en sus cajas.
- No almacenar o embalar los productos exponiéndolos a la luz solar.
- Usar envases de plástico, opaco o vidrio oscuro para los productos que lo requieran.

## **c. TEMPERATURA**

Es recomendable proveer temperaturas de almacenamiento hasta un máximo de 25° a 30 °C (según la OMS). La farmacopea 25 define las temperaturas de

almacenamiento para los diferentes productos farmacéuticos de la siguiente manera:

- Freezer: Es cualquier temperatura mantenida termostáticamente entre  $-25^{\circ}$  y  $-10^{\circ}\text{C}$
- Frio: Cualquier temperatura que no exceda de  $8^{\circ}\text{C}$
- Refrigerador: Es cualquier lugar fresco donde la temperatura se mantiene termostáticamente entre  $2^{\circ}$  y  $8^{\circ}\text{C}$ .
- Fresco: Se define como cualquier temperatura entre  $8^{\circ}$  y  $15^{\circ}\text{C}$ .
- Temperatura ambiente: Es la temperatura del área de trabajo.
- Temperatura ambiente controlada: Es la temperatura mantenida termostáticamente entre  $20^{\circ}$  y  $25^{\circ}\text{C}$  (rango  $15^{\circ}$  y  $30^{\circ}\text{C}$ ).
- Cálido: Es cualquier temperatura entre  $30^{\circ}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ .
- Calor excesivo: Cualquier temperatura por encima de los  $40^{\circ}\text{C}$ .

### **3.1.5 INFRAESTRUCTURA** <sup>(2)</sup> <sup>(13)</sup>

La infraestructura y el espacio físico, deben responder a las necesidades de Almacenamiento de acuerdo al volumen de medicamentos manejados, a la racionalidad en el manejo y a los criterios de distribución.

En el diseño del almacén se debe considerar los siguientes aspectos:

**1. Ubicación.** El área de almacenamiento debe estar ubicada en un lugar donde se eviten riesgos de contaminación de materiales o de productos:

**2. Áreas.** Según las condiciones del almacén, tamaño y tipo de materiales almacenados, se debe contar con los siguientes espacios: recepción, despachos, administración, servicios públicos, vestidores, controladores ambientales, espacio destinado a extintores y área de almacenamiento propiamente dicha. El almacén propiamente dicho debe contar con un área para cuarentena, área para material rechazado (medicamentos deteriorados, vencidos, material rechazado en la recepción, etc.), área de almacenamiento de

materias primas, productos a granel y productos terminados, sitio para material de riesgo (líquidos inflamables, tóxicos, corrosivos, etc.), espacio para elementos refrigerados y un sitio con llave destinado a los medicamentos controlados .

**3. Pisos.** Contar con pisos de materiales impermeables, resistentes, uniformes y sistema de drenaje que permita la fácil limpieza y sanitización. Deben mantenerse secos, contruidos de manera que eviten la penetración de la humedad inclusive en épocas de lluvia.

**4. Paredes.** Tener paredes o muros impermeables, sólidos, de fácil limpieza y sanitación, resistentes a factores ambientales como humedad y temperatura.

**5. Techos y cielo falso.** Contar con techos y cielo falsos resistentes, uniformes y de fácil limpieza y sanitización. El techo puede ser de lámina, duralita, pero contruido de tal forma que evite la llegada de la luz solar al piso del almacén permitiendo un aislamiento total de calor.

El cielo falso tiene por función permitir la circulación del aire a través del espacio formado con el techo y puede contruirse de materiales como: madera, aislante sintético, etc.

**6. Fácil movimiento.** El espacio en el interior del almacén debe facilitar el movimiento del personal y de los productos. Normalmente el ancho de los pasillos debe tener alrededor de 50 cm más que el radio del equipo de transporte a utilizar y puede ser entre 2 y 3 metros para carga y descarga. Son recomendables los diseños de una sola planta. Si se utilizan divisiones, situar las paredes y las puertas de tal manera que faciliten el flujo. Se debe procurar que las operaciones se desarrollen de manera unidireccional.

**7. Accesos.** Son los espacios físicos destinados a formar las puertas y ventanas de un edificio. Las puertas deben satisfacer las necesidades de

acuerdo al tipo de equipo prestado para el transporte y deben estar ajustadas a las paredes directamente, como en un sistema de puertas corredizas, además de facilitar la evacuación del personal en caso de incendio u otra emergencia. Las ventanas deben estar a un nivel alto construidas de manera que faciliten su limpieza y que estas no estén bloqueadas por estantes.

**8. Seguridad.** Se refiere a la protección de los medicamentos almacenados, protección al personal que labora, contra riesgos o accidentes de trabajo y prevención de incendios. En las áreas de almacenamiento de medicamentos y dispositivos médicos se debe contar con alarmas sensibles al humo y extintores de incendios, en ellas no se podrán acumular residuos.

### **3.2 ESTABILIDAD FARMACÉUTICA <sup>(8)</sup>**

El término “estabilidad”, con respecto a formas farmacéuticas de medicamentos, se refiere a la integridad física y química de la unidad de dosificación y cuando corresponda, a la capacidad de la unidad de dosificación de mantener la protección contra la contaminación microbiológica. La vida útil de la forma farmacéutica es el lapso de tiempo desde la preparación inicial hasta la fecha de caducidad especificada. Las especificaciones de la monografía en cuanto a identidad, contenido, calidad y pureza se aplican a lo largo de toda la vida útil del producto. Los parámetros de estabilidad de la forma farmacéutica de un medicamento pueden estar influenciados por condiciones ambientales de almacenamiento (temperatura, luz, aire, y humedad), así como también por los componentes del envase. Los artículos farmacopeicos deben incluir en su etiquetado las condiciones de almacenamiento requeridas.

#### **3.2.1 CRITERIOS DE NIVELES ACEPTABLES DE ESTABILIDAD POR SU TIPO <sup>(8)</sup>**

**Química:** Cada ingrediente activo conserva su integridad química y la potencia declarada en la etiqueta, dentro de los límites especificados.

**Física:** Se conservan las propiedades físicas originales, entre ellas, aspecto, palatabilidad, uniformidad, disolución y capacidad de suspensión.

**Microbiológica:** Se conserva la esterilidad o resistencia a la proliferación microbiana según los requisitos especificados. Los agentes microbianos que están presentes conservan la eficacia dentro de los límites especificados.

**Terapéutica:** No se altera el efecto terapéutico.

**Toxicológica:** No se produce ningún aumento significativo de la toxicidad.

### 3.2.2 FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO <sup>(8)</sup>.

En las formas farmacéuticas, las siguientes reacciones suelen disminuir la cantidad de fármaco activo y, por lo general, no generan indicios visuales ni olfativos que las evidencien.

**Hidrólisis:** Los ésteres y las  $\beta$ -lactamas son las uniones químicas con mayor probabilidad de sufrir hidrólisis en presencia de agua. Por ejemplo, el éster acetilo que contiene la aspirina se hidroliza a ácido acético y ácido salicílico en presencia de humedad. Los principales aceleradores químicos o catalizadores de hidrólisis son las condiciones adversas de pH y sustancias químicas específicas (por ejemplo, la dextrosa y el cobre en el caso de la hidrólisis de la ampicilina).

**Epimerización:** Las sustancias de la familia de las tetraciclinas son las que más probablemente sufran epimerización. Esta reacción es rápida cuando se expone el fármaco disuelto a un pH de nivel intermedio (superior a 3), y causa un reacomodamiento estérico del grupo dimetilamino. El epímero de la tetraciclina, la epitetraciclina, tiene escasa actividad antibacteriana o carece de ella.

**Descarboxilación:** Algunos ácidos carboxílicos disueltos, como por ejemplo el ácido p-aminosalicílico, pierden dióxido de carbono a partir del grupo carboxilo

cuando se los calienta. El producto resultante tiene una menor potencia farmacológica. La  $\beta$ -ceto descarboxilación es una reacción que pueden sufrir algunos antibióticos sólidos que tienen un grupo carbonilo en el  $\beta$ -carbono de un ácido carboxílico o de un anión carboxilato.

**Deshidratación:** La deshidratación de tetraciclina catalizada por ácidos forma epianhidrotetraciclina, producto que carece de actividad bacteriana y que además es tóxico.

**Oxidación:** Las estructuras moleculares que tienen mayor probabilidad de sufrir oxidación son las que contienen un grupo hidroxilo unido directamente a un anillo aromático (por ejemplo, los derivados del fenol, tales como las catecolaminas y la morfina), los dienos conjugados (por ejemplo la vitamina A y los ácidos grasos libres insaturados), los anillos aromáticos heterocíclicos, los derivados nitrito y nitroso, y los aldehídos (por ejemplo, los saborizantes). Los productos de oxidación generalmente carecen de actividad terapéutica. La oxidación es catalizada por valores de pH superiores al óptimo, por iones de metales pesados polivalentes (ej.: cobre y hierro) y por exposición a oxígeno e iluminación UV.

**Descomposición Fotoquímica:** La exposición a la luz, en especial a la iluminación UV, puede provocar oxidación (fotooxidación) y escisión (fotólisis) de uniones covalentes. En los compuestos susceptibles, la energía fotoquímica genera radicales libres intermediarios, que pueden perpetuar las reacciones en cadena.

**Fuerza Iónica:** El efecto que tiene la concentración total de los electrolitos disueltos sobre la velocidad de las reacciones de hidrólisis resulta de la influencia que tiene la fuerza iónica sobre la atracción inter-iónica. En términos generales, la constante de velocidad de hidrólisis es inversamente proporcional a la fuerza iónica con iones de carga opuesta (por ejemplo, fármacos catiónicos

y excipientes aniónicos) y directamente proporcional a la fuerza iónica con iones de carga similar.

**Influencia del pH:** La degradación de muchos fármacos en solución se acelera o desacelera exponencialmente según disminuya o aumente el pH en un intervalo específico de valores de pH. Debido a las reacciones de oxidación e hidrólisis, un valor inadecuado de pH representa junto a la exposición a temperaturas altas, uno de los factores con mayor probabilidad de causar una disminución del contenido del fármaco clínicamente significativa. Por ejemplo, una solución o suspensión de un fármaco puede permanecer estable durante días, semanas e incluso años en su formulación original, pero cuando se la mezcla con otro líquido que le cambia el pH, se degrada en minutos o días. Es posible que un cambio de pH de 1 sola unidad (por ejemplo, de 4 a 3 ó de 8 a 9) pueda disminuir la estabilidad del fármaco en un factor de 10 o mayor.

**Estabilidad en el Estado Sólido:** Las reacciones en el estado sólido son relativamente lentas, por lo que la estabilidad de los fármacos en estado sólido rara vez representa un problema en la dispensación. La velocidad de degradación de los sólidos secos, por lo general, sigue una cinética de primer orden o una curva sigmoidea. Los fármacos sólidos que tienen temperatura de fusión baja no deberían combinarse con otras sustancias químicas con las que podrían formar una mezcla eutéctica.

**Temperatura:** En general, la velocidad de una reacción química se duplica por cada 10° de incremento de la temperatura. Esta relación se ha hallado en casi todos los casos de hidrólisis y en algunos de oxidación de fármacos. El factor real de aumento de velocidad depende de la energía de activación de cada reacción en particular. La energía de activación es una función de la unión reactiva específica y de la formulación del medicamento (por ejemplo, disolvente, pH, aditivos). Por ejemplo, se toma un medicamento hidrolizable y se lo expone a un aumento de 20° de temperatura, como lo que ocurre cuando

se traslada al medicamento desde un ambiente frío a otro ambiente de temperatura ambiente controlada; se espera que la vida útil del medicamento en el ambiente de temperatura controlada disminuya desde un cuarto a un veinticincoavo de la vida útil que tiene el mismo medicamento cuando se lo almacena en un refrigerador. Es importante saber que las condiciones de frío inadecuadas pueden ser nocivas para el producto. Por ejemplo, la refrigeración puede generar viscosidad extrema en algunos medicamentos líquidos y provocar sobresaturación en otros. La congelación puede romper la gotitas de las emulsiones o causarles un gran aumento de tamaño; puede desnaturalizar las proteínas; y, en casos infrecuentes, puede generar la formación de los polimorfos menos insolubles de algunos fármacos.

### **3.3 FARMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs) <sup>(16) (5)</sup>**

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos de diferente estructura química y que comparten acciones similares ya sea como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Aunque en un principio se los conoció como fármacos “aspirin-like”, debido a que la mayoría de ellos poseen los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios del ácido acetil salicílico (AAS), en la actualidad se los conoce más por el acrónimo AINEs, para diferenciarlos de los glucocorticoides, el otro gran grupo de fármacos usados para el tratamiento de la inflamación. Los salicilatos y otros fármacos similares utilizados para tratar las enfermedades reumáticas, comparten la propiedad de suprimir signos y síntomas de la inflamación. Estos fármacos también poseen efectos antipiréticos y analgésicos, pero son sus propiedades antiinflamatorias las que los vuelven útiles para el control de trastornos en los cuales el dolor se relaciona con la intensidad de los procesos antiinflamatorios.

#### **3.3.1 MECANISMO DE ACCIÓN GENERAL DE LOS AINE's <sup>(16)</sup>**

Los AINE's son en general, ácidos débiles que son secuestrados al interior de

las células que se encuentran en medios ácidos, como es el caso del estómago, el riñón o las articulaciones inflamadas, los AINES inhiben la ciclooxigenasa (COX), suprimiendo la generación de prostaglandinas (PGs) que son sustancias de origen lipídico con efecto de producción del dolor y tromboxanos (TX).

Los AINEs se unirían a la ciclooxigenasa, bloqueando la transformación de ácido araquidónico en prostaglandinas. Este bloqueo puede provocar que el metabolismo del ácido araquidónico se desplace a otra ruta: la de la lipooxigenasa, lo que dará lugar a un aumento de la producción de otros mediadores químicos, pertenecientes igualmente a la familia de los eicosanoides, como son los leucotrienos (LTs).

Hay dos formas de ciclooxigenasa COX 1 y COX 2, siendo la primera normalmente constitutiva de los tejidos y la segunda inducida en el sitio de inflamación. Aquellas drogas que selectivamente bloquean COX 2, presentan menos efectos colaterales gastrointestinales y plaquetarios.

La COX-1 se ha catalogado como una enzima constitutiva, es decir, presente en las células sanas de muchos tejidos en los que produciría prostaglandinas necesarias para regular tanto las respuestas autocrinas y paracrinas a las hormonas circulantes, como la función renal y la integridad de la mucosa gástrica. La COX-2, está ausente o en muy bajas concentraciones en las células normales, pero es inducida rápidamente por mediadores inflamatorios como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento o endotoxinas bacterianas que se liberan en el lugar de inflamación. En un principio se asumió que el aumento de metabolitos de la COX (PGs) en el sitio de inflamación era debido a un aumento de la producción de ácido araquidónico, pero posteriormente se vio en estudios in vitro que el incremento en la formación de PGs tenía como causa principal el aumento de la expresión de la enzima COX, concretamente de la forma inducible (COX-2). Se cree, por tanto, que éste es el mecanismo responsable del aumento de concentración de

prostaglandinas durante los procesos inflamatorios.

El efecto analgésico se basa en el bloqueo de la producción periférica y central de (PGs). Los analgésicos antitérmicos ejercen su acción a través de la inhibición de la ciclooxigenasa a nivel central impidiendo la sensibilización de las neuronas medulares y supra medulares, permitiendo la inhibición central del dolor.

### **3.3.2 CLASIFICACIÓN DE LOS AINE's <sup>(16)</sup>**

Los AINE's a pesar de compartir propiedades terapéuticas antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas son fármacos de diferente estructura, aunque la mayoría de ellos son ácidos orgánicos. Existen múltiples clasificaciones, según la seguridad relativa, la vida media, etc. Pero quizás la más ilustrativa para tener una primera visión general sea la que se refiere a su composición química.

Clasificación química de los AINEs más comunes:

- Ácido salicílico y derivados: Acetilados: aspirina (AAS) y No acetilados: diflunisal, salicilato sódico, sulfasalazina, salsalato.
- Derivados de para-aminofenol: paracetamol.
- Ácidos acéticos: indometacina, sulindaco, etodolaco, diclofenaco, ketorolaco, aceclofenaco, tolmetina.
- Ácidos propiónicos: fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno.
- Ácidos fenámicos: ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido Mefenámico.
- Ácidos enólicos: Pirazolonas: fenilbutazona y Oxicams: piroxicam, tenoxicam, meloxicam.
- Alcanonas (no ácidos): nabumetona.
- Sulfonanilidas: nimesulida.

- Sulfonamidas: celecoxib.
- Sulfonas: rofecoxib.

### 3.3.3 MONOGRAFIA FARMACOLOGICA DE ACETAMINOFEN <sup>(5)</sup>

El Acetaminofén o Paracetamol (N-acetil para-aminofenol), es el metabolito activo de la fenacetina del que depende su efecto analgésico, antipirético en sentido estricto no es un AINE, ya que carece de actividad antiinflamatoria, es un fármaco eficaz que puede sustituirse por la aspirina pues es bien tolerado y no genera muchos de los efectos adversos, se puede obtener sin receta médica, razón por la cual ha ocupado un sitio destacado como analgésico casero común. Sin embargo, la sobredosis aguda ocasiona lesión hepática letal.

#### ESTRUCTURA QUÍMICA Y ACTIVIDAD

La acetaminofén es uno de los fármacos más importantes que se utilizan en el tratamiento del dolor leve a moderado cuando no se requiere un efecto antiinflamatorio. La fenacetina, un profármaco que se degrada hasta Paracetamol, es mas toxica que su metabolito activo y no tiene indicaciones validas, el uso de Paracetamol como antipirético incrementó cuando la fenacetina fue sacada del mercado a causa de su asociación con la nefropatía analgésica.

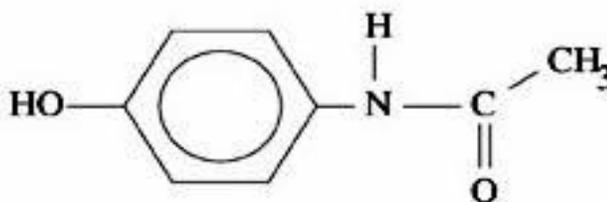


Figura N°1: Estructura química de Acetaminofén

Bloquea indirectamente la síntesis de prostaglandinas, compuestos relacionados con los procesos febriles y el dolor, inhibiendo la ciclooxigenasa,

COX-1 y COX-2 en los tejidos periféricos. La evidencia reciente sugiere que el Paracetamol puede inhibir a una tercera enzima, COX-3 en el sistema nervioso central, ésta parece ser un producto con ligera variación del gen COX-1. El que sea un inhibidor débil de las COX, es lo que explica que no tenga actividad antiinflamatoria.

### **FARMACOCINETICA** <sup>(5)</sup>

La acetaminofén se administra por vía oral se absorbe rápido y completamente en el tracto gastrointestinal se une ligeramente a las proteínas plasmáticas y se degrada en parte por acción de las enzimas microsómicas hepáticas, con conversión a sulfato y glucuronidato de Paracetamol, que son farmacológicamente inactivos. La vida media del Paracetamol es de 2 a 3 h y está casi no se afecta por la alteración de la función renal. A dosis tóxicas o ante una enfermedad hepática, la vida media puede aumentar el doble o más.

### **INDICACIONES** <sup>(5)</sup>

Es utilizado como Analgésico –antipirético en casos que se requiera aliviar el dolor o reducir la fiebre de procesos tales como resfriado común, cefaleas, mialgias, dolor postparto. Para la analgesia leve, el Paracetamol es el medicamento preferido en pacientes alérgicos al AAS o en casos de poca tolerancia a salicilatos.

### **EFFECTOS ADVERSOS** <sup>(5)</sup>

Puede producirse daño hepático después de ingerir de 10-15 g de acetaminofén en una sola dosis en adultos o más de 3g en niños menores de 2 años. Las dosis mayores de 4 g al día no se recomiendan y el antecedente de alcoholismo contraindica incluso esta dosis. La razón por la que no debe tomarse este fármaco tras consumir alcohol, es debido a que el hígado, cuando está metabolizando el alcohol, no puede metabolizar simultáneamente el paracetamol, aumentando por tanto el riesgo de hepatotoxicidad.

Los síntomas iniciales de lesión hepática incluyen náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal. La acetaminofén en dosis usuales origina casos raros de lesión renal sin daño hepático. En sujetos que muestran reacciones de hipersensibilidad a los salicilatos, en raras ocasiones son sensibles a la acetaminofén.

### **DOSIS** <sup>(5)</sup>

El dolor agudo y la fiebre pueden tratarse eficazmente con 325 - 500mg de acetaminofén cada 6 h. La dosis diaria total no debe rebasar los 4000mg. En niños, la dosis única es de 40 a 480mg según la edad y el peso y, es mejor no administrar más de cinco dosis en 24 h.

### **SOBREDOSIS** <sup>(14) (11)</sup>

Si la acetaminofén es administrada en dosis terapéuticas (10 mg/kg/dosis) por lo general es bien tolerado, seguro y no origina acumulación. En adultos, dosis de más de 25g son potencialmente letales, puede darse hepatotoxicidad cuando dosis pequeñas pero múltiples superan dichas cantidades en 24 h. El Paracetamol puede producir toxicidad en niños cuando se administra en dosis superiores a 50 mg/kg en forma repetida o dosis terapéuticas en niños con enfermedad hepática. La acetaminofén después de su biotransformación en el hígado, 94% de la dosis administrada se conjuga formando metabolitos inertes, 2.2% se elimina sin cambios y el restante 3.8% se hidroxila formando un metabolito activo, la n-acetilimidoquinona, responsable del potencial efecto tóxico. En condiciones habituales, con el empleo de dosis terapéuticas, este metabolito en presencia del glutatión hepático se conjuga a su vez en ácido mercaptúrico que es inerte y fácilmente eliminable por la orina. El consumo excesivo de alcohol puede afectar la función renal e incrementar la toxicidad de la acetaminofén. Por esta razón, tras grandes ingestas de alcohol se recomiendan otros analgésicos como el ibuprofeno o el ácido acetil salicílico. Sin un tratamiento adecuado en el momento oportuno, la sobredosis del

Paracetamol puede dar como resultado una insuficiencia hepática seguido de la muerte inevitable. El antídoto específico de la intoxicación por Paracetamol es la Acetil-Cisteína por vía intravenosa.

### 3.3.4 MONOGRAFIA FARMACOLOGICA DE IBUPROFENO <sup>(10)</sup>

#### ESTRUCTURA QUÍMICA Y ACTIVIDAD

El ibuprofeno o ácido 2-(4-isobutil fenil) propiónico, forma parte de la familia de los antiinflamatorios no esteroides o AINES que se caracterizan por su actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica.

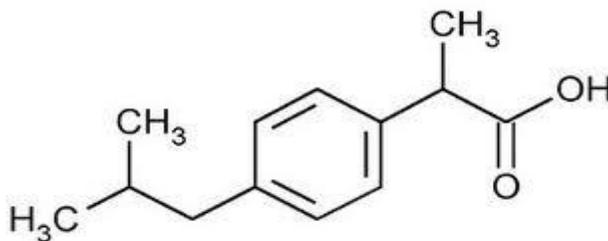


Figura N° 2: Estructura química de Ibuprofeno.

Su uso farmacológico está muy difundido debido a su efectividad, baja incidencia de efectos adversos, mayor tolerancia que la aspirina, indometacina y derivados pirazolónicos. Este medicamento se presenta en el mercado en forma de comprimidos de 400 y 600 mg.

El ibuprofeno es capaz de inhibir in vitro e in vivo la biosíntesis de las prostaglandinas PGE2' y PGF2a, las más importantes en la inflamación y también de las prostaglandinas PGD2' y PGE1 y PGI2, lo que se debe a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa o prostaglandina sintetasa. Dicha inhibición se realiza en los focos de inflamación y es el mecanismo esencial de la acción antiinflamatoria, el mismo sucede para la acción analgésica en los que se refiere al modo de acción periférico; la acción antipirética se debe en manera parcial a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas anteriores.

## **FARMACOCINÉTICA** <sup>(10)</sup>

El ibuprofeno es absorbido por el tracto gastrointestinal y el nivel plasmático máximas se alcanza de 1 a 2 horas después de su ingestión; También es absorbido por vía rectal. Por vía tópica la absorción del ibuprofeno es más lenta. El ibuprofeno se une a las proteínas plasmáticas en un 90 a 99%. Las biotransformaciones que sufre el ibuprofeno son por hidroxilación, oxidación y conjugación, los que se realiza en un 90% de las dosis. El ibuprofeno se transforma en dos estereoisómeros y estos son: enantiómero R (-) inactivo y el enantiómero S (+) activo (dexibupren). Es excretado rápidamente en la orina en su mayor parte como metabolitos y sus conjugados. Aproximadamente el 1% se excreta en la orina como ibuprofeno y aproximadamente 1.4% como ibuprofeno conjugado. Aparecen en mínimas cantidades en la leche materna.

## **USOS** <sup>(4)</sup>

Por su acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria se utiliza en el alivio del dolor leve a moderado, fiebre y dismenorrea, post-operación, antitérmico en niños mayores de 6 meses, dosis unitaria es de 5-10 mg/kg, cada 4-6 horas, como antirreumático. En general en el tratamiento de la osteoartritis y artritis reumatoide.

## **EFFECTOS ADVERSOS** <sup>(4)</sup>

Puede producir edemas, erupciones cutáneas, alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y otros menos frecuentes como mareos y visión borrosa, insuficiencia renal aguda.

## **DOSIS** <sup>(4)</sup>

Adultos, dosis usual: como antirreumático, 300mg a 800mg por vía oral 3 o 4 veces al día; como analgésico, antipirético o antidismenorreico, 200mg a 400mg por vía oral cada 4 a 6 horas. La prescripción usual límite es 3.200 mg. En niños

mayores de 6 meses como antitérmico la dosis unitaria es de 5-10 mg/kg cada 4 -6 horas.

### **SOBREDOSIS** <sup>(10)</sup> <sup>(18)</sup>

El ibuprofeno es uno de los antiinflamatorios y analgésicos de venta libre, se ha convertido en uno de los medicamentos más vendidos y usados en todo el mundo, la alta dosificación de ibuprofeno que se aplica para dolores leves y moderado puede llegar a ser riesgosa para la salud sus efectos tóxicos están improbables a dosis por debajo de 100 mg/kg, pero pueden ser graves por encima de 400 mg/kg; (alrededor de 150 tabletas de 200 mg para un hombre promedio). Sin embargo no es posible determinar una dosis letal precisa, como esto puede variar con la edad, peso y enfermedades concomitantes del paciente individual.

La mayoría de los síntomas por intoxicación con ibuprofeno incluyen que a nivel sanguíneo puede causar agranulocitosis, anemia aplásica en células blancas y trombocitopenia , a nivel SNC puede causar meningitis aséptica, a nivel oftálmico se han reportado casos de ambliopatía reversible, a nivel gastrointestinal han causado vómitos, náuseas, sangrado gastrointestinal, úlceras pépticas, a nivel renal, se han reportado incrementos en la concentración de creatinina en suero, fallo agudo renal, y síndrome nefrótico, a nivel dérmico se ha observado Rash a nivel epidérmico, como reacción de hipersensibilidad. Hipersensibilidad: se han reportado casos fatales de ataques de asma en pacientes que han ingerido ibuprofeno en dosis de 800 mg.

El tratamiento es principalmente sintomático. En casos se recomienda presentar descontaminación temprana, gástrico. Esto se logra utilizando carbón activado; carbón vegetal absorbe el medicamento antes de que puedan entrar en la circulación sistémica. Lavado gástrico es raramente utilizado, pero puede considerarse si la cantidad ingerida es potencialmente amenazando la vida y pueden realizarse dentro de los 60 minutos de ingestión.

### 3.4 REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO (RTCA), PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO, VERIFICACIÓN DE LA CALIDAD CÓDIGO 11.03.47:07 <sup>(3)</sup>

El objetivo de este reglamento técnico es 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° 1: Cantidad de muestras requeridas para la verificación de la calidad de medicamentos para uso humano.

PRODUCTO	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 más 150 g	10	10	20
Inyectables menor o igual a 3 mL	50	50	100
Inyectable de 5 a 10 mL	30	30	60
Inyectable de 20 a 100 mL	10	10	20
Inyectables más de 100 mL	7	7	14
Cremas, geles y ungüentos tópicos (sin antibióticos)	15	15	30

Tabla N° 1: Continuación

PRODUCTO	CANTIDAD (unidades)		
	Muestra	Muestra de Retención/ Contra - muestra	Total de muestras
Cremas, geles y ungüentos tópicos (con antibióticos)	20	20	40
Polvos y liofilizados estériles (inyectables)	20	20	40
Soluciones óticas y nasales	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 PRUEBAS FARMACOPEICAS DE ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS <sup>(8)</sup>

#### 3.5.1 IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS

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.

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.

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.

### **USO DE ESTÁNDARES DE REFERENCIA**

El Uso de un estándar de referencia que sirva de comparación en valoraciones espectrofotométricas Farmacopeicas, tienen 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. Generalmente, al preparar la solución del Estándar de Referencia especificado, se prepara una solución de aproximadamente la concentración deseada 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.

### **3.5.2 DISOLUCIÓN**

Es una prueba cuya finalidad es de cuantificar la cantidad de principio activo de una forma farmacéutica oral sólida, disuelta en un medio determinado en un lapso de tiempo determinado, de manera análoga al proceso de disolución natural ocurrida en el organismo.

Las condiciones a las que se someta en la prueba de disolución una forma farmacéutica sólida generalmente estarán especificadas en la monografía farmacopeica (Farmacopea de los Estados Unidos) individual. En ella se

especifica Temperatura, tiempo, medio de disolución, aparato y velocidad de rotación (rpm) del aparato a utilizar.

Aparatos utilizados generalmente en la prueba de Disolución:

- **Aparato con Canastilla (Aparato 1):** 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 (Figura N° 5 en Anexo N° 7). El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o reciba 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 mantienen la temperatura en el interior del vaso a  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ , y garantizan 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. 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. Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada en la monografía individual. 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  $25 \pm 2$  mm durante la prueba.

- **Aparato con Paleta (Aparato 2):** Se emplea el Aparato 1 usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje (Figura N° 6 en Anexo N° 7)
- **Aparato con Cilindro oscilante (Aparato 3)**
- **Aparato con Celda de Flujo (Aparato 4)**

## CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE RESULTADOS

**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 N° 2. 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 de contenido declarado de la unidad de dosificación; los valores de 5%, 15% y 25% en la Tabla N° 3 son los porcentajes del contenido declarado de forma que estos valores y “ $Q$ ” están expresados en unidades equivalentes.

**Muestra combinada para Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata:** A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, se cumplen los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de la muestra combinada se ajustan a la Tabla N° 2. Continuar con las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a la  $S_1$  o a la  $S_2$

Tabla N° 2: Disolución, criterios de Aceptación 1

Etapa	Cantidad Analizada	Criterios de Aceptación
S1	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$ .
S2	6	El promedio de 12 unidades ( $S_1+S_2$ ) es igual o mayor que $Q$ , y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$ .
S3	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 $Q - 25\%$ .

Tabla N° 3: Disolución, criterios de Aceptación 2

Etapa	Cantidad Analizada	Criterios de Aceptación
S1	6	La cantidad disuelta promedio no es menor que $Q + 10\%$ .
S2	6	La cantidad disuelta promedio (S1 + S2) es igual o mayor que $Q + 5\%$ .
S3	12	La cantidad disuelta promedio (S1+S2 + S3) es igual o mayor que Q.

### 3.5.3 UNIFORMIDAD DE UNIDAD DE DOSIFICACIÓN

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. Esta uniformidad de unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, Uniformidad de Contenido, o por Variación de Peso.

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 en los límites fijados, este método se puede aplicar en todos los casos. Para los casos específicos en que conviene usar cada método ver Tabla N° 4.

Para la determinación de Dosis Unitarias por Variación de Peso, seleccionar no menos de 30 unidades y proceder como sigue para la forma de dosificación designada.

**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.

**Cálculo del Valor de Aceptación:** Calcular el valor de aceptación mediante la fórmula (Ver tabla N° 4 para la definición de los términos)

$$|M - \bar{X}| + ks$$

**Criterios de Aceptación para Tabletas Sin cubierta, o con cubierta de película:** 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  $(1 - L2 \cdot 0.01) M$  ni mayor de  $(1 + L2 \cdot 0.01) M$ . A menos que se indique algo diferente en la monografía individual, L1 es 15.0 y L2 es 25.

#### 3.5.4 FRIABILIDAD

Prueba realizada a tabletas comprimidas y sin cubierta para determinar su grado de cohesión. La medición de la friabilidad de tabletas complementa otras mediciones de resistencia física tales como la fuerza de ruptura de las tabletas

Para tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, se toma una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible a 6.5 g. Para tabletas con un peso unitario mayor de 650 mg, se toma una muestra de 10 tabletas enteras. El polvo de las tabletas debe ser removido cuidadosamente antes de realizar la prueba. 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%.

### APARATO

Consiste en un tambor de polímero sintético transparente (Figura N° 7 en Anexo N° 7), con un diámetro interno entre 283 mm y 291 mm y una profundidad entre 36 y 40 mm, que tenga superficies internas pulidas y que sufra acumulación de estática mínima. Un lado del tambor es desmontable. Las tabletas dan vuelcos en cada vuelta del tambor por medio de una proyección curvada, que se extiende desde el medio del tambor hacia la pared exterior. El tambor está sujeto al eje horizontal de un dispositivo que rota a  $25 \pm 1$  rpm. De esta manera, en cada vuelta las tabletas ruedan o se deslizan y chocan contra la pared del tambor entre ellas.

Tabla N°4: Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) según Forma Farmacéutica.

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
Cápsulas	Rígidas		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VP	VP
		Otros	UC	UC

Tabla N° 4: Continuación

Forma Farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y Proporción de Fármaco	
			≥25 mg y ≥25%	<25 mg o <25%
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 corales envasadas en envases de dosis única y cápsulas blanda.	_____	_____	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

Tabla N° 5: Términos utilizados para el cálculo del Valor de Aceptación (AV) y sus respectivos valores.

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 = $\bar{X} - 101.5\% + ks$ )
Valor de Aceptación (AV)			Fórmula general: $ M - \bar{X}  + ks$
L1	Máximo valor de aceptación permitido		L1 = 15.0 a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual

Tabla N° 5: Continuación

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 $(1+L2*0.01)M$ . 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. T es 100%. Aunque puede variar por la asignación de otro valor aprobado por el fabricante en el momento de fabricación.		

## **3.6 PRUEBAS DE ANÁLISIS FÍSICAS NO FARMACOPEICAS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS <sup>(1)</sup>**

### **3.6.1 APARIENCIA**

Prueba referida al aspecto exterior de la forma farmacéutica, está orientada hacia la aceptación del producto por el consumidor, esta prueba es frecuentemente realizada por simple observación.

### **3.6.2 COLOR**

Consiste en una diferencia visible de características impartidas a algunas formas farmacéuticas por los siguientes factores:

- Efecto estético: Para hacer el producto más aceptable.
- Fácil Identificación: Para distinguir una preparación de otra con diferente principio activo o concentración.
- Efecto enmascarante: El color adicionado prueba encubrir algunas diferencias leves en el material usado en la preparación o algunas subsecuentes trazas de degradación.

### **3.6.3 FORMA <sup>(10)</sup>**

Característica particular de un objeto sólido o cuerpo midiendo una superficie externa de una forma específica. Las tabletas deben tener la misma forma entre sí y esta forma puede ser:

- Planas: Rectangulares, circulares, cuadradas, triangulares y otras.
- Superficie cóncava: oval y circular.
- Cilíndrica con base curva o plana.

### **3.6.4 DIMENSIONES <sup>(10)</sup>**

Son las magnitudes medidas en una dirección en particular o a lo largo del diámetro o eje principal. De su variación puede depender la variación de peso o

contenido, esta prueba es generalmente realizada a formas farmacéuticas sólidas compactas.

Las formas farmacéuticas sólidas de las cuales su dimensión puede ser medida están divididas en dos categorías: Tabletas (A) y Supositorios (B)

Para la realización de la medida de las dimensiones el instrumento a utilizar es el Vernier o Pie de Rey (Figura N° 9 en Anexo N° 7) Cada medida sola no se desviará de la medida del promedio por  $\pm 10\%$  para el espesor; y  $\pm 2\%$  para el diámetro.

### **3.6.5 DUREZA**

La dureza de una tableta es la resistencia que ésta opone contra la ruptura. Este es un indicativo de la capacidad de resistencia contra daños causados por empaque, almacenamiento y transporte. La resistencia de la tableta a la ruptura se maneja en términos de kilogramos fuerza (kg/f) y es medida con un Durómetro (Figura N° 8 en Anexo N° 7); una dureza de 3 kg/f es considerada mínima para que una tableta cumpla los requerimientos.

## **3.7 DISEÑO ALEATORIZADO POR BLOQUES COMPLETOS <sup>(6)</sup>**

### **3.7.1 DISEÑO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En muchos problemas de diseño experimental es necesario diseñar el experimento de modo que sea posible controlar la variabilidad generada por un factor indeseable. Por ejemplo, para el caso de este estudio, tendremos que comparar los resultados de cada prueba de calidad fisicoquímica realizada a muestras obtenidas en dos sitios diferentes (Mercado Central y Farmacias) pero que, a la vez son de dos marcas diferentes, para finalmente concluir si las condiciones de almacenamiento a la que ambas muestras están expuestas afectan sus resultados en términos de calidad; sin embargo es necesario eliminar la variabilidad de resultados debido a la diferencia de marcas que existe para cada muestra, este es el factor indeseable a controlar.

La estadística proporciona herramientas útiles para el tratamiento de datos en circunstancias particulares como la descrita, un ejemplo es la prueba “ $t$ ” pareada, que es un procedimiento para comparar la media de dos tratamientos cuando todas las corridas experimentales no pueden realizarse bajo condiciones homogéneas. Alternativamente, la prueba “ $t$ ” pareada puede verse como un método para disminuir en el experimento el ruido de fondo mediante el bloqueo del efecto de un factor indeseable. El bloque es el factor indeseable y, en este caso, el factor indeseable es la unidad experimental utilizada las diferentes marcas de muestras utilizadas en el experimento.

El diseño aleatorizado por bloques es una extensión de la prueba “ $t$ ” pareada para situaciones donde el factor de interés tiene más de dos niveles; esto es, cuando es necesario comparar más de dos tratamientos. Por ejemplo, para este estudio, el factor de interés es la calidad fisicoquímica de las muestras en análisis, que está sujeta a dos “tratamientos” diferentes (Mercado Central y Farmacias). El diseño tiene este nombre porque cada bloque es lo bastante grande como para contener todos los tratamientos y porque la asignación real de cada uno de los tratamientos dentro de cada bloque se hace al azar. Una vez realizado el experimento, los datos se recopilan en una tabla, tal como la que se muestra en la Tabla N° 5. Las observaciones contenidas en ella (por ejemplo  $y_{ij}$ ) representan la respuesta obtenida cuando se utiliza el tratamiento  $i$  en el bloque  $j$ .

Tabla N° 6: Diseño aleatorizado con bloques completos

Tratamientos ( $i$ )	Bloques ( $j$ )	
	1	2
1	$y_{1,1}$	$y_{1,2}$
2	$y_{2,1}$	$y_{2,2}$

El procedimiento general para el diseño aleatorizado por bloques completos consiste en seleccionar “ $b$ ” bloques y realizar una réplica completa del experimento en cada uno de ellos. En la Tabla N° 6 aparecen los datos que se obtienen al aplicar un diseño aleatorizado por bloques completos para investigar un solo factor con “ $a$ ” niveles y “ $b$ ” bloques. En cada bloque existen “ $a$ ” observaciones, y el orden en que se toman estas observaciones se asigna de manera aleatoria dentro del bloque.

A continuación se describe el análisis estadístico para un diseño aleatorizado por bloques completos. Supóngase que se tiene interés en un solo factor que tiene “ $a$ ” niveles, que el experimento se efectúa en “ $b$ ” bloques. Las observaciones pueden representarse con el modelo estadístico lineal.

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + \beta_j + \epsilon_{ij} \begin{cases} i = 1, 2, \dots, a \\ j = 1, 2, \dots, b \end{cases}$$

Donde  $\mu$  es la media global,  $\tau_i$  es el efecto del  $i$ -ésimo tratamiento,  $\beta_j$  es el efecto del  $j$ -ésimo bloque y  $\epsilon_{ij}$  es el término de error aleatorio, el cual se supone que tiene una distribución normal e independiente con media cero y varianza  $\sigma^2$ . Por otra parte, los efectos del tratamiento y del bloque son definidos como desviaciones de la media global, de modo que  $\sum_{i=1}^a \tau_i = 0$  y  $\sum_{j=1}^b \beta_j = 0$ . También se supone que los tratamientos y los bloques no interactúan entre sí. Esto es, el efecto del tratamiento “ $i$ ” es el mismo sin importar en qué bloque (o bloques) se pruebe.

El interés recae en probar la igualdad de los efectos de los tratamientos. Esto es:

$$H_0: \tau_1 = \tau_2 \dots = \tau_a = 0$$

$$H_1: \tau_i \neq 0 \text{ al menos para una } i$$

Tabla N° 7: Diseño aleatorizado por bloques completos con “a” tratamientos y “b” bloques.

Tratamientos	Bloques				Totales	Promedios
	1	2	...	b		
1	$y_{1,1}$	$y_{1,2}$	...	$y_{1,b}$	$y_{1.}$	$\bar{y}_{.1}$
2	$y_{2,1}$	$y_{2,2}$	...	$y_{2,b}$	$y_{2.}$	$\bar{y}_{.2}$
.	.	.		.	.	.
.	.	.		.	.	.
.	.	.		.	.	.
a	$y_{a,1}$	$y_{a,2}$	...	$y_{a,b}$	$y_{a.}$	$\bar{y}_{.a}$
Totales	$y_{.1}$	$y_{.2}$	...	$y_{.b}$	$y_{..}$	
Promedios	$\bar{y}_{.1}$	$\bar{y}_{.2}$	...	$\bar{y}_{.b}$		$\bar{y}_{..}$

Probar la hipótesis de que los efectos de todos los tratamientos son cero es equivalente a probar la hipótesis de que las medias de los tratamientos son iguales. Para ver esto, nótese que la media del  $i$ -ésimo tratamiento es  $\mu_i$  que está definida por:

$$\mu_i = \mu + \tau_i, \quad i = 1, 2, \dots, a$$

Por consiguiente, la prueba de la hipótesis de que las medias de los “a” tratamientos son iguales es equivalente a probar que los efectos de todos los tratamientos  $\tau_i$  son cero.

El análisis de varianza puede extenderse al diseño aleatorizado por bloques completos. El procedimiento utiliza una identidad para la suma de los cuadrados que divide la suma total de cuadrados en tres componentes, ésta puede escribirse de manera simbólica como sigue:

$$SS_T = SS_{\text{Tratamientos}} + SS_{\text{Bloques}} + SS_E$$

Donde:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (y_{ij} - \bar{y}_{..})^2 = \text{suma total de cuadrados}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = b \sum_{i=1}^a (\bar{y}_{i.} - \bar{y}_{..})^2 = \text{suma de cuadrados de los tratamientos}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = a \sum_{j=1}^b (\bar{y}_{.j} - \bar{y}_{..})^2 = \text{suma de cuadrados de los bloques}$$

$$SS_E = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (y_{ij} - \bar{y}_{.j} - \bar{y}_{i.} + \bar{y}_{..})^2 = \text{suma cuadrados del error}$$

Por otra parte, la separación de los grados de libertad que corresponde a estas sumas de cuadrados es:

$$ab - 1 = (a - 1) + (b - 1) + (a - 1)(b - 1)$$

Para el diseño aleatorizado por bloques, las medias de cuadrados relevantes son:

$$MS_{\text{Tratamientos}} = \frac{SS_{\text{Tratamientos}}}{a - 1}$$

$$MS_{\text{Bloques}} = \frac{SS_{\text{Bloques}}}{b - 1}$$

$$MS_E = \frac{SS_E}{(a - 1)(b - 1)}$$

Por consiguiente, si la hipótesis nula  $H_0$  es verdadera y todos los  $\tau_i$  son cero, entonces  $MS_{\text{Tratamientos}}$  es un estimador insesgado de  $\sigma^2$ , mientras que si  $H_0$  es

falsa, entonces  $MS_{Tratamientos}$  sobre estima a  $\sigma^2$ . La media de cuadrados para el error siempre es un estimación insesgada de  $\sigma^2$ . Para probar la hipótesis nula de que los efectos de los tratamientos son cero, se calcula el cociente:

$$F_0 = \frac{MS_{Tratamientos}}{MS_E}$$

El cual tiene una distribución F con  $a - 1$  y  $(a - 1)(b - 1)$  grados de libertad si la hipótesis nula es verdadera. La hipótesis nula debe rechazarse con un nivel de significancia " $\alpha$ " si el valor calculado del estadístico de prueba de la ecuación de  $F_0$ :

$$f_0 > f_{\alpha, a-1, (a-1)(b-1)}$$

En la práctica, se calculan  $SS_T$ ,  $MS_{Tratamientos}$  y  $MS_{Bloques}$ , y luego se obtiene la suma de los cuadrados del error  $SS_E$  por sustracción. Las fórmulas apropiadas son las siguientes:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{Tratamientos} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i.}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{Bloques} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{.j}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_E = SS_T - SS_{Tratamientos} - SS_{Bloques}$$

Tabla N° 8: Resumen de Análisis de varianza de un diseño aleatorizado por bloques completos.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Tratamientos	$SS_{Tratamientos}$	$a - 1$	$\frac{SS_{Tratamientos}}{a - 1}$	$\frac{MS_{Tratamientos}}{MS_E}$
Bloques	$SS_{Bloques}$	$b - 1$	$\frac{SS_{Bloques}}{b - 1}$	
Error	$SS_E(\text{por sustraccion})$	$(a - 1)(b - 1)$	$\frac{SS_E}{(a - 1)(b - 1)}$	
Total	SST	$ab - 1$		

### 3.7.2 ANÁLISIS RESIDUAL Y VERIFICACIÓN DEL MODELO.

En cualquier experimento diseñado, siempre es importante examinar los residuos y verificar si se violan las suposiciones básicas que pueden invalidar los resultados. Como es usual, los residuos del diseño aleatorizado por bloques completos son precisamente la diferencia entre los valores observados y los estimados (o ajustados) del modelo estadístico, por ejemplo:

$$e_{ij} = y_{ij} - \hat{y}_{ij}$$

Y los valores ajustados son:

$$\hat{y}_{ij} = \bar{y}_{i\cdot} + \bar{y}_{\cdot j} - \bar{y}_{\cdot\cdot}$$

El valor ajustado representa la estimación de la respuesta promedio cuando el  $i$ -ésimo tratamiento se corre en el  $j$ -ésimo bloque. Los valores de los residuos del diseño aleatorizado por bloques completos resultantes se representan en las diferentes gráficas de Probabilidad, Residuos por tratamiento, y Residuos por bloque; evaluando si las suposiciones hechas pueden validarse o no, o si se requieran más experimentos para confirmar los hallazgos, si es que tienen una importancia potencial.

**CAPITULO IV**  
**DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **4.1 Tipo de Estudio:** Experimental, Retrospectivo y Prospectivo.

**Experimental:** Porque se evaluará la calidad de las propiedades fisicoquímicas de tabletas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg, en el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

**Retrospectivo:** Porque en el estudio se retoma información ya establecida respecto al problema de investigación.

**Prospectivo:** Porque la aplicación de este estudio generará insumos en el campo farmacéutico y puede ser base de una nueva investigación.

**4.2 Investigación Bibliográfica:** Información recopilada de diversas fuentes bibliográficas en las siguientes bibliotecas:

- Biblioteca “Doctor Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Internet.

#### **4.3 Investigación de Campo:**

**Sondeo:** Auxiliándose de un instrumento de recolección de datos ver Anexo N° 2, se realizó un sondeo en las ventas de medicamentos ubicados en el Mercado Central de San Salvador, en total se realizaron 20 encuestas. El objetivo fue determinar: qué tipo de medicamentos son más demandados por sus clientes; de esos mismos, qué marcas comercializan, cuáles tienen mayor demanda, y si las personas solicitan recomendación al vendedor sobre otros medicamentos. Tras los resultados de esta investigación previa se encontró que los medicamentos más demandados son los Analgésicos, siendo las presentaciones de Acetaminofén tabletas 500 mg e Ibuprofeno tabletas 600 mg, los que se solicitan más. De igual manera, se encontró que para cada uno de

los dos Analgésicos solo dos marcas diferentes se comercializan en la zona. (Ver pagina 100).

**Inspección** se elaboró una Guía de Inspección (Ver en Anexo N° 4) en donde se evaluaron los siguientes requerimientos: Ventilación, iluminación, paredes exteriores, paredes interiores, pisos, techo, acceso, estantes y vitrinas. Además se hicieron lecturas de temperatura y humedad relativa en los establecimientos visitados, utilizando un medidor de estrés por calor “Heat Stress Meter”, modelo HT30. Los criterios a tomar para cada requerimiento están descritos en el Anexo N° 4. En total se inspeccionaron 8 locales, 4 en ventas de mercado y las restantes en farmacias.

**Universo:** El universo de esta investigación fueron todas las marcas de los dos analgésicos más comercializados en ventas de medicinas del Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas a la zona.

**Tipo de Muestreo:** Puntual y dirigido a los medicamentos de las dos marcas más comercializados de los dos analgésicos con mayor demanda en el Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas.

**Número de muestras:** Se utilizaron 120 tabletas del mismo lote de cada una de las dos marcas de cada analgésico seleccionado, número establecido por el RTCA Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso Humano, Verificación de la Calidad 11.03.47:07.

**Codificación de Muestras:** Las muestras se codificaron de la siguiente manera: por ejemplo, el código MACMK-1, se divide en cuatro partes; la primera letra indica el lugar de procedencia, las segundas dos letras el tipo de principio activo, las terceras dos letras las iniciales de la marca de la muestra y el número final, es un número correlativo en el que se han ordenado todas las muestras. Para el código anterior se entiende que: es una muestra proveniente de mercado, de acetaminofén, de marca “MK”, de número correlativo uno.

Tabla N° 9: Codificación e Identificación de todas las muestras analizadas.

<b>Código</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Principio Activo</b>	<b>Marca</b>	<b>Numero</b>
MACMK-1	Mercado	Acetaminofén	MK	1
MACSA-2	Mercado	Acetaminofén	Saimed	2
MIBFU-3	Mercado	Ibuprofeno	Funiver	3
MIBFA-4	Mercado	Ibuprofeno	Fardel	4
FACMK-1	Farmacia	Acetaminofén	MK	1
FACSA-2	Farmacia	Acetaminofén	Saimed	2
FIBFU-3	Farmacia	Ibuprofeno	Funiver	3
FIBFA-4	Farmacia	Ibuprofeno	Fardel	4

## **PARTE EXPERIMENTAL**

#### 4.4. PRUEBAS OFICIALES FÍSICOQUÍMICAS PARA TABLETAS DE ACETAMINOFÉN 500 mg <sup>(8)</sup>

##### 4.4.1 IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN, ACETAMINOFÉN TABLETAS (7)

###### Material y Equipo:

Ver Anexo N° 8

###### Procedimiento:

###### Preparación de Estándar de Referencia:

1. Pesar 10.0 mg de estándar puro de Acetaminofén en caso de que este no tenga un 100% de pureza, hacer los cálculos necesarios para la compensación de peso real de estándar.

**Ejemplo de cálculo:** Para realizar la compensación de un estándar, si su pureza es del 98% p/p y se desea pesar 10.0 mg de estándar puro (100%), la compensación se realiza de la siguiente manera:

Cantidad de estándar a pesar= 10.0 mg (0.010g)

$$\begin{array}{rcl} 98.0 \text{ g de Acetaminofén puro} & \underline{\hspace{2cm}} & 100.0 \text{ g de Estándar} \\ 0.010 \text{ g de Acetaminofén} & \underline{\hspace{2cm}} & X \end{array}$$

$X = 0.0102 \text{ g de estándar (10.2mg)}$  al 98%, cantidad real a pesar.

Sin embargo, si no se pesa exactamente 10.2 mg de estándar 98% de pureza, es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado:

Cantidad de estándar pesado real= 10.7 mg (0.0107 g)

$$\begin{array}{rcl} 98.0 \text{ g de Acetaminofén puro} & \underline{\hspace{2cm}} & 100.0 \text{ g de Estándar} \\ X & \underline{\hspace{2cm}} & 0.0107 \text{ g de Estándar} \end{array}$$

$X = 0.01048$  g de estándar (10.48 mg) de acetaminofén puro 100%

- Colocar la cantidad de estándar pesado, en un balón volumétrico de 100.0 mL e identificarlo.
- Para disolver el estándar agregar 50.0mL de Buffer fosfato pH 5.8, agitar hasta disolver, llevar a volumen de 100.0 mL con buffer fosfato pH 5.8 y homogenizar.
- En un balón volumétrico de 10.0 mL colocar 1.0 mL de esta solución con pipeta volumétrica de 1.0 mL e identificarlo, adicionar 5 mL de Buffer Fosfato y homogenizar bien, aforar a volumen con la misma solución buffer, para obtener una concentración de Estándar de 10  $\mu\text{g/mL}$  y homogenizar.

#### Preparación de la Muestra:

- Para calcular el peso de la muestra se deben pesar 20 tabletas todas juntas y pulverizarlas, luego calcular el peso promedio de las 20 tabletas.

Ejemplo de cálculo para peso muestra:

Peso promedio de las 20 tabletas pulverizadas juntas =  $\bar{P}_{20} = 18.00\text{g}$

$$\bar{P}_{20} = \frac{18.00 \text{ g}}{20 \text{ tabletas}} = 0.9 \text{ g} \equiv 1 \text{ tableta de } 500 \text{ mg}$$

$$\begin{array}{rcl} 900 \text{ mg } (\bar{P}_{20} \text{ tabletas de Acetaminofén}) & \underline{\hspace{1cm}} & 500 \text{ mg de Acetaminofén} \\ x & \underline{\hspace{1cm}} & 25 \text{ mg de Acetaminofén} \end{array}$$

$X = \text{Polvo de tabletas} \equiv 25 \text{ mg de Acetaminofén}$

- De las tabletas previamente pulverizadas y pesadas, pesar en balanza analítica una cantidad de muestra equivalente a 25 mg de principio activo.
- Colocar la muestra en un balón volumétrico de 50.0 mL previamente identificado, adicionar 25.0mLde Buffer Fosfato pH 5.8 y agitar hasta disolver la muestra.

4. Llevar a volumen de 50.0mL con Buffer Fosfato pH 5.8. Homogenizar la solución. Se obtendrá una concentración de Acetaminofén de 10 µg/mL.
5. La solución anterior se filtra en papel Watman # 40, descartar los primeros 10 mL del filtrado.
6. En un balón volumétrico de 50.0mL colocar una alícuota de 1.0 mL de esta solución y llevar a volumen con solución de buffer Fosfato pH 5.8
7. Obtener los espectros tanto para la muestra como para el estándar en un intervalo de longitud de onda de 200 a 300 nm. Comparar los espectros obtenidos con el espectro del estándar.
8. Seguidamente leer la absorción máxima de muestra y estándar a una longitud de onda de 243 nm.
9. Calcular la cantidad de principio activo y porcentaje sobre lo rotulado de la muestra, haciendo uso de la Ley de Beer aplicando la fórmula descrita a continuación:

$$\text{Cantidad de principio activo en muestra} = \frac{A_{mx} (C_{st})}{A_{st}} \times FD$$

Donde:

**A<sub>mx</sub>**: Absorbancia medida de la muestra.

**C<sub>st</sub>**: Concentración del estándar.

**A<sub>st</sub>**: Absorbancia medida del estándar.

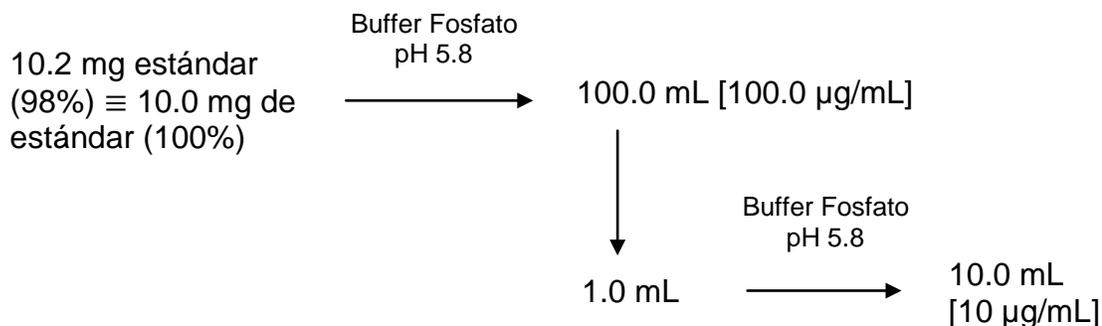
**FD**: Factor de Dilución de la Muestra.

$$\text{Porcentaje sobre lo Rotulado} = \frac{\text{Cantidad de principio activo en muestra}}{\text{Cantidad de principio activo rotulado}} * 100$$

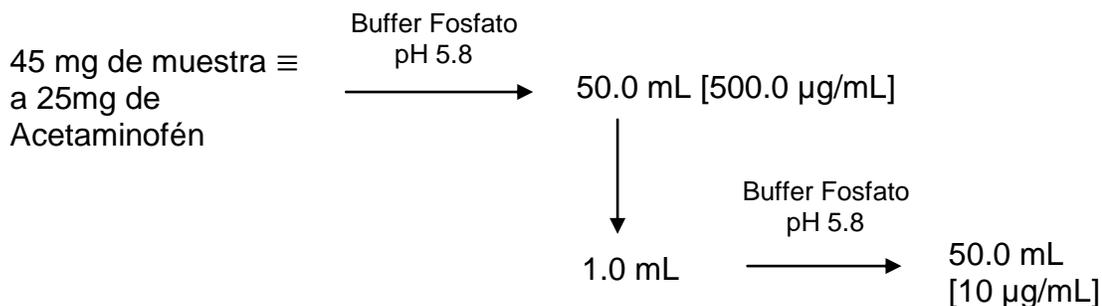
#### **Factor de Dilución de muestra de Acetaminofén, para el Ensayo**

$$FD = \frac{\text{Volumenes realizados}}{\text{Alicuotas tomadas}} = \frac{50 \text{ mL} \times 50 \text{ mL}}{1 \text{ mL}} = 2500$$

### Esquema de Dilución del estándar de Acetaminofén, para el Ensayo



### Esquema de Dilución para muestra de Acetaminofén, para el Ensayo



#### 4.4.2 DISOLUCIÓN, ACETAMINOFEN TABLETAS <sup>(8)</sup>

##### Material y Equipo:

Ver Anexo N° 8

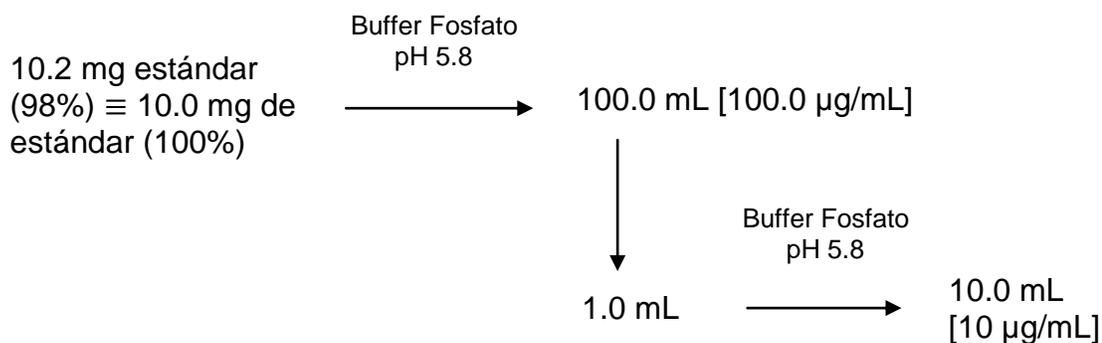
1. Preparar el buffer fosfato pH 5.8(Ver preparación en Anexo N° 6)
2. Llenar el baño externo del equipo de disolución con agua destilada.
3. Montar el equipo especificado en la monografía (Aparato II),
4. Seguidamente colocar los 6 vasos del equipo y ajustarlos firmemente al soporte, proceder al encendido del equipo.
5. Bajar el cabezal del disolutor y calibrar la distancia de la paleta al fondo del vaso de disolución, regresar el cabezal a su posición inicial.
6. Colocar 900.0 mL de Buffer fosfato pH 5.8 en cada uno de los vasos.

7. Taparlos, medir la temperatura del sistema. Esperar que el medio de disolución llegue a una temperatura de  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .
8. Identificar las muestras enumerándolas del 1 al 6.
9. Seleccionar los parámetros para la prueba en el equipo:
  - Velocidad: 50 rpm
  - Tiempo: 30 minutos
10. Retirar las tapaderas y termómetros de los vasos y colocar cada muestra dejándola caer en el vaso sin formar burbujas, tapar los vasos. Presionar los botones de inicio, tiempo y movimiento en simultáneo.
11. Terminado el tiempo especificado en la monografía individual, parar el equipo presionando el botón stop, tanto para tiempo y movimiento.
12. Tomar una alícuota de 10.0 mL (utilizando una pipeta volumétrica de 10.0 mL) de cada vaso y filtrarlo en papel filtro de poro fino (#40). Tomar 1.0 mL de filtrado utilizando una pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL, agregar 5 mL de Buffer Fosfato pH 5.8 y agitar. Aforar con el mismo Buffer y homogenizar.
13. Determinar las absorbancias de un Estándar de Acetaminofén de concentración de  $10 \mu\text{g/mL}$  y de las Muestras haciendo uso de un espectrofotómetro Ultravioleta Visible a una longitud de onda de 243 nm para tomar las lecturas de absorbancia.
14. Calcular el porcentaje de Acetaminofén sobre lo rotulado haciendo uso de las absorbancias obtenidas de muestra y estándar, aplicando la ley de Beer.
15. 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 S1 (utilizando 6 tabletas), repetir el método de disolución empleando 6 tabletas, y verificar si cumple el criterio

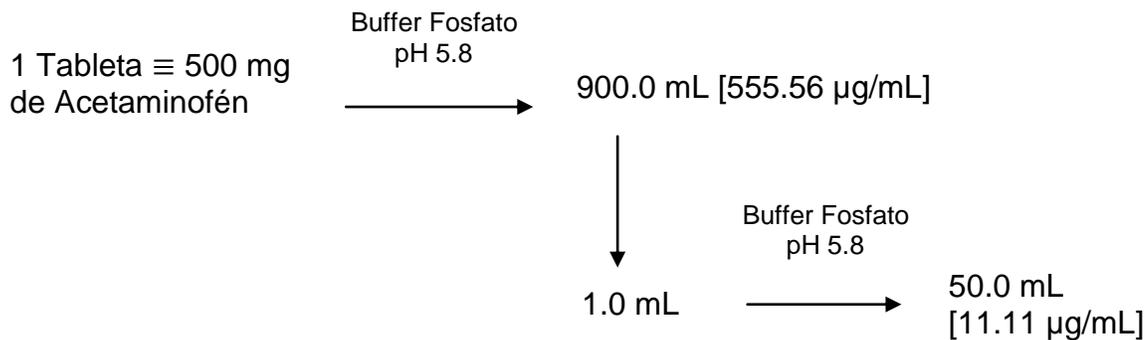
S2 de disolución para 12 tabletas.

16. Leer Absorbancia de la muestra de Acetaminofén a 243 nm

**Esquema de Dilución del estándar de Acetaminofén, para la Disolución.**



**Esquema de Dilución de la muestra de Acetaminofén Tabletado, para la Disolución.**



Leer Absorbancia del estándar de Acetaminofén a  $\lambda = 243$  nm

**Factor de Dilución de muestra de Acetaminofén Tabletado, para la Disolución.**

$$FD_{\text{muestra}} = \frac{\text{Volúmenes realizados}}{\text{Alícuotas tomadas}} = \frac{900.0 \text{ mL} \times 50.0 \text{ mL}}{1.0 \text{ mL}} = 45,000$$

#### 4.4.3 UNIFORMIDAD DE UNIDAD DE DOSIS, ACETAMINOFÉN

##### TABLETAS <sup>(8)</sup>

Para tabletas sin cubierta, que son las muestras que se analizaron, unidad de dosificación mayor o igual a 25 mg, la USP en su edición 34 especifica el análisis de Uniformidad Unidad de Dosis por el método Variación de Peso.

##### Material y Equipo:

Ver Anexo N° 8

##### Procedimiento:

1. Pesar individualmente 10 tabletas en una balanza analítica.
2. 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, como se detalla a continuación:
  - a. Obtener el peso promedio de la suma total de 10 unidades individuales ( $\overline{W}_{10}$ )
  - b. Realizar los cálculos para obtener los porcentajes sobre lo rotulado individuales ( $X_i$ ) mediante la fórmula:

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

Donde:

**$X_i$** : Porcentaje sobre lo rotulado individual de cada tableta.

**$W_i$** : Peso individual de tableta

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

**$\overline{W}_{10}$** : Peso promedio de 10 tabletas

- c. Calcular la desviación estándar ( $S$ ) haciendo uso de la siguiente fórmula:

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

Donde:

**X<sub>i</sub>**: Porcentajes sobre lo rotulado individuales o contenido de ingrediente activo en cada una de las unidades.

**$\bar{X}$** : Promedio de X<sub>i</sub>

**n**: Número de tabletas

- d. Calcular el valor de aceptación (AV), teniendo en cuenta que para realizar este cálculo existen dos casos:
- Caso 1:  $T \leq 101.5\%$
  - Caso 2:  $T \geq 101.5\%$

Para los efectos de la farmacopea de los Estados Unidos edición 34, a menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, T es 100.0%, es decir, se trabaja con el caso 1 para realizar el cálculo del Valor de Aceptación, utilizándose la fórmula siguiente:

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

Donde:

**M**: Es un valor de referencia, con diferentes valores según cada subcaso:

Sub-caso a) Si  $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ :  $M = \bar{X}$ ,  $AV = kS$

Sub-caso b) Si  $\bar{X} < 98.5\%$ :  $M = 98.5\%$ ,  $AV = 98.5\% - \bar{X} + kS$

Sub-caso c) Si  $\bar{X} > 101.5\%$ :  $M = 101.5\%$ ,  $AV = \bar{X} - 101.5\% + kS$

**$\bar{X}$** : Promedio de X<sub>i</sub>

**k**: Constante de aceptabilidad:

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

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

**S:** Desviación estándar

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  $AV > 15$ .
- 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  $> (1 + L_2\% * 0.01) M$ .

#### **4.4.4 FRIABILIDAD, ACETAMINOFÉN TABLETAS <sup>(8)</sup>**

**Material y Equipo:**

Ver Anexo N° 8

1. Tomar una muestra de tabletas, correspondiente a 6.5 g para tabletas de 650 mg o menos.
2. Tomar una muestra de 10 tabletas enteras, para tabletas de más de 650 mg.
3. Retirar el polvo de cada tableta cuidadosamente.
4. Pesar las tabletas en conjunto.
5. Colocar las tabletas en el aparato friabilizador.
6. Rotar el tambor 100 veces por 4 minutos.
7. Remover las tabletas del tambor y retirar el polvo cuidadosamente.
8. Pesar nuevamente las tabletas y realizar los cálculos.
9. Ver especificación. Si no se cumpliera repetir dos veces la prueba y determinar el resultado de las tres pruebas.

**Especificación:** Al finalizar la prueba las tabletas deben encontrarse completas. Las tabletas no deben perder más del 1% de su peso total.

**Cálculos:**

Diferencia de peso = (Peso inicial – Peso final)

Peso inicial \_\_\_\_\_ 100%

Diferencia de peso \_\_\_\_\_ X%

NOTA: X% (debe ser menor del 1%)

#### **4.5 PRUEBAS OFICIALES FÍSICOQUÍMICAS PARA TABLETAS DE IBUPROFENO 600mg <sup>(8)</sup>**

##### **4.5.1 IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN, IBUPROFENO TABLETAS <sup>(8)</sup>**

**Material y Equipo:**

Ver Anexo N° 8

**Preparación del Estándar de Referencia:**

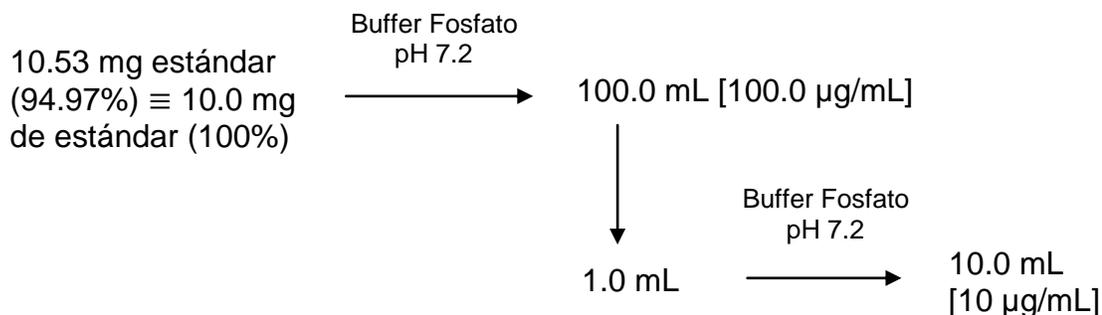
1. Pesar en balanza analítica 10 mg de estándar de Ibuprofeno (Verificar que la balanza este limpia, y la burbuja de nivelación se encuentre al centro) Si el estándar presenta una pureza que no sea igual al 100%, realizar cálculos de compensación de pureza para determinar la cantidad exacta a pesar de Ibuprofeno.
2. Transferir el estándar pesado a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50.0 mL de Buffer fosfato pH 7.2 (Ver anexo N° 6) para disolver el estándar y llevar a volumen de 100.0 mL con buffer fosfato pH 7.2.
3. Transferir 1.0 mL de esta solución con una pipeta volumétrica a un balón volumétrico de 10.0 mL y llevar a volumen con Buffer Fosfato pH 7.2. La

solución así obtenida tendrá una concentración de 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de estándar de Ibuprofeno. Identificar como Estándar.

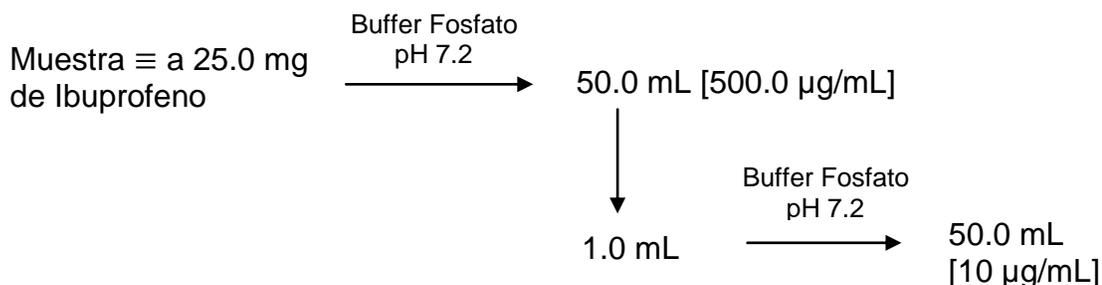
### **Preparación de la Muestra**

1. Pesar 20 tabletas de Ibuprofeno juntas y pulverizarlas en un mortero. Calcular el peso promedio de las 20 tabletas.
2. Del polvo de tabletas resultante pesar en balanza analítica una cantidad equivalente a 25 mg de principio activo.
3. Transferir la muestra pesada a un balón volumétrico de 50.0 mL y adicionar 25.0 mL de buffer fosfato pH 7.2 agitar hasta disolver. Llevar a volumen con buffer fosfato pH 7.2 y homogenizar.
4. Filtrar esta solución en papel Watman # 40, y descartar los primeros 10 mL del filtrado.
5. Transferir una alícuota de 1.0 mL de esta solución utilizando una pipeta volumétrica, a un balón volumétrico de 50.0 mL y llevar a volumen con buffer fosfato pH 7.2, homogenizar. La solución así obtenida tendrá una concentración teórica de Ibuprofeno de 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Identificar como Muestra.
6. Obtener los espectros tanto para la muestra como para el estándar en un intervalo de longitud de onda de 200 a 300 nm. Comparar los espectros obtenidos.
7. Seguidamente leer la absorción máxima de muestra y estándar a una longitud de onda de 221 nm.
8. Calcular la cantidad de principio activo en la muestra haciendo uso de la Ley de Beer.

### Esquema de dilución del estándar de Ibuprofeno, para el Ensayo.



### Esquema de dilución de la muestra de Ibuprofeno, para el Ensayo.



## 4.5.2 DISOLUCIÓN, IBUPROFENO TABLETAS <sup>(8)</sup>

### Material y Equipo:

Ver Anexo N° 8

1. Preparar el buffer fosfato pH 7.2 (Ver preparación en Anexos N° 6)
2. Llenar el baño externo del equipo de disolución con agua destilada.
3. Montar el equipo especificado en la monografía (Aparato II), seguidamente colocar los 6 vasos del equipo y ajustarlos firmemente al soporte, y proceder al encendido del equipo.
4. Bajar el cabezal del equipo y calibrar la distancia de la paleta al fondo del vaso de disolución.
5. Colocar 900.0 mL de Buffer fosfato pH 7.2 en cada uno de los vasos. Taparlos medir la temperatura del sistema. Esperar que el medio de disolu-

ción alcance una temperatura de  $37 \pm 0.5^\circ$

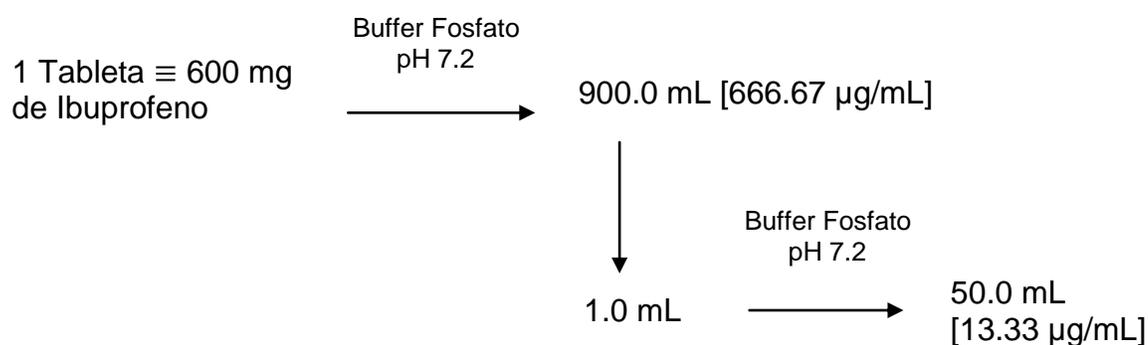
6. Identificar las muestras enumerándolas del 1 al 6.
7. Seleccionar los parámetros para el análisis en el equipo
  - Velocidad: 50 rpm
  - Tiempo: 60 minutos
8. Retirar las tapaderas y termómetros de los vasos y colocar cada muestra dejándola caer en el vaso sin formar burbujas, tapar los vasos. Presionar los botones de inicio, tiempo y movimiento en simultáneo.
9. Terminado el tiempo especificado en la monografía individual, parar el equipo presionando el botón stop, tanto para tiempo y movimiento.
10. Tomar una alícuota de 10.0 mL (utilizando una pipeta volumétrica de 10.0 mL) de cada vaso y filtrarlo en papel filtro de poro fino (#40). Tomar 1.0 mL de filtrado utilizando una pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL, agregar 5 mL de Buffer Fosfato pH 7.2 y agitar. Aforar con el mismo Buffer y homogenizar
11. Determinar las absorbancias de un Estándar de Ibuprofeno de concentración de 10  $\mu\text{g/mL}$  preparado como se indica en la Identificación y Cuantificación de Ibuprofeno y de las Muestras haciendo uso de un espectrofotómetro Ultravioleta Visible a una longitud de onda de 221 nm para tomar las lecturas de absorbancia.
12. Calcular el porcentaje de Ibuprofeno sobre lo rotulado haciendo uso de las absorbancias obtenidas de muestra y estándar aplicando la ley de Beer y tomando en cuenta el factor de dilución de la muestra.
13. 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 S1 (utilizando 6 tabletas), repetir el

método de disolución empleando 6 tabletas, y verificar si cumple el criterio S2 de disolución para 12 tabletas.

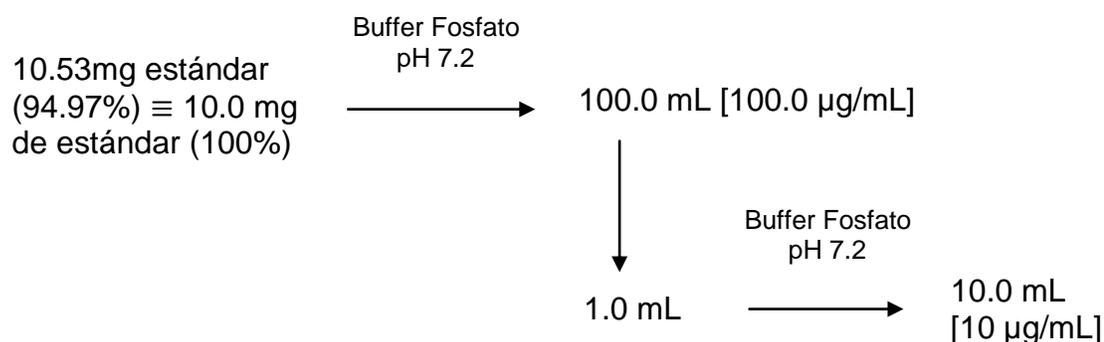
### Factor de Dilución de la muestra de Ibuprofeno Tableta para la Disolución

$$FD_{\text{muestra}} = \frac{\text{Volúmenes realizados}}{\text{Alícuotas tomadas}} = \frac{900.0 \text{ mL} \times 50.0 \text{ mL}}{1.0 \text{ mL}} = 45,000$$

### Esquema de dilución de la muestra de Ibuprofeno Tabletas



### Esquema de dilución del Estándar de Ibuprofeno.



### 4.5.3 UNIFORMIDAD DE UNIDAD DE DOSIS, IBUPROFENO TABLETAS <sup>(8)</sup>

Para tabletas sin cubierta, que es el caso de las muestras que se analizaron, cuya unidad de dosificación es mayor o igual a 25 mg, la USP en su edición 34 especifica el análisis de uniformidad unidad de dosis por el método Variación de Peso.

**Material y Equipo:**

Ver Anexo N° 8

**Procedimiento:**

1. Pesar exactamente 10 unidades de las tabletas en una balanza analítica.
2. 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, como se detalla a continuación:
  - a. Obtener el peso promedio de 10 unidades individuales ( $\overline{W}_{10}$ )
  - b. Realizar los cálculos para obtener los porcentajes sobre lo rotulado individuales ( $X_i$ ) mediante la fórmula:

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

Donde:

$X_i$ : Porcentaje sobre lo rotulado individual de cada tableta.

$W_i$ : Peso individual de tableta.

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

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

- c. 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

- d. Calcular el valor de aceptación (AV), teniendo en cuenta que para realizar este cálculo existen dos casos, donde T (valor de referencia deseado en el momento de la fabricación) puede ser:

a) Caso 1:  $T \leq 101.5\%$

b) Caso 2:  $T \geq 101.5\%$

Para los efectos de la farmacopea de los Estados Unidos edición 34, a menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, T es 100.0%, es decir, se trabaja con el caso 1 para realizar el cálculo del Valor de Aceptación, utilizándose la fórmula siguiente:

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

Donde:

**M**: Es un valor de referencia, con diferentes valores según cada sub-caso:

Sub-caso a) Si  $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ :  $M = \bar{X}$ ,  $AV = kS$

Sub-caso b) Si  $\bar{X} < 98.5\%$ :  $M = 98.5\%$ ,  $AV = 98.5\% - \bar{X} + kS$

Sub-caso c) Si  $\bar{X} > 101.5\%$ :  $M = 101.5\%$ ,  $AV = \bar{X} - 101.5\% + kS$

$\bar{X}$ : Promedio de  $X_i$

**k**: Constante de aceptabilidad:

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

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

**S**: Desviación estándar

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  $AV > 15$ .
- 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  $> (1 + L_2\% * 0.01) M$ .

#### **4.5.4 FRIABILIDAD, IBUPROFENO TABLETAS <sup>(8)</sup>**

Proceder de igual manera como se describe en el procedimiento de Friabilidad, Acetaminofén tabletas (Pág. 59).

### **4.6. PRUEBAS FÍSICAS NO FARMACOPEICAS PARA TABLETAS DE ACETAMINOFEN 500 mg E IBUPROFENO 600 mg <sup>(1)</sup>**

#### **4.6.1 APARIENCIA**

##### **Material y Equipo:**

Ver Anexo N° 8

##### **Brillantez y Homogeneidad**

- Seleccionar 20 tabletas de la muestra a analizar.
- Manipular cada tableta de la muestra seleccionada usando guantes.
- Observar cuidadosamente toda la superficie de cada tableta.

**Especificación:** Debe observarse una brillantez uniforme en toda la superficie de la tableta. Y no deben observarse irregularidades en el borde y la superficie, deformaciones, grietas o hendiduras.

#### **4.6.2 COLOR**

##### **Material y Equipo:**

Ver Anexo N° 8

1. Seleccionar 20 tabletas de la muestra a analizar.
2. Observar cuidadosamente toda la superficie de cada 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 con estas características.

#### **4.6.3 FORMA**

1. Seleccionar 20 tabletas de la muestra a analizar.
2. Observar la cuidadosamente la forma de la tableta.

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

- Planas: Rectangulares, circulares, cuadradas, triangulares y otras.
- Superficie cóncava: Oval y circulares.
- Cilíndrica con base curva plana

#### **4.6.4 DUREZA**

1. Manipular las tabletas con guantes de látex.
2. Seleccionar una muestra de 20 tabletas del lote a analizar.
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 y luego leer la escala en kilogramo fuerza a la cual la tableta fue rota.

**Especificación:** Mínimo de dureza que debe tener la tableta es de 3 kilogramos fuerza para aceptar la prueba.

#### **4.6.5 DIMENSIONES**

1. Manipular las tabletas con guantes de látex.

2. Medir el espesor de 20 tabletas utilizando un pie de rey o micrómetro
3. Medir el diámetro o eje horizontal de las mismas 20 tabletas.
4. 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 en más o menos e 2% del diámetro promedio para las 20 tabletas.

**Cálculos:**

Promedio de dimensiones (Espesor y Diámetro)

$$\text{Espesor Promedio} = \frac{\sum \text{espesores}}{\text{Número de Tabletás}}$$

$$\text{Diámetro Promedio} = \frac{\sum \text{diametros}}{\text{Número de Tabletás}}$$

Límites de porcentaje de diferencia

LS = Límite superior

LI = Límite inferior

**Espesor:**

$\bar{E}$ Promedio	_____	100%	$\bar{E}$ Promedio	{	Promedio + X = LS
				{	Promedio - X = LI
X	_____	10%			

**Diámetro**

$\bar{D}$ Promedio	_____	100%	$\bar{D}$ Promedio	{	Promedio + X = LS
				{	Promedio - X = LI
X	_____	2%			

## **4.7. HERRAMIENTA ESTADÍSTICA PARA LA CORRELACIÓN DE RESULTADOS PARA CADA PRUEBA DE CALIDAD:**

### **4.7.1 Diseño aleatorizado por Bloques completos <sup>(6)</sup>**

En muchos problemas de diseño experimental es necesario diseñar el experimento de modo que sea posible controlar la variabilidad generada por un factor indeseable. Por ejemplo, para el caso de este estudio, tendremos que comparar los resultados de cada prueba de calidad fisicoquímica realizada a muestras obtenidas en dos sitios diferentes (Mercado Central y Farmacias) pero que, a la vez son de dos marcas diferentes, para finalmente concluir si las condiciones de almacenamiento a la que ambas muestras están expuestas afectan sus resultados en términos de calidad; sin embargo es necesario eliminar la variabilidad de resultados debido a la diferencia de marcas que existe para cada muestra, este es el factor indeseable a controlar. La estadística proporciona herramientas útiles para el tratamiento de datos en circunstancias particulares como la descrita, un ejemplo es la prueba “*t*” pareada, que es un procedimiento para comparar la media de dos tratamientos cuando todas las corridas experimentales no pueden realizarse bajo condiciones homogéneas. Alternativamente, la prueba “*t*” pareada puede verse como un método para disminuir en el experimento el ruido de fondo mediante el bloqueo del efecto de un factor indeseable. El bloque es el factor indeseable y en este caso, el factor indeseable es la unidad experimental utilizada, las diferentes marcas de muestras utilizadas en el experimento.

El diseño aleatorizado por bloques es una extensión de la prueba “*t*” pareada para situaciones donde el factor de interés tiene más de dos niveles; esto es, cuando es necesario comparar más de dos tratamientos. Por ejemplo, para este estudio, el factor de interés es la calidad fisicoquímica de las muestras en análisis, que está sujeta a dos “tratamientos” diferentes (Mercado Central y Farmacias).

Resumiendo esta herramienta estadística permite la correlación de resultados en un experimento cuando se necesite probar el efecto de dos o más tratamientos en diferentes circunstancias llamados “bloques”. Para realizar dicha correlación es necesario establecer una Hipótesis nula que afirma que los efectos de todos los tratamientos  $\tau_i$  serán iguales en todos los bloques o lo que es lo mismo, que la media  $\mu_i$  de todos los tratamientos será igual. La aprobación o rechazo de esta hipótesis se realiza mediante el cálculo de  $f_0$  con un nivel de significancia “ $\alpha$ ” (Probabilidad de tomar la decisión de rechazar o no la hipótesis nula cuando ésta es verdadera).

Tabla N° 10: Ejemplo de resultados de la prueba de Cuantificación para Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) “a”	Marcas (Bloques) “b”		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	1	2		
Farmacia	95.5%	96.2%	191.7	95.85 %
Mercado	94.0%	95.2%	189.2	94.6%
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	189.5	191.4	380.9 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	94.75%	95.7%		95.23% ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

La hipótesis nula para este caso será: La media de los resultados de la prueba “Valoración” es igual tanto en Farmacias como en los puestos de venta del Mercado Central. Es necesario realizar un análisis de varianza de los resultados para rechazar definitivamente la hipótesis y descartar cualquier variación de datos por errores del método.

Así tenemos que para el análisis de varianza debemos calcular la Suma de los Cuadrados totales ( $SS_T$ ) que se divide en tres componentes:  $SS_{\text{Tratamientos}}$  (Suma de los cuadrados de los Tratamientos),  $SS_{\text{Bloques}}$  (Suma de los cuadrados de los Bloques) y  $SS_E$  (Suma de los cuadrados del Error). Para el ejemplo anterior tendríamos:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$= 95.5^2 + 96.2^2 + 94.0^2 + 95.2^2 - \frac{(380.9)^2}{4} = 2.53$$

$$SS_{Tratamientos} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i.}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$= \frac{191.7^2 + 189.2^2}{2} - \frac{380.9^2}{4} = 1.56$$

$$SS_{Bloques} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{.j}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$= \frac{189.5^2 + 191.4^2}{2} - \frac{380.9^2}{4} = 0.903$$

$$SS_E = SS_T - SS_{Tratamientos} - SS_{Bloques}$$

$$= 2.53 - 1.56 - 0.93 = 0.04$$

Tabla N° 11: Resumen del análisis de varianza para el experimento:

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	1.56	1	1.56	39.0
Marcas (Bloques)	0.903	1	0.903	
Error	0.04	1	0.04	
Total	2.503	3		

Con un nivel de significancia  $\alpha = 0.05$  y 1,1 grados de libertad el valor de la  $f_0$  teórica es:  $f_{0.05,1,1} = 161.4$

**Conclusión:** Tenemos así que  $f_0 = 39.0 < f_{0.05,1,1} = 161.4$ , con lo que se concluye la aceptación de la hipótesis nula, es decir, que los resultados dados por la prueba “Valoración” son iguales en los diferentes lugares de procedencias de las muestras (Mercado y Farmacia) por lo que se puede concluir que las condiciones de almacenamiento en cada lugar no están influyendo en los resultados de ésta prueba, aun descartando el factor de la diferencia de marcas.

**CAPITULO V**  
**RESULTADOS**

## 5.0 RESULTADOS

En este capítulo se presentan los objetivos establecidos al inicio de esta investigación, su correspondiente cumplimiento, resultados y, discusión de los mismos; sin dejar de lado el objetivo principal del estudio determinar si existe una correlación entre la calidad fisicoquímica de las muestras en análisis con las condiciones de almacenamiento a las que son expuestas. Para esto se somete al análisis estadístico cada resultado mediante el diseño aleatorizado por bloques completos.

### 5.1 SONDEO DE LOS ANALGÉSICOS MÁS VENDIDOS EN LOS PUESTOS DE VENTA DE MEDICINA DEL MERCADO CENTRAL Y FARMACIAS ALEDAÑAS. (Ver Anexo N° 2)

Para la realización de este sondeo se pasaron 20 encuestas en los distintos locales comercializadores de medicamentos ubicados en el Mercado Central. Se decidió no ir a farmacias pues el interés principal de este estudio estaba enfocado en los medicamentos de puestos de venta del Mercado Central. Al momento de realizar cada encuesta se hacía del conocimiento de cada dependiente del local, que la encuesta que se le estaba realizando era estrictamente con fines académicos. No obstante algunas personas mostraban recelo al momento de contestar.

#### Resultados del sondeo:

1. ¿Qué tipo de medicamentos son los más demandados por sus clientes?

Respuesta	Cantidad	%
Analgésicos	9	45
Antiparasitarios	8	40
Antimicóticos	3	15
Total	20	100

2. ¿De los analgésicos, cuáles son los más comercializados?

<b>Respuesta</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Acetaminofén	11	55
Naproxeno	3	15
Ibuprofeno	6	30
Total	20	100

3. ¿Cuáles son las marcas que comercializa de estos analgésicos?

<b>Respuesta</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
MK	20	100
Saimed	20	100
Funiver	20	100
Fardel	20	100
Total	----	----

4. ¿Podría proporcionar un estimado del precio de estos medicamentos?

<b>Marca</b>	<b>Precio (\$)</b>
MK	3.75
Saimed	1.00
Funiver	3.50
Fardel	3.17

**Nota:** Todos sus precios corresponden a 100 tabletas. Se promediaron los precios.

5. ¿De todas las marcas anteriores de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg, cuáles son las dos marcas más demandadas por sus clientes?

<b>Acetaminofén</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>	<b>Ibuprofeno</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Saimed	15	75	Fardel	6	30
MK	5	25	Funiver	14	70
Total	20	100	Total	20	100

6. ¿Las personas le solicitan recomendación de algún analgésico?

<b>Respuesta</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Sí	16	80
No	4	20
Total	20	100

## **5.2 MUESTREO DE DOS MARCAS DE ACETAMINOFÉN 500 mg E IBUPROFENO 600 mg TABLETAS EN VENTAS DE MEDICAMENTOS EN EL MERCADO CENTRAL DE SAN SALVADOR.**

Con el sondeo y al analizar los resultados obtenidos, se procedió a realizar un muestreo puntual y dirigido a dos marcas de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg Tabletas, comercializados en los puestos de ventas del Mercado Central de San Salvador y en farmacias cercanas a la zona. Se seleccionaron dos marcas solamente ya que la disponibilidad de marcas en el mercado central esta limitada a dos para cada uno de los principios activos en estudio.

Para cada muestra, se adquirieron un total de 120 tabletas de un mismo lote de cada marca, para cada uno de los principios activos, según lo establecido por el RTCA (11.03.47:07) Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso Humano, Verificación de la Calidad. En total se obtuvieron 8 muestras, 4 para

Acetaminofén 500 mg, y las 4 para Ibuprofeno 600 mg; siendo de estas 4, 2 provenientes del Mercado Central y las otras de Farmacias para cada principio activo. Ver la codificación e identificación de las muestras en tabla N°9.

### **5.3 DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD FISICOQUÍMICOS OFICIALES Y NO OFICIALES.**

#### **5.3.1 TABLETAS DE ACETAMINOFÉN 500 mg.**

##### **5.3.1.1 Identificación de principio activo.**

##### **Preparación del estándar para la prueba de identificación.**

Pureza de Estándar: 99.9%

Cantidad a Pesar: 10.0 mg de Acetaminofén al 100%

Cantidad real Pesada: 12.1mg de Estándar 99.9%

Compensación del estándar:

99.9 g de Acetaminofén ----- 100.00 g de Estándar al 99.9%

0.010 g de Acetaminofén----- X

X = 0.0100 g de Estándar 99.9%

Pero la cantidad real pesada fue de 12.1 mg de Estándar 99.9 %, entonces:

99.9g de Acetaminofén ----- 100.00 g de Estándar al 99.9%

X ----- 0.0121 g de Estándar al 99.9%

X = 0.01209 g de Acetaminofén 100%

Concentración final del estándar de Acetaminofén fue: 12.09 µg/mL

- **Ejemplo de cálculo para la pesada de la Muestra MACMK-1:  
Identificación de principio activo**

Pesar una cantidad de muestra equivalente a 0.025 g de Acetaminofén

Si el peso promedio de 20 Tabletas = 0.6694 g/Tab

$$\begin{array}{rcl} \bar{P}_{20} = 0.6694 \text{ g} & \text{-----} & 0.500 \text{ g de Acetaminofén} \\ X & \text{-----} & 0.025 \text{ g de Acetaminofén} \end{array}$$

$$X = 0.03347 \text{ g de Muestra} \equiv 0.025 \text{ g ó 25 mg de Acetaminofen}$$

Ahora bien, el peso real de la muestra fue de 0.03345 g es necesario calcular teóricamente la cantidad de Acetaminofén en la muestra.

$$\begin{array}{rcl} \bar{P}_{20} = 0.6694\text{g} & \text{-----} & 0.500 \text{ g de Acetaminofén} \\ 0.03345 \text{ g de Mx} & \text{-----} & X \end{array}$$

$$X = 0.02498 \text{ g ó 24.98 mg de Acetaminofén}$$

Los espectros de estándar y muestras pueden verse en el Anexo N° 9

### 5.3.1.2 Disolución

Para esta prueba se trabajo con el estándar previamente preparado para la prueba de Identificación y Cuantificación de principio activo. A continuación se muestra un ejemplo de los cálculos realizados para la prueba en la muestra MACMK-1, así como un resumen de todos los resultados para dicha prueba.

- **Ejemplo de cálculo para muestra MACMK-1.: Cuantificación de Principio activo disuelto.**

$$Abs_{STD} = 0.743 \quad [STD] = 12.09\mu\text{g/mL} \quad FD_{Mx} = 45,000 \text{ mL}$$

$$Q = 80\%$$

Tabla N° 12: Resultados de absorbancias para la muestra MACMK-1 en la prueba de Disolución de Acetaminofén tabletas.

N° Tableta	1	2	3	4	5	6
Absorbancia	0.6845	0.7095	0.7095	0.7045	0.694	0.695

$$\text{mg PA Tab 1} = \frac{0.6845(12.09 \mu\text{g/mL})}{0.743} \times 45000 \frac{1\text{mg}}{1000\mu\text{g}} = 501.21\text{mg}$$

$$\%S/R = \frac{501.21 \text{ mg de Acetaminofen}}{500\text{mg}} * 100 = \mathbf{100.24 \%}$$

$$\text{mg PA Tab 2} = \frac{0.7095(12.09 \mu\text{g/mL})}{0.743} \times 45000 \frac{1\text{mg}}{1000\mu\text{g}} = 519.52\text{mg}$$

$$\%S/R = \frac{519.52 \text{ mg de Acetaminofen}}{500\text{mg}} * 100 = \mathbf{103.90 \%}$$

Ver el resumen de los resultados para esta prueba en la Tabla N° 45

### 5.3.1.3 Uniformidad de Unidad de Dosis

A continuación se presenta el cálculo del valor de aceptación (AV) para la muestra MACMK-1, así como un resumen de los resultados del valor de aceptación de las muestras de Acetaminofén 500 mg.

- **Ejemplo de cálculo del Valor de Aceptación AV, muestra MACMK-1.**

$$A = 107.78\% \quad X_i = \frac{W_i * A}{W_{10}}$$

Tabla N° 13: Pesos individuales de las tabletas de la muestra MACMK-1.

N°	Peso Individual (Wi)
1	0.6624g
2	0.6620g
3	0.6664g
4	0.6772g
5	0.6719g
6	0.6574g
7	0.6751g
8	0.6630g
9	0.6698g
10	0.6709g
$\overline{W}_{10}$	0.66761g

$$\begin{aligned}
 1. X_i &= \frac{0.6624g * 107.78\%}{0.66761g} = 106.94\% & 2. X_i &= \frac{0.6620g * 107.78\%}{0.66761g} = 106.87\% \\
 3. X_i &= \frac{0.6664g * 107.78\%}{0.66761g} = 107.58\% & 4. X_i &= \frac{0.6772g * 107.78\%}{0.66761g} = 109.32\% \\
 5. X_i &= \frac{0.6719g * 107.78\%}{0.66761g} = 108.47\% & 6. X_i &= \frac{0.6574g * 107.78\%}{0.66761g} = 106.13\% \\
 7. X_i &= \frac{0.6751g * 107.78\%}{0.66761g} = 108.98\% & 8. X_i &= \frac{0.6630g * 107.78\%}{0.66761g} = 107.03\% \\
 9. X_i &= \frac{0.6698g * 107.78\%}{0.66761g} = 108.13\% & 10. X_i &= \frac{0.6709g * 107.78\%}{0.66761g} = 108.31\%
 \end{aligned}$$

Tabla N° 14: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (s) para la muestra MACMK-1

N°	$X_i$	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$
1	106.94	-0.83	0.6889
2	106.87	-0.9	0.81
3	107.58	-0.19	0.0361
4	109.32	1.55	2.4025
5	108.47	0.7	0.49
6	106.13	-1.64	2.6896
7	108.98	1.21	1.4641
8	107.03	-0.74	0.5476
9	108.13	0.36	0.1296
10	108.31	0.54	0.2916
-----	$\bar{X} = 107.77$	-----	$\sum = 9.55$

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n-1}} \quad S = \sqrt{\frac{9.55}{9}}$$

$$S = 1.0301$$

Cuando  $\bar{X} > 101.5\%$   $M = 101.5\%$  (sub - caso 3), por lo tanto:

$$AV = \bar{X} - 101.5\% + kS \quad \text{Donde } k = 2.4, \text{ si } n = 10$$

Tenemos así:

$$AV = |107.77\% - 101.5\%| + (2.4)(1.0301)$$

$$AV = 8.74\%$$

### Muestra MACSA-2

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en la cuantificación para la muestra MACSA-2 fue de 85.38%, por lo tanto  $A = 85.38\%$ .

Tabla N° 15: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (s) para la muestra MACSA-2

N°	$W_i$	$X_i$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	S
1	0.5906g	84.68%	-0.69	0.4761	1.58986
2	0.5914g	84.79%	-0.58	0.3364	
3	0.5840g	83.73%	-1.64	2.6896	
4	0.5892g	84.48%	-0.89	0.7921	
5	0.5952g	85.34%	-0.03	0.0009	
6	0.5832g	83.62%	-1.75	3.0625	
7	0.6184g	88.66%	3.29	10.8241	
8	0.5965g	85.53%	0.16	0.0256	
9	0.6103g	87.5%	2.13	4.5369	
10	0.5959g	85.44%	0.07	0.0049	
----	<b><math>(\bar{W}_{10})=0.59547g</math></b>	<b><math>\bar{X} = 85.37\%</math></b>	-----	<b><math>\sum 10= 22.7491</math></b>	

Cuando  $\bar{X} < 98.5\%$  ,  $M = 98.5\%$  (sub - caso 2), por lo tanto:

$$AV = 98.5\% - \bar{X} + kS \quad \text{Donde } k = 2.4, \text{ si } n = 10$$

Tenemos así:

$$AV = |98.5\% - 85.37\%| + (2.4)(1.58986)$$

$$AV = 16.95\%$$

Según la USP 34,  $AV \geq 15\%$ , si no se cumple este criterio es necesario trabajar 20 valores más.

Tabla N° 16: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) de 30 valores para la muestra MACSA-2

N°	W <sub>i</sub>	X <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> - $\bar{X}$	(X <sub>i</sub> - $\bar{X}$ ) <sup>2</sup>	N°	W <sub>i</sub>	X <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> - $\bar{X}$	(X <sub>i</sub> - $\bar{X}$ ) <sup>2</sup>	S
1	0.5906g	84.68%	-0.69	0.4761	16	0.5828g	83.82%	-1.46	2.1316	1.53
2	0.5914g	84.79%	-0.58	0.3364	17	0.6145g	88.38%	3.1	9.61	
3	0.5840g	83.73%	-1.64	2.6896	18	0.5906g	84.94%	-0.34	0.1156	
4	0.5892g	84.48%	-0.89	0.7921	19	0.5782g	83.15%	-2.13	4.5369	
5	0.5952g	85.34%	-0.03	0.0009	20	0.5967g	85.82%	0.54	0.2916	
6	0.5832g	83.62%	-1.75	3.0625	21	0.6038g	86.84%	1.56	2.4336	
7	0.6184g	88.66%	3.29	10.8241	22	0.5867g	84.38%	-0.9	0.81	
8	0.5965g	85.53%	0.16	0.0256	23	0.6112g	87.90%	2.62	6.8644	
9	0.6103g	87.50%	2.13	4.5369	24	0.5949g	85.56%	0.28	0.0784	
10	0.5959g	85.44%	0.07	0.0049	25	0.5869g	84.41%	-0.87	0.7569	
11	0.5851g	84.15%	-1.13	1.2769	26	0.5849g	84.12%	-1.16	1.3456	
12	0.5847g	84.09%	-1.19	1.4161	27	0.5876g	84.51%	-0.77	0.5929	
13	0.5846g	84.07%	-1.21	1.4641	28	0.6092g	87.62%	2.34	5.4956	
14	0.5994g	86.20%	0.92	0.8464	29	0.5864g	84.34%	-0.94	0.8836	
15	0.5831g	83.86%	-1.42	2.0164	30	0.6032g	86.75%	1.47	2.1609	
----	----	----	----	----	----	$\bar{W}_{30}=0.59364g$	$X= 85.28\%$	----	$\Sigma=67.8566$	

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n-1}} \quad S = \sqrt{\frac{67.8566}{29}}$$

$$S = 1.53$$

Cuando  $\bar{X} < 98.5\%$ ,  $M = 98.5\%$  (sub - caso 2), por lo tanto:

$$AV = 98.5\% - \bar{X} + kS \quad \text{Donde } k = 2.0, \text{ si } n = 30$$

Tenemos así:

$$AV = |98.5\% - 85.28\%| + (2.0)(1.53)$$

$$AV = 16.28\%$$

### Muestra FACMK-1

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en la cuantificación para la muestra FACMK-1 fue de 107.73%, por lo tanto  $A = 107.73\%$ .

Tabla N° 17: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra FACMK-1

N°	$W_i$	$X_i$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	S
1	0.6722g	107.34%	-0.38	0.1444	1.1445
2	0.6636g	105.96%	-1.76	3.0976	
3	0.6770g	108.10%	0.38	0.1444	
4	0.6681g	106.68%	-1.04	1.0816	
5	0.6824g	108.96%	1.24	1.5376	
6	0.6850g	109.37%	1.65	2.7225	
7	0.6771g	108.11%	0.39	0.1521	
8	0.6727g	107.41%	-0.31	0.0961	
9	0.6817g	108.85%	1.13	1.2769	
10	0.6669g	106.48%	-1.24	1.5376	
----	$(\bar{W}_{10})=0.67467g$	$\bar{X} = 107.72\%$	-----	$\Sigma=11.7908$	

Cuando  $\bar{X} > 101.5\%$   $M = 101.5\%$  (sub - caso 3), por lo tanto:

$$AV = \bar{X} - 101.5\% + kS \quad \text{Donde } k = 2.4, \text{ si } n = 10$$

Tenemos así:

$$AV = |107.72\% - 101.5\%| + (2.4)(1.1445)$$

$$AV = 8.97\%$$

### Muestra FACSA-2

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en la cuantificación para la muestra FACSA-2 fue de 97.98%, por lo tanto  $A = 97.98\%$ .

Tabla N° 18: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra FACSA-2

N°	$W_i$	$X_i$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	S
1	0.5957g	98.32%	0.35	0.1225	1.6381
2	0.5990g	98.87%	0.9	0.81	
3	0.6024g	99.43%	1.46	2.1316	
4	0.6058g	99.99%	2.02	4.0804	
5	0.6019g	99.34%	1.37	1.8769	
6	0.5946g	98.14%	0.17	0.0289	
7	0.5789g	95.55%	-2.42	5.8564	
8	0.5947g	98.16%	0.19	0.0361	
9	0.5865g	96.8%	-1.17	1.3689	
10	0.5766g	95.17%	-2.8	7.84	
----	$\bar{W}_{10} = 0.59361\text{g}$	$\bar{X} = 97.97\%$	-----	$\Sigma = 24.1517$	

Cuando  $\bar{X} < 98.5\%$ ,  $M = 98.5\%$  (sub - caso 2), por lo tanto:

$$AV = 98.5\% - \bar{X} + kS \quad \text{Donde } k = 2.4, \text{ si } n = 10$$

Tenemos así:

$$AV = |98.5\% - 97.97\%| + (2.4)(1.6381)$$

$$AV = 4.46\%$$

#### 5.3.1.4 Cuantificación de Principio Activo

A continuación se muestra un ejemplo del cálculo realizado para encontrar la cantidad de principio activo en las muestras de Acetaminofén tabletas 600 mg,

El ejemplo es el cálculo realizado en la muestra MACMK-1.

$$Abs_{STD} = 0.743 \quad Abs_{Mx1} = 0.662 \quad [STD] = 12.09\mu\text{g/mL}$$

$$P_{Mx1} = 0.03345 \text{ g} \quad FD_{Mx} = 2,500 \text{ mL}$$

$$\text{Cantidad de principio activo} = \frac{Amx (Cst)}{Ast} \times FD$$

$$\text{mg PA} = \frac{0.662(12.09 \mu\text{g/mL})}{0.743} \times 2,500\text{mL} \times \frac{1\text{mg}}{1000\mu\text{g}} = 26.93 \text{ mg} \text{ ó } 0.02693 \text{ g}$$

$$0.02327 \text{ g de Acetaminofén} \text{ -----} \quad 0.03345 \text{ g de Muestra}$$

$$X \quad \text{-----} \quad 0.6694 \text{ g de Muestra}$$

$$X = 0.53892 \text{ g} \text{ ó } 538.92 \text{ mg de Acetaminofén}$$

$$\text{Porcentaje sobre lo Rotulado} = \frac{\text{Cantidad de principio activo en muestra}}{\text{Cantidad de principio activo rotulado}} * 100$$

$$\text{Porcentaje sobre lo Rotulado} = \frac{538.92\text{mg de Acetaminofén}}{500\text{mg}} * 100 = \mathbf{107.78\%}$$

Ver los resultados de todas las muestras en la tabla N° 47

#### 5.3.1.5 Friabilidad

A continuación se realiza el cálculo para la pérdida por friabilidad para la muestra MACMK-1. Como las tabletas de Acetaminofén tienen un promedio de peso unitario mayor a 500 mg se pesó una muestra de 10 tabletas enteras según lo establecido por la USP edición 34.

- **Ejemplo del cálculo para la pérdida por Friabilidad en la muestra MACMK-1.**

Peso inicial = 6.6785g

Peso Final = 6.6714g

Diferencia de peso = (Peso inicial – Peso final)

Diferencia de peso = (6.6785g – 6.6714g) = 0.0071g

$$\% \text{ Pérdida} = \frac{0.0071\text{g}}{6.6785\text{g}} * 100$$

$$\% \text{ Pérdida} = 0.10631\%$$

Tabla N° 19: Resumen de los resultados de la pérdida por Friabilidad para todas las muestras de Acetaminofén tabletas.

Muestra	Peso Inicial	Peso Final	Pérdida de Peso	% Pérdida
MACMK-1	6.6785g	6.6714g	0.0071g	0.10631
MACSA-2	5.9563g	5.9377g	0.0186g	0.31227
FACMK-1	6.7473g	6.7248g	0.0225g	0.33346
FACSA-2	5.9357g	5.9200g	0.0157g	0.26450

### 5.3.1.6 Apariencia <sup>(1)</sup>

En la tabla N° 20 se presentan los resultados obtenidos en la prueba de apariencia para las tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Tabla N° 20: Resultados de Apariencia para muestras de Acetaminofén tabletas.

Muestra	Parámetro	N° Tab.	Apariencia
MACMK-1	Brillantez	0	Brillantez uniforme en toda la superficie
	Homogeneidad	20	No se observan irregularidades en los bordes, ni grietas o hendiduras.

Tabla N° 20: Continuación

<b>Muestra</b>	<b>Parámetro</b>	<b>N° Tab.</b>	<b>Apariencia</b>
MACSA-2	Brillantez	0	Brillantez uniforme en toda la superficie.
	Homogeneidad	17	No se observan irregularidades en los bordes, ni grietas o hendiduras.
FACMK-1	Brillantez	0	Brillantez uniforme en toda la superficie
	Homogeneidad	20	No se observan irregularidades en los bordes, grietas o hendiduras.
FACSA-2	Brillantez	0	Brillantez uniforme en toda la superficie.
	Homogeneidad	20	No se observan irregularidades en los bordes, grietas o hendiduras.

### 5.3.1.7 Color <sup>(1)</sup>

En la tabla N° 21 se presentan los resultados obtenidos en la prueba de Color para las tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Tabla N° 21: Resultados de Color para muestras de Acetaminofén tabletas.

<b>Muestra</b>	<b>N° Tabletás</b>	<b>Color</b>
MACMK-1	20	Blanco homogéneamente distribuido.
MACSA-2	20	Blanco homogéneamente distribuido.
FACMK-1	20	Blanco homogéneamente distribuido.
FACSA-2	20	Blanco homogéneamente distribuido.

### 5.3.1.8 Forma <sup>(1)</sup>

En la tabla N° 22 se presentan los resultados obtenidos en la prueba de Forma para las tabletas de Acetaminofén 500 mg.

Tabla N°22: Resultados de Forma para muestras de Acetaminofén tabletas.

<b>Muestra</b>	<b>N° Tabletás</b>	<b>Forma</b>
MACMK-1	20	Circular
MACSA-2	20	Circular

Tabla N° 22: Continuación

Muestra	N° Tabletas	Forma
FACMK-1	20	Circular
FACSA-2	20	Circular

### 5.3.1.9 Dimensiones (Espesor y Diámetro)

A continuación se presentan las medidas realizadas a las tabletas de Acetaminofén 500 mg, así como el respectivo cálculo que la prueba exige. Se toma el ejemplo para la muestra MACMK-1.

- **Ejemplo del cálculo para la prueba Dimensiones en la muestra MACMK-1.**

Tabla N° 23: Resultados Espesor y Diámetro para muestra MACMK-1 de Acetaminofén 500 mg

N°	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Rangos de aceptación Calculados
1	4.5	12.7	Espesor 3.987mm -----4.873mm  Diámetro 12.15mm ----- 12.648mm
2	4.4	12.8	
3	4.4	12.7	
4	4.4	12.8	
5	4.5	12.7	
6	4.4	12.7	
7	4.5	12.7	
8	4.5	12.7	
9	4.4	12.7	
10	4.4	12.7	
11	4.4	12.8	
12	4.4	12.8	
13	4.3	12.8	
14	4.4	12.7	
15	4.5	12.7	
16	4.5	12.7	
17	4.4	12.7	
18	4.5	12.7	
19	4.4	12.8	
20	4.4	12.8	

Tabla N° 23: Continuación

N°	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Rangos de aceptación Calculados
$\Sigma$	88.6	254.7	Espesor 3.987mm -----4.873mm
<b>Promedio</b>	<b>4.43mm</b>	<b>12.74 mm</b>	Diámetro 12.15mm ----- 12.648mm

**Espesor:** La especificación establece que a la media del espesor se le suma más o menos el 10% para establecer un límite superior y un inferior.

$$\begin{array}{rcll} \bar{E} \text{ Promedio} & \text{-----} & 100\% & 4.43 \text{ mm} \text{-----} 100\% \\ X & \text{-----} & 10.0\% & X \text{-----} 10\% \end{array}$$

$$X = 0.443 \text{ mm}$$

$$\bar{E} \text{ Promedio} \begin{cases} \text{Promedio} + X = \text{LS} \\ \text{Promedio} - X = \text{LI} \end{cases} \quad E = \begin{cases} 4.43 \text{ mm} + 0.443 \text{ mm} = 4.87 \text{ mm} \\ 4.43 \text{ mm} - 0.443 \text{ mm} = 3.98 \text{ mm} \end{cases}$$

**Diámetro:** La especificación establece que a la media del diámetro se le suma más o menos el 2% para establecer un límite superior y un inferior.

$$\begin{array}{rcll} \bar{D} \text{ Diámetro} & \text{-----} & 100\% & 12.74 \text{ mm} \text{-----} 100\% \\ X & \text{-----} & 2.0\% & X \text{-----} 2.0\% \end{array}$$

$$X = 0.2548 \text{ mm}$$

$$\bar{D} \text{ Promedio} \begin{cases} \text{Promedio} + X = \text{LS} \\ \text{Promedio} - X = \text{LI} \end{cases} \quad \bar{D} = \begin{cases} 12.74 \text{ mm} + 0.254 \text{ mm} = 12.99 \text{ mm} \\ 12.74 \text{ mm} - 0.254 \text{ mm} = 12.48 \text{ mm} \end{cases}$$

Tabla N° 24: Resultados de Espesor y Diámetro para muestra MACSA-2 de Acetaminofén tabletas.

N°	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Rangos de Aceptación Calculados
1	4.3	12.5	Espesor 3.74mm----4.58mm  Diámetro 12.20mm----12.70mm
2	4.2	12.5	
3	4.1	12.4	
4	4.2	12.5	
5	4.1	12.4	
6	4.2	12.5	
7	4.1	12.4	
8	4.1	12.5	
9	4.1	12.3	
10	4.2	12.4	
11	4.1	12.5	
12	4.2	12.5	
13	4.2	12.4	
14	4.2	12.4	
15	4.1	12.5	
16	4.3	12.5	
17	4.3	12.5	
18	4.1	12.4	
19	4.1	12.5	
20	4.1	12.5	
$\Sigma$	<b>83.3</b>	<b>249.1</b>	
$\bar{P}$	<b>4.16</b>	<b>12.45</b>	

Tabla N° 25: Resultados de Espesor y Diámetro para muestra FACMK-1 de Acetaminofén tabletas.

N°	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Rangos de Aceptación Calculados
1	4.5	12.7	Espesor 4.04mm----4.94 mm  Diámetro 12.47mm----12.97mm
2	4.5	12.7	
3	4.5	12.8	
4	4.5	12.7	
5	4.5	12.7	
6	4.5	12.7	
7	4.5	12.7	
8	4.5	12.7	
9	4.5	12.8	
10	4.5	12.8	
11	4.5	12.7	
12	4.4	12.8	
13	4.5	12.7	
14	4.5	12.7	
15	4.4	12.7	
16	4.5	12.7	
17	4.5	12.8	
18	4.5	12.7	
19	4.5	12.7	
20	4.5	12.7	
$\Sigma$	<b>89.8</b>	<b>254.5</b>	
$\bar{P}$	<b>4.49</b>	<b>12.72</b>	

Tabla N° 26: Resultados de Espesor y Diámetro para muestra FACSA-2 de Acetaminofén tabletas.

N°	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Rangos de aceptación Calculados
1	4.3	12.5	Espesor 3.897mm -----4.763 mm  Diámetro 12.2402mm -----12.7398mm
2	4.3	12.5	
3	4.3	12.4	
4	4.2	12.5	
5	4.3	12.5	
6	4.4	12.5	
7	4.3	12.5	
8	4.3	12.5	
9	4.3	12.5	
10	4.4	12.5	
11	4.4	12.4	
12	4.3	12.5	
13	4.3	12.5	
14	4.4	12.5	
15	4.4	12.5	
16	4.3	12.5	
17	4.2	12.5	
18	4.3	12.5	
19	4.4	12.5	
20	4.4	12.5	
$\Sigma$	<b>86.5</b>	<b>249.8</b>	
$\bar{P}$	$\bar{E}= 4.33$	$\bar{D}= 12.49$	

### 5.3.1.10 Dureza

En la tabla N° 27 se presentan los resultados obtenidos en la medición de dureza para las diferentes muestras de Acetaminofén 500mg

Tabla N° 27: Resumen de los resultados de la prueba Dureza para las muestras de Acetaminofén tabletas.

N°	MACMK-1 (KgF)	MACSA-2 (KgF)	FACMK-1 (KgF)	FACSA-2 (KgF)
1	11.5	11.0	10.0	10.0
2	11.0	10.0	9.0	8.0
3	11.5	9.5	11.5	8.0

Tabla N° 27: Continuación

<b>N°</b>	<b>MACMK-1 (KgF)</b>	<b>MACSA-2 (KgF)</b>	<b>FACMK-1 (KgF)</b>	<b>FACSA-2 (KgF)</b>
<b>4</b>	11.0	11.0	11.0	9.5
<b>5</b>	9.5	11.0	11.0	8.0
<b>6</b>	12.0	11.5	11.0	9.0
<b>7</b>	11.5	11.0	11.0	6.0
<b>8</b>	12.0	10.0	10.0	6.0
<b>9</b>	11.0	11.5	10.0	7.0
<b>10</b>	12.0	9.5	11.0	8.0
<b>11</b>	12.5	10.0	11.0	7.0
<b>12</b>	12.0	8.0	10.0	6.5
<b>13</b>	12.5	9.0	9.0	9.0
<b>14</b>	11.5	10.0	10.0	7.5
<b>15</b>	11.5	9.0	9.0	11.0
<b>16</b>	11.0	8.0	11.0	8.5
<b>17</b>	12.5	11.5	10.5	8.5
<b>18</b>	12.5	10.0	10.0	11.0
<b>19</b>	12.5	11.0	9.0	10.0
<b>20</b>	12.0	10.0	8.0	7.5
<b>Promedio</b>	<b>11.675</b>	<b>10.125</b>	<b>10.15</b>	<b>8.3</b>

### 5.3.2 TABLETAS DE IBUPROFENO 600 mg.

#### 5.3.2.1 Identificación de principio activo.

##### Preparación del estándar para la prueba de identificación.

Pureza de Estándar: 98.0%

Cantidad a Pesar: 13.33 mg de Ibuprofeno al 100%

Cantidad real Pesada: 13.79 mg de Estándar 98.0%

Compensación del estándar:

98.00 g de Ibuprofeno ----- 100.00 g de Estándar al 98.0%

0.0133 g de Ibuprofeno ----- X

X = 0.0136 g de Estándar 98%

Pero la cantidad real pesada fue de 13.8 mg de Estándar 98.0%, entonces:

98.00g de Ibuprofeno ----- 100.00 g de Estándar al 98.0%

X ----- 0.0138 g de Estándar al 98.0%

X = 0.01352 g de Ibuprofeno 100%

Concentración final del estándar de Ibuprofeno fue: 13.52 µg/mL

#### - Ejemplo de cálculo para la pesada de la Muestra MIBFU-3

Pesar una cantidad de muestra equivalente a 0.025 g de Ibuprofeno.

Si el peso promedio de 20 Tabletas = 1.0355 g/Tab

$\bar{P}_{20} = 1.0355$  g ----- 0.600 g de Ibuprofeno

X ----- 0.025 g de Ibuprofeno

X = 0.04314 g de Muestra  $\equiv$  0.025 g ó 25 mg de Ibuprofeno

Pero el peso real de la muestra fue de 0.0435 g, así que es necesario calcular teóricamente la cantidad de Ibuprofeno en la muestra.

$$\bar{P}_{20} = 1.0355 \text{ g} \quad \text{-----} \quad 0.600 \text{ g de Ibuprofeno}$$

$$0.0435 \text{ g de Mx} \quad \text{-----} \quad X$$

$$X = 0.0252 \text{ g ó } 25.2 \text{ mg de Ibuprofeno}$$

Los espectros de estándar y muestras pueden verse en el Anexo N° 9.

### 5.3.2.2 Disolución

Para esta prueba se trabajó con el estándar previamente preparado para la prueba de Identificación y Cuantificación de principio activo. A continuación se muestra un ejemplo de los cálculos realizados para la prueba en la muestra MIBFU-1, así como un resumen de todos los resultados para dicha prueba.

- **Ejemplo de cálculo para muestra MIBFU-3: Cuantificación de Principio activo disuelto.**

$$\text{Abs}_{\text{STD}} = 0.671 \quad [\text{STD}] = 13.52 \mu\text{g/mL} \quad \text{FD}_{\text{Mx}} = 45,000 \text{ mL}$$

$$Q = 80\%$$

Tabla N° 28: Resultados de absorbancias para la muestra MIBFU-3 en la prueba de Disolución de Ibuprofeno tabletas.

N° Tableta	1	2	3	4	5	6
Absorbancia	0.5955	0.5925	0.5835	0.5825	0.5915	0.5695

$$\text{mg PA Tab 1} = \frac{0.5955(13.52 \mu\text{g/mL})}{0.671} \times 45000 \frac{1\text{mg}}{1000\mu\text{g}} = 539.94\text{mg}$$

$$\%S/R = \frac{539.94 \text{ mg de Ibuprofeno}}{600\text{mg}} * 100 = \mathbf{89.99 \%}$$

$$\text{mg PA Tab 2} = \frac{0.5925(13.52 \mu\text{g/mL})}{0.671} \times 45000 \frac{1\text{mg}}{1000\mu\text{g}} = 537.22\text{mg}$$

$$\%S/R = \frac{537.22 \text{ mg de Ibuprofeno}}{600\text{mg}} * 100 = \mathbf{89.54 \%}$$

Ver el resumen de los resultados para esta prueba en la Tabla N° 49

### 5.3.2.3 Uniformidad de Unidad de Dosis

A continuación se presenta el cálculo del Valor de Aceptación (AV) para la muestra MIBFU-3, así como un resumen de los resultados del Valor de aceptación de las muestras de Ibuprofeno 600 mg.

- **Ejemplo de cálculo del Valor de Aceptación AV, muestra MIBFU-3.**

$$A = 92.32\% \quad X_i = \frac{W_i * A}{W_{10}}$$

Tabla N° 29: Total de pesos individuales de las tabletas de la muestra MIFBU-3.

N°	Peso Individual (Wi)
1	1.0342 g
2	1.0416 g
3	1.0449 g
4	1.0372 g
5	1.0400 g
6	1.0408 g
7	1.0400 g
8	1.0262 g
9	1.0535 g
10	1.0445 g
$\overline{W}_{10}$	1.0403 g

$$1. X_i = \frac{1.0342\text{g} * 92.32\%}{1.0403\text{g}} = 91.77\% \quad 2. X_i = \frac{1.0416\text{g} * 92.32\%}{1.0403\text{g}} = 92.43\%$$

$$3. X_i = \frac{1.0449\text{g} * 92.32\%}{1.0403\text{g}} = 92.72\% \quad 4. X_i = \frac{1.0372\text{g} * 92.32\%}{1.0403\text{g}} = 92.04\%$$

$$5. X_i = \frac{1.0400\text{g} * 92.32\%}{1.0403\text{g}} = 92.29\% \quad 6. X_i = \frac{1.0408\text{g} * 92.32\%}{1.0403\text{g}} = 92.36\%$$

$$7. X_i = \frac{1.0400g * 92.32\%}{1.0403g} = 92.29\% \quad 8. X_i = \frac{1.0262g * 92.32\%}{1.0403g} = 91.06\%$$

$$9. X_i = \frac{1.0535g * 92.32\%}{1.0403g} = 93.49\% \quad 10. X_i = \frac{1.0445g * 92.32\%}{1.0403g} = 92.69\%$$

Tabla N° 30: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra MIBFU-3

N°	X <sub>i</sub>	(X <sub>i</sub> - $\bar{X}$ )	(X <sub>i</sub> - $\bar{X}$ ) <sup>2</sup>
1	91.77%	-0.54	0.2916
2	92.43%	0.12	0.0144
3	92.72%	0.41	0.1681
4	92.04%	-0.27	0.0729
5	92.29%	-0.02	0.0004
6	92.36%	0.05	0.0025
7	92.29%	-0.02	0.0004
8	91.06%	-1.25	1.5625
9	93.49%	1.18	1.3924
10	92.69%	0.38	0.1444
-----	$\bar{X} = 92.31\%$	-----	$\sum = 3.6496$

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n-1}} \quad S = \sqrt{\frac{(3.6496)^2}{9}}$$

$$S = 0.6368$$

Cuando  $\bar{X} < 98.5\%$ , M = 98.5% (sub - caso 2), por lo tanto:

$$AV = 98.5\% - \bar{X} + kS \quad \text{Donde } k = 2.4, \text{ si } n = 10$$

Tenemos así:

$$AV = |98.5\% - 92.31\%| + (2.4)(0.6368)$$

$$AV = 7.71\%$$

### Muestra MIBFA-4

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en la cuantificación para la muestra MIBF-4 fue de 79.2%, por lo tanto  $A = 79.2\%$ .

Tabla N° 31: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra MIBFA-4

N°	$W_i$	$X_i$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	S
1	0.7997g	78.83%	-0.36	0.1296	0.4479
2	0.7985g	78.71%	-0.48	0.2304	
3	0.8100g	79.85%	0.66	0.4356	
4	0.8077g	79.62%	0.43	0.1849	
5	0.8080g	79.65%	0.46	0.2116	
6	0.8074g	79.59%	0.4	0.16	
7	0.8000g	78.86%	-0.33	0.1089	
8	0.8040g	79.26%	0.07	0.0049	
9	0.7979g	78.65%	-0.54	0.2916	
10	0.8011g	78.97%	-0.22	0.0484	
----	$\overline{W}_{10}=0.8034g$	$\bar{X} = 79.19\%$	-----	$\Sigma = 1.806$	

Cuando  $\bar{X} < 98.5\%$ ,  $M = 98.5\%$  (sub - caso 2), por lo tanto:

$$AV = 98.5\% - \bar{X} + kS \quad \text{Donde } k = 2.4, \text{ si } n = 10$$

Tenemos así:

$$AV = |98.5\% - 79.19\%| + (2.4)(0.4479)$$

$$AV = 20.38\%$$

Según la USP 34,  $AV \geq 15\%$ , si no se cumple este criterio es necesario trabajar 20 valores más.

Tabla N° 32: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) de 30 valores para la muestra MIBFA-4

N°	W <sub>i</sub>	X <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> - $\bar{X}$	(X <sub>i</sub> - $\bar{X}$ ) <sup>2</sup>	N°	W <sub>i</sub>	X <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> - $\bar{X}$	(X <sub>i</sub> - $\bar{X}$ ) <sup>2</sup>	S
1	0.7997g	78.83%	-0.36	0.1296	16	0.8140g	79.89%	0.58	0.3364	0.4842
2	0.7985g	78.71%	-0.48	0.2304	17	0.8072g	79.23%	-0.08	0.0064	
3	0.8100g	79.85%	0.66	0.4356	18	0.8074g	79.25%	-0.06	0.0036	
4	0.8077g	79.62%	0.43	0.1849	19	0.8089g	79.39%	0.08	0.0064	
5	0.8080g	79.65%	0.46	0.2116	20	0.8003g	78.55%	-0.76	0.5776	
6	0.8074g	79.59%	0.4	0.16	21	0.8032g	78.83%	-0.48	0.2304	
7	0.8000g	78.86%	-0.33	0.1089	22	0.8090g	79.40%	0.09	0.0081	
8	0.8040g	79.26%	0.07	0.0049	23	0.8064g	79.15%	-0.16	0.0256	
9	0.7979g	78.65%	-0.54	0.2916	24	0.8007g	78.59%	-0.72	0.5184	
10	0.8011g	78.97%	-0.22	0.0484	25	0.8070g	79.21%	-0.1	0.01	
11	0.8020g	78.72%	-0.59	0.3481	26	0.8067g	79.18%	-0.13	0.0169	
12	0.8092g	79.42%	0.11	0.0121	27	0.8144g	79.93%	0.62	0.3844	
13	0.8208g	80.56%	1.25	1.5625	28	0.8127g	79.77%	0.46	0.2116	
14	0.8134g	79.83%	0.52	0.2704	29	0.8138g	79.87%	0.56	0.3136	
15	0.8107g	79.57%	0.26	0.0676	30	0.8051g	79.02%	-0.29	0.0841	
----	----	----	----	----	----	$\overline{W}_{30}=0.8069g$	$\bar{X} = 79.31\%$	----	$\Sigma = 6.8002$	

Cuando  $\bar{X} < 98.5\%$  ,  $M = 98.5\%$  (sub - caso 2), por lo tanto:

$$AV = 98.5\% - \bar{X} + kS \quad \text{Donde } k = 2.0, \text{ si } n = 30$$

Tenemos así:

$$AV = |98.5\% - 79.31\%| + (2.0)(0.4842)$$

$$AV = 20.15\%$$

### Muestra FIBFU-3

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en la cuantificación para la muestra FIBFU-3 fue de 86.52%, por lo tanto  $A = 86.52\%$ .

Tabla N° 33: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra FIBFU-3

N°	$W_i$	$X_i$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	S
1	1.0061g	85.43%	-1.08	1.1664	0.5971
2	1.0309g	87.53%	1.02	1.0404	
3	1.0187g	86.50%	-0.01	0.0001	
4	1.0238g	86.93%	0.42	0.1764	
5	1.0151g	86.19%	-0.32	0.1024	
6	1.0196g	86.58%	0.07	0.0049	
7	1.0229g	86.86%	0.35	0.1225	
8	1.0214g	86.73%	0.22	0.0484	
9	1.0102g	85.78%	-0.73	0.5329	
10	1.0202g	86.63%	0.12	0.0144	
----	$\bar{W}_{10} = 1.0189g$	$\bar{X} = 86.51\%$	-----	$\Sigma = 3.2088$	

Cuando  $\bar{X} < 98.5\%$  ,  $M = 98.5\%$  (sub - caso 2), por lo tanto:

$$AV = 98.5\% - \bar{X} + kS \quad \text{Donde } k = 2.4, \text{ si } n = 10$$

Tenemos así:

$$AV = |98.5\% - 86.51\%| + (2.4)(0.5971)$$

$$AV = 13.42\%$$

### Muestra FIBFA-4

El porcentaje sobre lo rotulado obtenido en la cuantificación para la muestra FIBFU-3 fue de 86.52%, por lo tanto A = 86.52%.

Tabla N° 34: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) para la muestra FIBFA-4

N°	$W_i$	$X_i$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	S
1	0.8086g	83.53%	0.55	0.3025	0.8626
2	0.7896g	81.57%	-1.41	1.9881	
3	0.8112g	83.80%	0.82	0.6724	
4	0.7988g	82.52%	-0.46	0.2116	
5	0.8026g	82.91%	-0.07	0.0049	
6	0.8006g	82.71%	-0.27	0.0729	
7	0.8203g	84.74%	1.76	3.0976	
8	0.7990g	82.54%	-0.44	0.1936	
9	0.7995g	82.59%	-0.39	0.1521	
10	0.8030g	82.95%	-0.03	0.0009	
----	$\bar{W}_{10} = 0.8033g$	$\bar{X} = 82.98\%$	-----	$\Sigma = 6.6966$	

Cuando  $\bar{X} < 98.5\%$ ,  $M = 98.5\%$  (sub - caso 2), por lo tanto:

$$AV = 98.5\% - \bar{X} + kS \quad \text{Donde } k = 2.4, \text{ si } n = 10$$

Tenemos así:

$$AV = |98.5\% - 82.98\%| + (2.4)(0.8626)$$

$$AV = 17.59\%$$

Según la USP 34,  $AV \geq 15\%$ , si no se cumple este criterio es necesario trabajar 20 valores más.

Tabla N° 35: Datos necesarios para calcular la desviación estándar (S) de 30 valores para la muestra FIBFA-4

N°	$W_i$	$X_i$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	N°	$W_i$	$X_i$	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	S
1	0.8086g	83.53%	0.55	0.3025	16	0.8117g	83.98%	1.04	1.0816	1.3560
2	0.7896g	81.57%	-1.41	1.9881	17	0.8020g	82.97%	0.03	0.0009	
3	0.8112g	83.80%	0.82	0.6724	18	0.8028g	83.06%	0.12	0.0144	
4	0.7988g	82.52%	-0.46	0.2116	19	0.7991g	82.68%	-0.26	0.0676	
5	0.8026g	82.91%	-0.07	0.0049	20	0.7997g	82.74%	-0.2	0.04	
6	0.8006g	82.71%	-0.27	0.0729	21	0.7977g	82.53%	-0.41	0.1681	
7	0.8203g	84.74%	1.76	3.0976	22	0.8108g	83.89%	0.95	0.9025	
8	0.7990g	82.54%	-0.44	0.1936	23	0.7962g	82.38%	-0.56	0.3136	
9	0.7995g	82.59%	-0.39	0.1521	24	0.8156g	84.38%	1.44	2.0736	
10	0.8030g	82.95%	-0.03	0.0009	25	0.7462g	77.20%	-5.74	32.94	
11	0.7859g	81.31%	-1.63	2.6569	26	0.7999g	82.76%	-0.18	0.0324	
12	0.8110g	83.91%	0.97	0.9409	27	0.8073g	83.53%	0.59	0.3481	
13	0.8200g	84.84%	1.9	3.61	28	0.8008g	82.85%	-0.09	0.0081	
14	0.8050g	83.29%	0.35	0.1225	29	0.8077g	83.57%	0.63	0.3969	
15	0.8007g	82.84%	-0.1	0.01	30	0.8108g	83.89%	0.95	0.9025	
----	----	----	----	----	----	$\bar{W}_{30}=0.8021g$	$\bar{X}=82.94\%$	----	$\Sigma=53.3272$	

Cuando  $\bar{X} < 98.5\%$  ,  $M = 98.5\%$  (sub - caso 2), por lo tanto:

$$AV = 98.5\% - \bar{X} + kS \quad \text{Donde } k = 2.0, \text{ si } n = 30$$

Tenemos así:

$$AV = |98.5\% - 82.94\%| + (2.0)(1.3560)$$

$$AV = 18.27\%$$

### 5.3.2.4 Cuantificación de principio Activo

A continuación se muestra un ejemplo del cálculo realizado para encontrar la cantidad de principio activo en las muestras de Ibuprofeno Tabletas 600mg,

El ejemplo es el cálculo realizado en la muestra MIBFU-3.

$$Abs_{STD} = 0.671 \quad Abs_{Mx1} = 0.462 \quad [STD] = 13.52\mu\text{g/mL}$$

$$P_{Mx1} = 0.0435 \text{ g} \quad FD_{Mx} = 2,500 \text{ mL}$$

$$\text{Cantidad de principio activo} = \frac{Amx (Cst)}{Ast} \times FD$$

$$\text{mg PA} = \frac{0.462(13.52 \mu\text{g/mL})}{0.671} \times 2,500 \frac{1\text{mg}}{1000\mu\text{g}} = 23.27 \text{ mg} \text{ ó } 0.02327 \text{ g}$$

$$0.02327 \text{ g de Ibuprofeno} \quad \text{-----} \quad 0.0435 \text{ g de Muestra}$$

$$X \quad \text{-----} \quad 1.0355 \text{ g de Muestra}$$

$$X = 0.55393 \text{ g} \text{ ó } 553.93 \text{ mg de Ibuprofeno}$$

$$\text{Porcentaje sobre lo Rotulado} = \frac{\text{Cantidad de principio activo en muestra}}{\text{Cantidad de principio activo rotulado}} * 100$$

$$\text{Porcentaje sobre lo Rotulado} = \frac{553.93\text{mg de Ibuprofeno}}{600\text{mg}} * 100 = \mathbf{92.32 \%}$$

Ver los resultados de todas las muestras en la Tabla N° 51

### 5.3.2.5 Friabilidad

A continuación se realiza un ejemplo del cálculo de pérdida de peso por Friabilidad para la muestra MIBFU-3, así como los resultados de esta prueba para las demás muestras de Ibuprofeno 600 mg.

#### Muestra MIBFU-3

- **Ejemplo de cálculo para la pérdida de peso por Friabilidad para la muestra MIBFU-3.**

Peso inicial = 10.4029g

Peso final = 10.4004g

Diferencia de peso = (Peso inicial – Peso final)

Diferencia de peso = (10.4029g – 10.4004g) = 0.0025g

$$\% \text{Pérdida} = \frac{0.0025\text{g}}{10.4029\text{g}} * 100\% = 0.024032\%$$

Tabla N° 36: Resumen de los resultados de la pérdida por Friabilidad para todas las muestras de Acetaminofén tabletas.

Muestra	Peso Inicial	Peso Final	Pérdida de Peso	%
MIBFU-3	10.4029g	10.4004g	0.0025g	0.024032
MIBFA-4	8.0378g	8.0370g	0.0008g	0.009953
FIBFU-3	10.1888g	10.1886g	0.0002g	0.001962
FIBFA-4	8.0341g	8.0282g	0.0059g	0.073437

### 5.3.2.6 Apariencia <sup>(1)</sup>

En la tabla N° 37 se presentan los resultados obtenidos en la prueba de Apariencia para las tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Tabla N° 37: Resultados de Apariencia para Ibuprofeno tabletas.

<b>Muestra</b>	<b>Parámetro</b>	<b>N° Tabletas</b>	<b>Apariencia</b>
MIBFU-3	Brillantez	20	Brillantez uniforme en toda la superficie
	Homogeneidad	19	No se observan irregularidades en los bordes, ni grietas o hendiduras.
MIBFA-4	Brillantez	20	No poseen.
	Homogeneidad	18	No se observan irregularidades en los bordes, ni grietas o hendiduras.
FIBFU-3	Brillantez	20	Brillantez uniforme en toda la superficie.
	Homogeneidad	20	No se observan irregularidades en los bordes, ni grietas o hendiduras.
FIBFA-4	Brillantez	20	No poseen.
	Homogeneidad	4	Leves irregularidades en los bordes.
		16	No se observan irregularidades en los bordes, ni grietas o hendiduras.

### 5.3.2.7 Color <sup>(1)</sup>

En la tabla N° 38 se presentan los resultados obtenidos en la prueba de Color para las tabletas de Ibuprofeno 600mg.

Tabla N° 38: Resultados de Color para muestras de Ibuprofeno tabletas.

<b>Muestra</b>	<b>N° Tabletas</b>	<b>Color</b>
MIBFU-3	20	Beige homogéneamente distribuido.
MIBFA-4	20	Blanco homogéneamente distribuido.
FIBFU-3	20	Blanco homogéneamente distribuido.
FIBFA-4	2	Blanco con un punto color negro.
	18	Blanco homogéneamente distribuido.

### 5.3.2.8 Forma <sup>(1)</sup>

En la tabla N° 39 se presentan los resultados obtenidos en la prueba de Forma para las tabletas de Ibuprofeno 600 mg.

Tabla N° 39: Resultados de Forma para muestras de Ibuprofeno tabletas.

<b>Muestra</b>	<b>N° Tabletas</b>	<b>Forma</b>
MIBFU-3	20	Cilíndrica con base curva plana
MIBFA-4	20	Cilíndrica con base curva plana
FIBFU-3	20	Cilíndrica con base curva plana
FIBFA-4	20	Cilíndrica con base curva plana

### 5.3.2.9 Dimensiones (Espesor y Diámetro)

A continuación se ilustra un ejemplo del cálculo realizado a la muestra MIBFU-3 de Ibuprofeno 600 mg necesarios en esta prueba. Así también se resumen los resultados de la prueba para las demás muestras.

#### - Ejemplo de cálculo para Dimensiones en la muestra MIBFU-3.

Tabla N° 40: Resultados de Espesor y Diámetro para muestra MIBFU-3 de Ibuprofeno tabletas.

<b>N°</b>	<b>Espesor (mm)</b>	<b>Diámetro (mm)</b>
1	6.8	9.1
2	6.9	9.2
3	6.9	9.2
4	6.8	9.1
5	6.9	9.2
6	6.8	9.2
7	6.7	9.1
8	6.8	9.2
9	6.2	9.2
10	6.9	9.1
11	6.8	9.2
12	6.8	9.2
13	6.9	9.2
14	6.8	9.2
15	6.8	9.2
16	6.9	9.2
17	6.9	9.1
18	6.9	9.2

Tabla N° 40: Continuación

N°	Espesor (mm)	Diámetro (mm)
19	6.9	9.2
20	6.6	9.1
$\Sigma$	136	183.4
<b>Promedio</b>	<b>6.8</b>	<b>9.17</b>

**Espesor:** Para definir los límites que la bibliografía establece, es necesario sumar más o menos el 10% del Espesor promedio ( $\bar{E}$ ), a su promedio.

$$\begin{array}{rcl} \bar{E} \text{ Promedio} & \text{-----} & 100\% & & 6.8\text{mm} & \text{-----} & 100\% \\ & & & & X & \text{-----} & 10\% \end{array}$$

$$X = 0.68\text{mm}$$

$$\bar{E} \text{ Promedio} \begin{cases} \text{Promedio} + X = \text{LS} \\ \text{Promedio} - X = \text{LI} \end{cases} \quad \bar{E} \text{ Promedio} \begin{cases} 6.8\text{mm} + 0.68\text{mm} = 7.48\text{mm} \\ 6.8\text{mm} - 0.68\text{mm} = 6.12\text{mm} \end{cases}$$

Los límites en que debe estar cada medida individual de espesor son: 6.12 mm – 7.48 mm.

**Diámetro:** Para definir los límites que la bibliografía establece, es necesario sumarle más o menos el 2% del Diámetro promedio (D), a su promedio.

$$\begin{array}{rcl} \bar{D} \text{ Diámetro} & \text{-----} & 100\% & & 9.17\text{mm} & \text{-----} & 100\% \\ & & & & X & \text{-----} & 2.0\% \end{array}$$

$$X = 0.1834\text{mm} \approx 0.18\text{mm}$$

$$\bar{D} \text{ Diámetro} \begin{cases} \text{Promedio} + X = \text{LS} \\ \text{Promedio} - X = \text{LI} \end{cases} \quad \bar{D} \text{ Promedio} \begin{cases} 9.17\text{mm} + 0.18\text{mm} = 9.35\text{mm} \\ 9.17\text{mm} - 0.18\text{mm} = 8.99\text{mm} \end{cases}$$

Los límites en que debe estar cada medida individual de de diámetro son: 8.99 mm – 9.35 mm.

Tabla N°41: Resultados de Espesor y Diámetro para muestra MIBFA-4 de Ibuprofeno tabletas.

N°	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Rangos de Aceptación Calculados
1	5.6	9.0	Espesor: 5.05 mm----6.18 mm  Diámetro: 8.89 mm---9.25 mm
2	5.7	9.0	
3	5.6	9.1	
4	5.6	9.1	
5	5.5	9.1	
6	5.6	9.1	
7	5.7	9.0	
8	5.7	9.1	
9	5.6	9.0	
10	5.6	9.1	
11	5.6	9.1	
12	5.6	9.1	
13	5.6	9.0	
14	5.6	9.1	
15	5.8	9.1	
16	5.7	9.1	
17	5.6	9.1	
18	5.6	9.1	
19	5.6	9.1	
20	5.6	9.1	
$\Sigma$	112.5	181.5	
$\bar{P}$	5.62	9.07	

Tabla N°42: Resultados de Espesor y Diámetro para muestra FIBFU-3 de Ibuprofeno tabletas.

N°	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Rangos de Aceptación Calculados
1	6.8	9.1	Espesor: 6.03 mm----7.37mm  Diámetro: 8.90 mm---9.27 mm
2	6.6	9.1	
3	6.7	9.1	
4	6.7	9.1	
5	6.8	9.1	
6	6.7	9.1	
7	6.8	9.1	
8	6.8	9.1	
9	6.7	9.1	
10	6.7	9.1	
11	6.7	9.1	
12	6.8	9.1	
13	6.7	9.1	
14	6.7	9.1	
15	6.8	9.0	
16	6.7	9.1	
17	6.7	9.1	
18	6.8	9.1	
19	6.7	9.1	
20	6.7	9.1	
$\Sigma$	134.6	181.9	
$\bar{P}$	6.7	9.09	

Tabla N°43: Resultados de Espesor y Diámetro para muestra FIBFA-4 de Ibuprofeno tabletas.

N°	Espesor (mm)	Diámetro (mm)	Rangos de Aceptación Calculados
1	5.6	9.1	Espesor: 5.11mm----6.24mm  Diámetro: 8.90mm---9.27mm
2	5.7	9.1	
3	5.7	9.1	
4	5.7	9.1	
5	5.7	9.1	
6	5.6	9.1	
7	5.7	9.1	
8	5.7	9.1	
9	5.8	9.1	
10	5.6	9.1	
11	5.6	9.1	
12	5.6	9.1	
13	5.8	9.1	
14	5.6	9.1	
15	5.6	9.0	
16	5.6	9.1	
17	5.7	9.1	
18	5.8	9.1	
19	5.7	9.1	
20	5.8	9.1	
$\Sigma$	<b>113.6</b>	<b>181.9</b>	
$\bar{P}$	<b>5.68</b>	<b>9.09</b>	

### 5.3.2.10 Dureza

En la tabla N° 44 se presentan los resultados obtenidos en la medición de dureza para las diferentes muestras Ibuprofeno 600mg.

Tabla N° 44: Resumen de los resultados de la prueba Dureza para las muestras de Ibuprofeno tabletas.

N°	MIBFU-3 (KgF)	MIBFA-4 (KgF)	FIBFU-3 (KgF)	FIBFA-4 (KgF)
1	13.0	11.0	12.0	8.5
2	13.5	12.5	13.0	7.0
3	14.0	11.5	13.0	10.0

Tabla N° 44: Continuación

<b>N°</b>	<b>MIBFU-3 (KgF)</b>	<b>MIBFA-4 (KgF)</b>	<b>FIBFU-3 (KgF)</b>	<b>FIBFA-4 (KgF)</b>
<b>4</b>	13.5	10.0	13.0	10.0
<b>5</b>	13.5	10.0	11.5	8.0
<b>6</b>	13.5	10.5	13.0	8.0
<b>7</b>	13.5	11.0	12.0	6.0
<b>8</b>	13.5	10.0	13.0	10.0
<b>9</b>	14.0	12.5	13.0	8.5
<b>10</b>	14.0	10.0	12.5	11.5
<b>11</b>	13.0	11.5	13.5	10.0
<b>12</b>	14.0	11.5	13.0	10.5
<b>13</b>	12.5	11.0	13.5	7.0
<b>14</b>	13.5	11.5	13.0	11.5
<b>15</b>	14.0	12.5	13.0	9.0
<b>16</b>	13.5	12.5	13.5	11.0
<b>17</b>	13.5	11.5	13.0	6.5
<b>18</b>	14.0	11.0	13.0	6.0
<b>19</b>	13.5	11.0	11.5	6.5
<b>20</b>	14.0	10.0	13.0	10.0
<b>Promedio</b>	<b>13.575</b>	<b>11.15</b>	<b>12.80</b>	<b>8.775</b>

**CAPITULO VI**  
**DISCUSION DE RESULTADOS**

## 6.1 TABLETAS DE ACETAMINOFEN 500 mg

### 6.1.1 Identificación de principio activo

Para la Identificación del principio activo se preparó un estándar de referencia disuelto en un medio adaptado de la prueba de disolución que aparece en la monografía farmacopea de Acetaminofén tabletas. De igual manera se prepararon las muestras disolviéndolas en el mismo medio. Al final se compararon los espectros (Ver Anexo N° 9) muestras y estándar.

En los espectros de las muestras MACMK-1, MACSA-2, FACMK-1, y FACSA-2, (Anexo N° 9, Figuras N° 12, 13, 14 y 15 respectivamente) se observa la coincidencia que estos presentan con el espectro del Estándar (Anexo N° 9, Figura N° 11) puesto que presentan un máximo de absorbancia a aproximadamente a 243 nm como la bibliografía lo establece. Por lo tanto se puede concluir que el principio activo presente en todas las muestras de tabletas de Acetaminofén 500 mg analizadas, es en efecto Acetaminofén, la identificación de principio activo es positiva.

### 6.1.2 Disolución

Esta prueba se realizó como lo especifica la monografía de Acetaminofén Tabletadas de la USP 34. Se analizaron las todas las muestras y en la tabla N° 45 se presentan sus resultados.

Tabla N° 45: Resumen de los porcentajes disueltos en la prueba de Disolución para todas las muestras de Acetaminofén tabletas.

N°	MACMK-1		MACSA-2	
	Abs	% Disuelto	Abs	% Disuelto
1	0.6845	100.24	0.6885	100.82
2	0.7095	103.90	0.6715	98.33
3	0.7095	103.90	0.658	96.36
4	0.7045	103.17	0.693	101.48
5	0.694	101.63	0.6865	100.53

Tabla N° 45: Continuación

N°	MACMK-1		MACSA-2	
	6	0.695	101.78	0.6795
N°	FACMK-1		FACSA-2	
	Abs	% Disuelto	Abs	% Disuelto
1	0.6790	99.43	0.6575	96.28
2	0.7075	103.61	0.6840	100.16
3	0.7240	106.02	0.7290	106.76
4	0.6875	100.68	0.7275	106.54
5	0.7090	103.83	0.7235	105.95
6	0.7150	104.70	0.7325	107.27

Todas las muestras cumplen el criterio  $S_1$  de disolución, que establece que de 6 valores ningún valor individual debe ser menor a  $Q+5\%$ , en este caso  $Q+5\% = 85\%$ . Por lo tanto se puede afirmar que dichas muestras presentarán una buena disponibilidad de su principio activo al momento de realizar su actividad terapéutica.

### 6.1.3 Uniformidad de Unidad de Dosis

Puesto que todas las muestras de Acetaminofén Tabletas 500mg, eran tabletas sin cubierta entérica y con un peso rotulado de principio activo mayor a 25 mg, el análisis de la uniformidad de unidad de dosis se trabajó por el método de Variación de Peso tal y como lo establece la USP 34. En la tabla N° 46 se muestran los resultados de la prueba para todas las muestras de Acetaminofén Tabletas 500 mg.

Tabla N° 46: Resultados de la Uniformidad de Unidad de Dosis para Acetaminofén tabletas.

Identificación de Muestra	Cantidad de Tabletas analizadas	Valor de aceptación (AV)
MACMK-1	10	8.74%

Tabla N° 46: Continuación

<b>Identificación de Muestra</b>	<b>Cantidad de Tabletas analizadas</b>	<b>Valor de aceptación (AV)</b>
MACSA-2	30	16.28%
FACMK-1	10	8.97%
FACSA-2	10	4.46%

Al observar los resultados se puede apreciar como las muestras MACMK-1, FACMK-1 y FACSA-2 cumplen con el criterio que establece la prueba, el cual es que el valor de aceptación (AV) es menor o igual a 15%, por lo tanto aprueban la uniformidad en su dosificación. Sin embargo, para el caso de la muestra MACSA-2 donde fue necesario trabajar con 30 valores debido a que su valor de aceptación para 10 valores no cumplió con  $AV \leq 15\%$ ; aún con 20 valores más, el AV no fue menor a 15%, aunque se cumplió con un segundo criterio que establece que el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de  $(1 - L2 \cdot 0.01)M$  ni mayor de  $(1 + L2 \cdot 0.01)M$ , es decir que cada valor individual se encontrara en el rango de 73.87%----123.12%(Ver en tabla N° 8), las muestras no pasan esta prueba; significando que la distribución de principio activo en el lote no es uniforme.

#### 6.1.4 Cuantificación de principio activo

Para esta prueba se utilizó el mismo estándar de la Identificación, de igual manera las muestras. Las muestras se trabajaron por duplicado siendo los resultados mostrados a continuación los promedios de cada medición.

Tabla N° 47: Resumen de los resultados de la cuantificación de principio activo para las muestras de Acetaminofén tabletas.

<b>Muestra</b>	<b>Peso Muestra (g)</b>	<b>Absorbancia Muestra</b>	<b>Principio Activo en Muestra (mg)</b>	<b>% S/R</b>
MACMK-1	0.03345	0.662	538.92	107.78

Tabla N° 47: Continuación

<b>Muestra</b>	<b>Peso Muestra (g)</b>	<b>Absorbancia Muestra</b>	<b>Principio Activo en Muestra (mg)</b>	<b>% S/R</b>
MACSA-2	0.02988	0.523	426.94	85.38
FACMK-1	0.03370	0.662	538.67	107.73
FACSA-2	0.02987	0.600	489.94	97.98

Según la monografía farmacopea para Acetaminofén Tabletas, establece que deben contener no menos de 90 por ciento y no más de 110.0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{18}O_2$ . De acuerdo a los resultados obtenidos sólo la muestra MACSA-2 no cumple la prueba, lo que significa que la cantidad de principio activo en este lote de tabletas es insuficiente para realizar la actividad terapéutica para la que fue creado dicho producto farmacéutico.

### 6.1.5 Friabilidad

Se atendió al parámetro establecido por la bibliografía (USP 34) que define que para tabletas con peso unitario mayor a 650mg se debe tomar una muestra de 10 tabletas. En la tabla N° 48 se presentan los resultados para las muestras de Acetaminofén Tabletas 500mg.

Tabla N° 48: Resultados de la prueba Friabilidad en muestras de Acetaminofén tabletas.

<b>Muestra</b>	<b>MACMK-1</b>	<b>MACSA-2</b>	<b>FACMK-1</b>	<b>FACSA-2</b>
<b>% de Pérdida</b>	0.10631	0.31227	0.33346	0.26450
<b>Criterio de Aceptación</b>	El porcentaje de pérdida no debe ser mayor al 1%			

Dado que ninguna muestra tiene un porcentaje de pérdida de peso mayor al 1%, todas las muestras de Acetaminofén Tabletas cumplen el criterio de Friabilidad, indicando que las tabletas contienen un grado de cohesión que

ayuda en su resistencia al desgaste por la manipulación y transporte de las mismas.

#### **6.1.6 Apariencia**

**Brillantez:** La brillantez encontrada en todas las muestras de Acetaminofén se encontraba únicamente en los costados de las tabletas, es decir la parte que medimos como espesor de tableta. En las caras (parte más ancha) la brillantez era nula. Concluimos que la brillantez no es una característica primordial para los fabricantes de estas tabletas. La prueba se rechaza, no obstante la brillantez es un efecto estético que para estas muestras no afecta la medición de su calidad. Ver resultados de Apariencia para tabletas de Acetaminofén 500mg en Tabla N° 20

**Homogeneidad:** Muestras MACMK-1, FACMK-1 y FACSA-2 mostraron en las 20 tabletas analizadas una homogeneidad en su superficie sin irregularidades, fisuras, grietas o hendiduras en la superficie que pudieran evidenciar algún deterioro en las tabletas. La prueba se toma como aprobada para éstas muestras. Sin embargo la muestra MACSA-2 de 20 tabletas se observó en 3 algún tipo de irregularidad en sus bordes, se puede concluir que la homogeneidad es rechazada en esta muestra. No obstante este tipo de defecto se considera como uno menor, derivados probablemente por el manejo o envasado de las tabletas, que no necesariamente disminuiría la eficiencia terapéutica de las mismas.

#### **6.1.7 Color**

Todas las muestras de Acetaminofén 500 mg presentaron un color blanco homogéneamente distribuido en toda la superficie de las tabletas analizadas, ni se observaron manchas o puntos de color, por lo tanto todas las muestras cumplen el criterio de Color. Ver los resultados obtenidos en la Tabla N° 21.

### **6.1.8 Forma**

Dado que todas las muestras de tabletas de Acetaminofén presentaron una forma circular igual entre sí, se concluye que cumplen con el criterio de Forma. Ver los resultados obtenidos en la Tabla N° 22.

### **6.1.9 Dimensiones**

Todas las muestras de Acetaminofén Tabletetas cumplen con los criterios de Dimensiones, puesto que ningún valor individual en cada una de las muestras se sale de los límites calculados de Espesor y Diámetro. Ver los resultados obtenidos en las Tablas N° 23, 24, 25 y 26.

### **6.1.10 Dureza**

Ya que todas las muestras Acetaminofén presentaron valores de resistencia al rompimiento mayor de 3 KgF, y ni una sola tableta obtuvo un valor abajo del límite, aprueban esta prueba. Este dato indica que las muestras en análisis poseen un nivel de cohesión óptimo que impide que sufran cualquier tipo de erosión y/o rompimiento por acción mecánica, sea envasado, manejo o transporte. Ver los resultados obtenidos en la Tabla N° 27.

## **6.2 TABLETAS DE IBUPROFENO 600 mg**

### **6.2.1 Identificación de principio activo**

Para la Identificación del principio activo se preparó un estándar de referencia disuelto en un medio adaptado de la prueba de disolución que aparece en la monografía farmacopeica de Ibuprofeno tabletas. De igual manera se prepararon las muestras disolviéndolas en el mismo medio. Al final se compararon los espectros (Ver Anexo N° 9) de muestras y estándar.

En los espectros de las muestras MIBFU-3, MIBFA-4, FIBFU-3, FIBFA-4 (Anexo N° 9, Figuras N° 18, 19,20 y 21 respectivamente) se observa la coincidencia

que estos presentan con el espectro del Estándar (Anexo N° 9, Figura N° 17) puesto que presentan un máximo de absorbancia a 221 nm como la bibliografía lo establece. Por lo tanto se puede concluir que el principio activo presente en todas las muestras de tabletas de Ibuprofeno 600 mg analizadas, es en efecto Ibuprofeno, la identificación de principio activo es positiva.

### 6.2.2 Disolución

Esta prueba se realizó como lo especifica la monografía de Ibuprofeno tabletas de la USP 34. Se analizaron todas las muestras de Ibuprofeno y a continuación se presentan todos sus resultados.

Tabla N° 49: Resumen de los porcentajes disueltos en la prueba de Disolución para todas las muestras de Ibuprofeno tabletas.

N°	MIBFU-3		MIBFA-4		FIBFU-3		FIBFA-4	
	Abs	% Disuelto	Abs	% Disuelto	Abs	% Disuelto	Abs	% Disuelto
1	0.5955	89.99	0.4435	67.02	0.5680	85.83	0.5330	80.54
2	0.5925	89.54	0.5695	86.06	0.5695	86.06	0.5615	84.85
3	0.5835	88.17	0.4945	74.73	0.6000	90.67	0.5735	86.66
4	0.5825	88.02	0.5500	83.11	0.5770	87.19	0.5835	88.18
5	0.5915	89.38	0.5485	82.88	0.5795	87.57	0.5785	87.42
6	0.5695	86.06	0.5595	84.55	0.5915	89.38	0.5930	89.61
7	-	-	0.5780	87.34	-	-	0.5485	82.88
8	-	-	0.5915	89.38	-	-	0.5915	89.38
9	-	-	0.5755	86.96	-	-	0.5895	89.08
10	-	-	0.5955	89.99	-	-	0.586	88.55
11	-	-	0.5615	84.85	-	-	0.5980	90.36
12	-	-	0.5655	85.46	-	-	0.5885	88.93
$\bar{P}$	-	-	-	<b>83.53</b>	-	-	-	<b>87.20</b>

Al analizar los resultados podemos apreciar que solamente las muestras MIBFU-3 y FIBFU-3 cumplen el criterio  $S_1$  de disolución, que establece que de 6 valores ningún valor individual debe ser menor a  $Q+5\%$ , en este caso mayor a 85%. Para las muestras MIBFA-4 y FIBFA-4, fue necesario realizar una

segunda disolución puesto que no aprobaron el criterio  $S_1$ . Para 12 valores, cumplieron el criterio  $S_2$  de disolución que establece que el promedio de 12 unidades es igual o mayor que  $Q$  (80%), y que ninguna unidad es menor a  $Q-15\%$  (65%). En definitiva todas las marcas cumplen la prueba de disolución, no obstante con criterios diferentes.

### 6.2.3 Uniformidad de Unidad de Dosis

Puesto que todas las muestras de Ibuprofeno tabletas 600 mg, eran tabletas sin cubierta entérica y con un peso rotulado de principio activo mayor a 25 mg, la uniformidad de unidad de dosis se trabajó por el método de Variación de Peso tal y como lo establece la USP 34. A continuación los resultados de la prueba para muestras de Ibuprofeno tabletas 600 mg.

Tabla N° 50: Resultados de la Uniformidad de Unidad de Dosis para Ibuprofeno tabletas.

Identificación de Muestra	Cantidad de Tabletas analizadas	Valor de aceptación
MIBFU-3	10	7.71%
MIBFA-4	30	20.15%
FIBFU-3	10	13.42%
FIBFA-4	30	18.27%

Al observar los resultados se puede apreciar como las muestras MIBFU-3 y FIBFU-3 cumplen con el criterio que establece la prueba, el cual es que el valor de aceptación (AV) es menor o igual a 15%, por lo tanto aprueban la uniformidad en su dosificación. Sin embargo, para el caso de las muestras MIBFA-4 y FIBFA-4 donde fue necesario trabajar con 30 valores debido a que su valor de aceptación para 10 valores no cumplió con  $AV \leq 15\%$ , aún con 20 valores más, el AV para ambas no fue menor a 15%, y aunque cumplan con un segundo criterio que establece que el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de  $(1 - L_2 \cdot 0.01)M$  ni mayor de  $(1 + L_2 \cdot 0.01)M$ , es decir que cada valor individual se encontrara en el rango de 73.87%----123.12%(Ver

tablas N° 32 y 35 respectivamente), las muestras no pasan esta prueba; concluyendo que la distribución de principio activo no es uniforme en este lote de tabletas.

#### 6.2.4 Cuantificación de principio activo

Para esta prueba se utilizó el mismo estándar de la Identificación, de igual manera las muestras. Las muestras se trabajaron por duplicado siendo los resultados mostrados a continuación los promedios de cada medición.

Tabla N° 51: Resumen de los resultados de la cuantificación de principio activo para las muestras de Ibuprofeno tabletas.

Muestra	Peso Muestra (g)	Absorbancia Muestra	Principio Activo en Muestra (mg)	% S/R
MIBFU-3	0.0435 g	0.462	553.94 mg	92.32
MIBFA-4	0.0343 g	0.401	475.25 mg	79.2
FIBFU-3	0.0433 g	0.438	519.61 mg	86.52
FIBFA-4	0.0332 g	0.407	497.98 mg	82.99

Según la monografía farmacopeica para Ibuprofeno tabletas, establece que deben contener no menos de 90 por ciento y no más de 110.0 por ciento de la cantidad declarada de  $C_{13}H_{18}O_2$ . De acuerdo a los resultados obtenidos sólo la muestra MIBFU-3 cumple la prueba. Las muestras restantes, al poseer una cantidad de principio activo inferior al límite establecido, serán ineficaces para realizar su actividad terapéutica.

#### 6.2.5 Friabilidad

Se atendió al parámetro establecido por la bibliografía (USP 34) que define que para tabletas con peso unitario mayor a 650 mg se debe tomar una muestra de

10 tabletas. A continuación se presentan los resultados para las muestras de Ibuprofeno tabletas 600mg.

Tabla N° 52: Resultados de la prueba Friabilidad en muestras de Ibuprofeno tabletas.

Muestra	MIBFU-3	MIBFA-4	FIBFU-3	FIBFA-4
% de Pérdida	0.024032%	0.009953%	0.001962%	0.073437%
<b>Criterio de Aceptación</b>	El porcentaje de pérdida no debe ser mayor al 1%			

Dado que ninguna muestra tiene un porcentaje de pérdida de peso mayor al 1%, todas las muestras de Ibuprofeno Tabletas cumplen el criterio de Friabilidad, indicando que las tabletas contienen un grado de cohesión que ayuda en su resistencia al desgaste por la manipulación y transporte de las mismas.

### 6.2.6 Apariencia

**Brillantez:** Las muestras MIBFU-3 y FIBFU-3 presentaban una brillantez uniforme en toda su superficie, y a diferencia las muestras MIBFA-4 y FIBFA-4 no poseen pues son opacas, es evidente que para el fabricante de las muestras MIBFU-3 y FIBFU-3 la brillantez era un objetivo en su producto final. Por tanto para las muestras anteriormente mencionadas (MIBFU-3 y FIBFU-3) la brillantez es aceptada. En las muestras MIBFA-4 y FIBFA-4 la prueba se rechaza. Ver resultados de Apariencia para Ibuprofeno Tabletas en Tabla N° 37.

**Homogeneidad:** Según los resultados obtenidos, únicamente la muestra FIBFU-3 presentó una total homogeneidad en sus tabletas. La muestra MIBFU-3 por su parte presento una tableta de 20 con irregularidades en sus bordes; la MIBFA-4, 2 tabletas con sus bordes irregulares; y la FIBFA-4, 4 tabletas con leves irregularidades en sus bordes. No obstante como se mencionaba anteriormente para las tabletas de acetaminofén, este tipo de defecto se

considera como uno menor, derivados probablemente por el manejo o envasado de las tabletas, que no necesariamente disminuiría la eficiencia terapéutica de las mismas.

#### **6.2.7 Color**

Muestras MIBFU-3, MIBFA-4 y FIBFU-3 presentaron homogeneidad en la distribución del color en toda su superficie, aunque de las tres, la primera mostró un color beige que difería de las demás muestras, aunque estaba uniformemente distribuido. No obstante, para la muestra FIBFA-4 que sí presentaba un color blanco igual a las demás muestras excepto la MIBFU-3, se pudo observar en ella dos tabletas con unos puntos de color café-negro. Por tal razón consideramos que la muestra FIBFA-4 no cumple la prueba de color. Ver los resultados obtenidos en la Tabla N° 38.

#### **6.2.8 Forma**

Dado que todas las muestras de tabletas de Ibuprofeno presentaron una forma cilíndrica con base curva plana similar entre sí, se puede concluir que cumplen con el criterio de Forma. Ver los resultados obtenidos en la Tablas N° 39.

#### **6.2.9 Dimensiones (Espesor y Diámetro)**

Todas las muestras de Ibuprofeno Tabletas cumplen con los criterios de Dimensiones, puesto que ningún valor individual en las 4 muestras se sale de los límites calculados de Espesor y Diámetro. Ver los resultados obtenidos en las Tablas N° 40, 41, 42 y 43.

#### **6.2.10 Dureza**

Ya que todas las muestras de Ibuprofeno presentaron valores de resistencia al rompimiento mayor de 3 KgF, y ni una sola tableta obtuvo un valor abajo del límite, aprueban esta prueba. Este dato indica que las muestras en análisis

poseen un nivel de cohesión óptimo que impide que sufran cualquier tipo de erosión y/o rompimiento por acción mecánica, sea envasado, manejo o transporte. Ver los resultados obtenidos en las Tabla N° 44.

Tabla N° 53: Resumen de Resultados del Análisis de Control de Calidad Fisicoquímico para las muestras de Acetaminofén tabletas 500 mg e Ibuprofeno 600mg.

Muestras Parámetros	MERCADO				FARMACIA			
	MACMK-1	MACSA-2	MIBFU-3	MIBFA-4	FACMK-1	FACSA-2	FIBFU-3	FIBFA-4
<b>Identificación</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
<b>Disolución</b>	Cumple S <sub>1</sub>	Cumple S <sub>1</sub>	Cumple S <sub>1</sub>	Cumple S <sub>2</sub>	Cumple S <sub>1</sub>	Cumple S <sub>1</sub>	Cumple S <sub>1</sub>	Cumple S <sub>2</sub>
<b>Uniformidad de Unidad de Dosis</b>	AV 8.74%	AV <sub>30</sub> = 16.28%	AV = 7.71%	AV <sub>30</sub> = 20.15%	AV = 8.97%	AV = 4.46%	AV = 13.42%	AV <sub>30</sub> = 18.27%
<b>Valoración</b>	107.78%	85.38%	92.32%	79.20%	107.73%	97.98%	86.52%	82.99%
<b>Friabilidad</b>	0.10631%	0.31227%	0.024032%	0.009973%	0.33346%	0.26450%	0.001962%	0.073437%
<b>Apariencia</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	No Conforme
<b>Color</b>	Conforme	No Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
<b>Forma</b>	Conforme	No Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
<b>Dimensiones</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
<b>Dureza</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

### **6.3 VERIFICACIÓN DE LA RELACIÓN EXISTENTE ENTRE LA CALIDAD DE LOS ANALGÉSICOS ANALIZADOS Y LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO A LA QUE SON EXPUESTOS.**

#### **6.3.1 Análisis estadístico mediante el Diseño Aleatorizado por Bloques completos de los Resultados de Acetaminofén tabletas 500 mg.**

A continuación se presentan los cálculos del diseño aleatorizado por bloques completos realizados a las muestras de Acetaminofén Tabletetas 500 mg para determinar la relación o no relación de las condiciones de almacenamiento en la calidad presentada por las muestras, y la correspondiente interpretación de los resultados del análisis para cada prueba.

Para realizar este análisis es necesario recopilar todos los resultados obtenidos en una tabla y distribuirlos en bloques y tratamientos, donde los tratamientos serán los lugares de procedencia de las muestras, y los bloques (el factor indeseable a controlar) las diferentes marcas que componen las muestras. Con este planteamiento el objetivo será analizar el factor de interés, llámese calidad, en los diferentes tratamientos (lugares) indistintamente de la diferencia entre las marcas (bloques) de cada muestra.

Seguidamente es necesario definir una Hipótesis Nula que deberá ser aceptada o rechazada. Generalmente en este método se establece que, la Hipótesis nula afirma que el efecto del tratamiento “*i*” es el mismo sin importar en qué bloque se pruebe; probar esta hipótesis será equivalente a probar la hipótesis de que las medias de los tratamientos son iguales. En términos prácticos y para el caso que nos concierne, aceptar la Hipótesis Nula significaría que los resultados obtenidos en los diferentes lugares de procedencia de las muestras son iguales, lo que vendría a descartar el efecto de la diferencia en las condiciones de almacenamiento sobre la calidad de las muestras. Ahora bien, para aceptar la hipótesis nula es necesario realizar un análisis de varianza, donde el

procedimiento divide la suma total de cuadrados en tres componentes, la media del cuadrado de los tratamientos, media del cuadrado de los bloques y la media del cuadrado del error. Se calcula  $F_0$  como cociente de la media de los tratamientos entre la media del cuadrado del error; teniendo  $F$  una distribución  $a-1$  y  $(a-1)(b-1)$  grados de libertad. La hipótesis nula debe ser rechazada con un nivel de significancia así:  $f_0 > f_{\alpha, a-1, (a-1)(b-1)}$

### 6.3.1.1 DABC para Disolución de Acetaminofén tabletas 500 mg.

Nota: Para trabajar los datos de la disolución, fue necesario promediar los 6 valores que cada disolución realizada.

Tabla N° 54: DABC para los resultados de la prueba de disolución de Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i.}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i.}$
	Marca 1	Marca 2		
Farmacia	103.04%	103.83%	206.87	103.43
Mercado	102.44%	99.5%	201.94	100.97
<b>Totales por bloque (<math>y_{.j}</math>)</b>	205.48	203.33	408.81 ( $y_{..}$ )	
<b>Promedios por bloque (<math>\bar{y}_{.j}</math>)</b>	102.74	101.66		102.2 ( $\bar{y}_{..}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y_{..}^2}{ab}$$

$$SS_T = 103.04^2 + 103.83^2 + 102.44^2 + 99.5^2 - \frac{408.81^2}{4} = 10.7101$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_i^2 - \frac{y^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{206.87^2 + 201.94^2}{2} - \frac{408.81^2}{4} = 6.0762$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_j^2 - \frac{y^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{205.48^2 + 203.33^2}{2} - \frac{408.81^2}{4} = 1.1556$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 10.7101 - 6.0762 - 1.1556 = 3.4783$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 55: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Disolución de Acetaminofén tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	6.0762	1	6.0762	1.7468
Marcas (Bloques)	1.1556	1	1.1556	
Error	3.4783	1	3.4783	
Total	10.7101	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 1.7468$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Esto significa que para la Disolución no existe diferencia entre los resultados de las muestras de mercado y de farmacia. Dicho de otra manera, la calidad de las

muestras es similar independientemente del lugar de procedencia. En este caso se concluye que no existe una correlación entre las condiciones de almacenamiento con la calidad fisicoquímica de las muestras.

### 6.3.1.2 DABC para Uniformidad de Unidad de Dosis en Acetaminofén tabletas 500 mg.

Tabla N° 56: DABC para los resultados de Uniformidad de Unidad de Dosis en Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i.}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i.}$
	Marca 1	Marca 2		
Farmacia	8.97%	4.4614%	13.4314	6.7157
Mercado	8.7422%	16.28%	25.0222	12.5111
<b>Totales por bloque (<math>y_{.j}</math>)</b>	17.7122	20.7414	38.4536 ( $y_{..}$ )	
<b>Promedios por bloque (<math>\bar{y}_{.j}</math>)</b>	8.8561	10.3707		9.6134 ( $\bar{y}_{..}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_T = 8.97^2 + 4.4614^2 + 8.7422^2 + 16.28^2 - \frac{38.4536^2}{4} = 72.1596$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_i^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{13.4314^2 + 25.0222^2}{2} - \frac{38.4536^2}{4} = 33.5866$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{.j}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{17.7122^2 + 20.7414^2}{2} - \frac{38.4536^2}{4} = 2.294$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 72.1596 - 33.5866 - 2.294 = 36.279$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 57: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Uniformidad de Unidad de Dosis en Acetaminofén tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	33.5866	1	33.5866	0.9257
Marcas (Bloques)	2.294	1	2.294	
Error	36.279	1	36.279	
Total	72.1596	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.9257$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ , significando que para la Uniformidad de Unidad de Dosis no hay diferencia entre los resultados de las muestras de mercado y de farmacia. La diferencia de calidad entre las muestras no es significativa. Se concluye que no existe una correlación entre las condiciones de almacenamiento con la calidad fisicoquímica de las muestras

### 6.3.1.3 DABC para Cuantificación de principio activo de Acetaminofén tabletas 500 mg.

Tabla N° 58: DABC para los resultados de la Cuantificación de principio de Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 1	Marca 2		
Farmacia	107.73%	97.98%	205.71	102.85
Mercado	107.78%	85.38%	193.16	96.58
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	215.51	183.36	398.87 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	107.75	91.68		99.715% ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_T = 107.73^2 + 97.98^2 + 107.78^2 + 85.38^2 - \frac{398.87^2}{4} = 337.7868$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{205.71^2 + 193.16^2}{2} - \frac{398.87^2}{4} = 39.3756$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{215.51^2 + 183.36^2}{2} - \frac{398.87^2}{4} = 258.4056$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 337.7868 - 39.3756 - 258.4056 = 40.0056$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 59: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Cuantificación de principio activo en Acetaminofén tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	39.3756	1	39.3756	0.98425
Marcas (Bloques)	258.4056	1	258.4056	
Error	40.0056	1	40.0056	
Total	337.7868	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.98425$$

**Conclusión:** Puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$  la hipótesis nula no se rechaza, esto significa que para la cuantificación de principio activo no hay diferencia entre los resultados de las muestras indistintamente de su lugar de procedencia, siendo la diferencia de calidad de las muestras insignificante, concluyendo que no se encuentra correlación con las condiciones de almacenamiento.

#### 6.3.1.4 DABC para Friabilidad en Acetaminofén tabletas 500 mg.

Tabla N° 60: DABC para los resultados de la prueba Friabilidad de Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 1	Marca 2		
Farmacia	0.33346%	0.2645%	0.59796	0.29898

Tabla N° 60: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 1	Marca 2		
<b>Mercado</b>	0.10631%	0.31227%	0.41858	0.20929
<b>Totales por bloque (<math>y_{\cdot j}</math>)</b>	0.43977	0.57677	1.01654 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
<b>Promedios por bloque (<math>\bar{y}_{\cdot j}</math>)</b>	0.219885	0.288385		0.25414 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_T = 0.33346^2 + 0.2645^2 + 0.10631^2 + 0.31227^2 - \frac{1.01654^2}{4} = 0.03163$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{0.59796^2 + 0.41858^2}{2} - \frac{1.01654^2}{4} = 0.0080442$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{0.43977^2 + 0.57677^2}{2} - \frac{1.01654^2}{4} = 0.0046922$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 0.03163 - 0.0080442 - 0.0046922 = 0.018$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 61: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Friabilidad en Acetaminofén tabletas

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	0.0080442	1	0.0080442	0.4469
Marcas (Bloques)	0.0046922	1	0.0046922	
Error	0.018	1	0.018	
Total	0.0307364	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.4469$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ , en términos prácticos esto indica que no hay diferencia entre los resultados de las muestras de mercado y de farmacia, es decir la calidad es similar en ambas muestras no existiendo correlación alguna con las condiciones de almacenamiento independientemente del lugar de procedencia.

#### 6.3.1.5 DABC para Apariencia de Acetaminofén tabletas 500 mg.

Nota: Ya que en la prueba de apariencia se evalúan los parámetros de Homogeneidad y Brillantez, debería trabajarse con el número de tabletas que cumplan ambos parámetros. No obstante, como se explicaba en la interpretación de resultados para esta prueba, en las tabletas de acetaminofén la brillantez no era una característica intencionada en ninguna de las muestras, por tanto se trabajará exclusivamente con la Homogeneidad.

Tabla N° 62: DABC para los resultados de la prueba Apariencia de Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i.}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i.}$
	Marca 1	Marca 2		
Farmacia	20	20	40	20
Mercado	20	17	37	18.5
<b>Totales por bloque (<math>y_{.j}</math>)</b>	40	37	77 ( $y_{..}$ )	
<b>Promedios por bloque (<math>\bar{y}_{.j}</math>)</b>	20	18.5		38.5 ( $\bar{y}_{..}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_T = 20^2 + 20^2 + 20^2 + 17^2 - \frac{77^2}{4} = 6.75$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i.}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{40^2 + 37^2}{2} - \frac{77^2}{4} = 2.25$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{.j}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{40^2 + 37^2}{2} - \frac{77^2}{4} = 2.25$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 6.75 - 2.25 - 2.25 = 2.25$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 63: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Apariencia de Acetaminofén tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	2.25	1	2.25	1.0
Marcas (Bloques)	2.25	1	2.25	
Error	2.25	1	2.25	
Total	6.75	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 1.0$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Esto significa que para la prueba de Apariencia no existe diferencia entre los resultados indistintamente del lugar de procedencia de las muestras.

### 6.3.1.6 DABC para Color de Acetaminofén tabletas 500 mg.

Tabla N° 64: DABC para los resultados de la prueba Color de Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 1	Marca 2		
Farmacia	20	20	40	20
Mercado	20	20	40	20
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	40	40	80 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	20	20		20 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_T = 20^2 + 20^2 + 20^2 + 20^2 - \frac{80^2}{4} = 0$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_i^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{40^2 + 40^2}{2} - \frac{80^2}{4} = 0$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_j^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{40^2 + 40^2}{2} - \frac{80^2}{4} = 0$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 0$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 65: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Color de Acetaminofén tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	0	1	0	0
Marcas (Bloques)	0	1	0	
Error	0	1	0	
Total	0	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Al no rechazarse la hipótesis nula, se entiende que no hay diferencia entre resultados de mercado y farmacia para esta prueba, es decir la calidad es similar no encontrándose correlación alguna con las condiciones de almacenamiento.

### 6.3.1.7 DABC para Forma de Acetaminofén tabletas 500 mg.

Tabla N° 66: DABC para los resultados de la prueba Forma de Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 1	Marca 2		
Farmacia	20	20	40	20
Mercado	20	20	40	20
<b>Totales por bloque (<math>y_{\cdot j}</math>)</b>	40	40	80 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
<b>Promedios por bloque (<math>\bar{y}_{\cdot j}</math>)</b>	20	20		40 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_T = 20^2 + 20^2 + 20^2 + 20^2 - \frac{80^2}{4} = 0$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{40^2 + 40^2}{2} - \frac{80^2}{4} = 0$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{.j}^2 - \frac{y^2..}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{40^2 + 40^2}{2} - \frac{80^2}{4} = 0$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 0$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 67: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Forma de Acetaminofén tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	0	1	0	0
Marcas (Bloques)	0	1	0	
Error	0	1	0	
Total	0	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Al no rechazarse la hipótesis nula, se entiende que no hay diferencia entre resultados de mercado y farmacia para esta prueba, siendo la calidad igual en ambos lugares, no demostrándose correlación alguna con las condiciones de almacenamiento.

### 6.3.1.8 DABC para Dimensiones de Acetaminofén tabletas 500 mg.

Nota: Puesto que en la prueba de Dimensiones se evalúan los parámetros de Espesor y Diámetro, será necesario evaluarlos por separado. Además, para cada muestra se utilizará el promedio de cada parámetro para el análisis.

Tabla N° 68: DABC para los resultados de la prueba Espesor de Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 1	Marca 2		
Farmacia	4.49	4.33	8.82	4.41
Mercado	4.43	4.16	8.59	4.295
<b>Totales por bloque (<math>y_{\cdot j}</math>)</b>	8.92	8.49	17.41 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
<b>Promedios por bloque (<math>\bar{y}_{\cdot j}</math>)</b>	4.46	4.245		4.3525 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_T = 4.49^2 + 4.33^2 + 4.43^2 + 4.16^2 - \frac{17.41^2}{4} = 0.062475$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{8.82^2 + 8.59^2}{2} - \frac{17.41^2}{4} = 0.013225$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{8.92^2 + 8.49^2}{2} - \frac{17.41^2}{4} = 0.046225$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 0.062475 - 0.013225 - 0.046225 = 0.003025$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 69: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Espesor de Acetaminofén tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	0.013225	1	0.013225	4.37190
Marcas (Bloques)	0.046225	1	0.046225	
Error	0.003025	1	0.003025	
Total	0.062475	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 4.37190$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Si no se rechaza la hipótesis nula, se asume que no existe diferencia alguna entre resultados de Espesor de las muestras de mercado y farmacia, siendo la diferencia en la calidad insignificante, se asume que no hay correlación con las condiciones de almacenamiento.

Tabla N° 70: DABC para los resultados de la prueba Diámetro de Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_i$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_i$
	Marca 1	Marca 2		
Farmacia	12.72	12.49	25.21	12.605

Tabla N° 70: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 1	Marca 2		
<b>Mercado</b>	12.74	12.45	25.19	12.595
<b>Totales por bloque (<math>y_{\cdot j}</math>)</b>	25.46	24.94	50.4 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
<b>Promedios por bloque (<math>\bar{y}_{\cdot j}</math>)</b>	12.73	12.47		12.6 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_T = 12.72^2 + 12.49^2 + 12.74^2 + 12.45^2 - \frac{50.4^2}{4} = 0.0686$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{25.21^2 + 25.19^2}{2} - \frac{50.4^2}{4} = 0.0001$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y_{\cdot\cdot}^2}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{25.46^2 + 24.94^2}{2} - \frac{50.4^2}{4} = 0.0676$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 0.0686 - 0.0001 - 0.0676 = 0.0009$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 71: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Diámetro de Acetaminofén tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	0.0001	1	0.0001	0.1111
Marcas (Bloques)	0.0676	1	0.0676	
Error	0.0009	1	0.0009	
Total	0.0686	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.1111$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Asumimos que no existe diferencia alguna entre resultados de Diámetro de las muestras de mercado y farmacia ni en su calidad, por lo tanto, para este caso se asume que no existe correlación con las condiciones de almacenamiento a la que están sujetas las muestras.

### 6.3.1.9 DABC para Dureza en Acetaminofén tabletas 500 mg.

Nota: Los datos con los que se trabaja el diseño para esta prueba, son los promedios de las 20 medidas realizadas en cada muestra.

Tabla N° 72: DABC para los resultados de la prueba Dureza en Acetaminofén tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i.}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i.}$
	Marca 1	Marca 2		
Farmacia	10.15	8.3	18.45	9.225

Tabla N° 72: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 1	Marca 2		
Mercado	11.675	10.125	21.8	10.9
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	21.825	18.425	40.25 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	10.9125	9.2125		10.0625 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_T = 10.15^2 + 8.3^2 + 11.675^2 + 10.125^2 - \frac{40.25^2}{4} = 5.718125$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{18.45^2 + 21.8^2}{2} - \frac{40.25^2}{4} = 2.805625$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{21.825^2 + 18.425^2}{2} - \frac{40.25^2}{4} = 2.89$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 5.718125 - 2.805625 - 2.89 = 0.0225$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 73: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Dureza en Acetaminofén tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	2.805625	1	2.805625	124.69
Marcas (Bloques)	2.89	1	2.89	
Error	0.0225	1	0.0225	
Total	5.718125	3		

$$f_0 = 124.69 > f_{0.25,1,1} = 5.83$$

**Conclusión:** En esta situación, la hipótesis nula se rechaza definitivamente pues el valor de  $f_0$  es mayor a  $f_{0.25,1,1}$ . Al ser rechazada la hipótesis nula para esta prueba, se infiere que la diferencia entre los resultados probablemente esté vinculada al factor condiciones de almacenamiento.

### 6.3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO MEDIANTE EL DISEÑO ALEATORIZADO POR BLOQUES COMPLETOS DE LOS RESULTADOS DE IBUPROFENO TABLETAS 600 mg

#### 6.3.2.1 DABC para Disolución de Ibuprofeno tabletas 600 mg.

Tabla N° 74: DABC para los resultados de la prueba de Disolución de Ibuprofeno tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i.}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i.}$
	Marca 3	Marca 4		
Farmacia	87.53%	87.20%	174.73	87.36

Tabla N° 74: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
<b>Mercado</b>	88.52%	83.53%	172.05	86.02
<b>Totales por bloque (<math>y_{\cdot j}</math>)</b>	176.05	170.73	346.78 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
<b>Promedios por bloque (<math>\bar{y}_{\cdot j}</math>)</b>	88.02	85.36		86.69 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_T = 87.53^2 + 87.20^2 + 88.52^2 + 83.53^2 - \frac{346.78^2}{4} = 14.3001$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{174.73^2 + 172.05^2}{2} - \frac{346.78^2}{4} = 1.7956$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{176.05^2 + 170.73^2}{2} - \frac{346.78^2}{4} = 7.0756$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 14.3001 - 1.7956 - 7.0756 = 5.4289$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 75: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Disolución de Ibuprofeno tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	1.7956	1	1.7956	0.330748
Marcas (Bloques)	7.0756	1	7.0756	
Error	5.4289	1	5.4289	
Total	14.3001	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.330748$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Esto significa que para la Disolución de Ibuprofeno tabletas no existe diferencia entre los resultados de las muestras de mercado y de farmacia. En otras palabras, la calidad de las muestras es similar independientemente del lugar de procedencia. En este caso se concluye que no existe una correlación entre las condiciones de almacenamiento con la calidad fisicoquímica de las muestras.

### 6.3.2.2 DABC para Uniformidad de Unidad de Dosis en Ibuprofeno tabletas 600 mg.

Tabla N° 76: DABC para los resultados de Uniformidad de Unidad de Dosis en Ibuprofeno tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Farmacia	13.42%	18.27%	31.69	15.84

Tabla N° 76: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Mercado	7.71%	20.15%	27.86	13.93
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	21.13	38.42	59.55 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	10.56	19.21		14.88 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_T = 13.42^2 + 18.27^2 + 7.71^2 + 20.15^2 - \frac{59.55^2}{4} = 92.8052$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{31.69^2 + 27.86^2}{2} - \frac{59.55^2}{4} = 3.6672$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{21.13^2 + 38.42^2}{2} - \frac{59.55^2}{4} = 74.7360$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 92.8052 - 3.6672 - 74.7360 = 14.402$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 77: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Uniformidad de Unidad de Dosis en Ibuprofeno tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	3.6672	1	3.6672	0.2546
Marcas (Bloques)	74.7360	1	74.7360	
Error	14.402	1	14.402	
Total	92.8052	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.2546$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ , significando que para la Uniformidad de Unidad de Dosis de Ibuprofeno tabletas no hay diferencia entre los resultados de las muestras de mercado y de farmacia. La diferencia de calidad entre las muestra es insignificante, no existiendo correlación entre las condiciones de almacenamiento con la calidad.

### 6.3.2.3 DABC para Cuantificación de principio activo de Ibuprofeno tabletas 600 mg.

Tabla N° 78: DABC para los resultados de la Cuantificación de principio de Ibuprofeno tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Farmacia	86.52%	82.99%	169.51	84.75
Mercado	92.32%	79.2%	171.52	85.76
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	178.84	162.19	341.03 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	

Tabla N° 78: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	89.42	81.09		85.25 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_T = 86.52^2 + 82.99^2 + 92.32^2 + 79.2^2 - \frac{341.03^2}{4} = 93.3076$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{169.51^2 + 171.52^2}{2} - \frac{341.03^2}{4} = 1.0100$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{178.84^2 + 162.19^2}{2} - \frac{341.03^2}{4} = 69.3056$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 93.3076 - 1.0100 - 69.3056 = 22.992$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 79: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Cuantificación de principio activo en Ibuprofeno tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	1.0100	1	1.0100	0.0439
Marcas (Bloques)	69.3056	1	69.3056	
Error	22.992	1	22.992	
Total	93.3076	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.0439$$

**Conclusión:** Puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$  la hipótesis nula no se rechaza, esto significa que para la cuantificación de principio activo no hay diferencia entre los resultados de las muestras indistintamente de su lugar de procedencia, siendo la diferencia de calidad de las muestras insignificante, concluyendo que no se encuentra correlación con las condiciones de almacenamiento.

#### 6.3.2.4 DABC para Friabilidad en Ibuprofeno tabletas 600 mg.

Tabla N° 80: DABC para los resultados de la prueba Friabilidad de Ibuprofeno tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Farmacia	0.001962%	0.073437%	0.075399	0.0376995
Mercado	0.024032%	0.009953%	0.033985	0.0169925

Tabla N° 80: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i.}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i.}$
	Marca 3	Marca 4		
Totales por bloque ( $y_{.j}$ )	0.025994	0.08339	0.109384( $y_{..}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{.j}$ )	0.012997	0.041695		0.027346( $\bar{y}_{..}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_T = 0.001962^2 + 0.073437^2 + 0.024032^2 + 0.009953^2 - \frac{0.109384^2}{4} = 0.003082$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i.}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{0.075399^2 + 0.033985^2}{2} - \frac{0.109384^2}{4} = 0.0004287$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{.j}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{0.025994^2 + 0.08339^2}{2} - \frac{0.109384^2}{4} = 0.000823$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 0.003082 - 0.0004287 - 0.000823 = 0.0018303$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 81: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Friabilidad en Ibuprofeno tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	0.0004287	1	0.0004287	0.234223
Marcas (Bloques)	0.000823	1	0.000823	
Error	0.0018303	1	0.0018303	
Total	0.003082	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.234223$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ , en términos prácticos esto indica que no hay diferencia entre los resultados de las muestras de mercado y de farmacia, es decir la calidad es similar en ambas muestras no existiendo correlación alguna con las condiciones de almacenamiento independientemente del lugar de procedencia.

### 6.3.2.5 DABC para Apariencia de Ibuprofeno tabletas 600 mg.

Nota: Los datos utilizados para este análisis, son los que representan aquellas tabletas que cumplen los parámetros de Brillantez y Homogeneidad que en esta prueba de Apariencia se evalúan.

Tabla N° 82: DABC para los resultados de la prueba Apariencia de Ibuprofeno tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i.}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i.}$
	Marca 3	Marca 4		
Farmacia	20	16	36	18
Mercado	19	18	37	18.5

Tabla N° 82: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	39	34	73 ( $y_{\cdot}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	19.5	17		18.25 ( $\bar{y}_{\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_T = 20^2 + 16^2 + 19^2 + 18^2 - \frac{73^2}{4} = 8.75$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{36^2 + 37^2}{2} - \frac{73^2}{4} = 0.25$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{39^2 + 34^2}{2} - \frac{73^2}{4} = 6.25$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 8.75 - 0.25 - 6.25 = 2.25$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 83: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Apariencia de Ibuprofeno tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	0.25	1	0.25	0.1111
Marcas (Bloques)	6.25	1	6.25	
Error	2.25	1	2.25	
Total	8.75	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.1111$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Esto significa que para la prueba de Apariencia no existe diferencia entre los resultados indistintamente del lugar de procedencia de las muestras. . Dicho de otra manera, la calidad de las muestras es similar para ambos lugares, no habiendo correlación alguna con las condiciones de almacenamiento.

### 6.3.2.6 DABC para Color de Ibuprofeno tabletas 600 mg.

Tabla N° 84: DABC para los resultados de la prueba Color de Ibuprofeno tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i.}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i.}$
	Marca 3	Marca 4		
Farmacia	20	18	38	19
Mercado	20	20	40	20
Totales por bloque ( $y_{.j}$ )	40	38	78 ( $y_{..}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{.j}$ )	20	19		19.5 ( $\bar{y}_{..}$ )

Tabla N° 84: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Mercado	20	20	40	20
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	40	38	78 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	20	19		19.5 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_T = 20^2 + 18^2 + 20^2 + 20^2 - \frac{78^2}{4} = 3.0$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{38^2 + 40^2}{2} - \frac{78^2}{4} = 1.0$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{40^2 + 38^2}{2} - \frac{78^2}{4} = 1.0$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 3.0 - 1.0 - 1.0 = 1.0$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 85: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Color de Ibuprofeno tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	1.0	1	1.0	1.0
Marcas (Bloques)	1.0	1	1.0	
Error	1.0	1	1.0	
Total	3.0	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 1.0$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Al no rechazarse la hipótesis nula, se entiende que no hay diferencia entre resultados de mercado y farmacia para esta prueba, es decir la calidad es similar no encontrándose correlación alguna con las condiciones de almacenamiento.

### 6.3.2.7 DABC para Forma de Ibuprofeno tabletas 600 mg.

Tabla N° 86: DABC para los resultados de la prueba Forma de Ibuprofeno tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Farmacia	20	20	40	20
Mercado	20	20	40	20

Tabla N° 86: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	40	40	80 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	20	20		40 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_T = 20^2 + 20^2 + 20^2 + 20^2 - \frac{80^2}{4} = 0$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{40^2 + 40^2}{2} - \frac{80^2}{4} = 0$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{40^2 + 40^2}{2} - \frac{80^2}{4} = 0$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 0$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 87: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Forma de Ibuprofeno tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	0	1	0	0
Marcas (Bloques)	0	1	0	
Error	0	1	0	
Total	0	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Al no rechazarse la hipótesis nula, se entiende que no hay diferencia entre resultados de mercado y farmacia para esta prueba, siendo la calidad igual en ambos lugares, no demostrándose correlación alguna con las condiciones de almacenamiento.

#### 6.3.2.8 DABC para Dimensiones de Ibuprofeno tabletas 600 mg.

Nota: Al igual que en Dimensiones para Acetaminofén tabletas, se evaluarán por separados los parámetros de Espesor y Diámetro.

Tabla N° 88: DABC para los resultados de la prueba Espesor de Ibuprofeno tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i.}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i.}$
	Marca 3	Marca 4		
Farmacia	6.7	5.68	12.38	6.19
Mercado	6.8	5.62	12.42	6.21

Tabla N° 88: Continuación

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	13.5	11.3	24.8 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	6.75	5.65		6.2 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_T = 6.7^2 + 5.68^2 + 6.8^2 + 5.62^2 - \frac{24.8^2}{4} = 1.2168$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i\cdot}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{12.38^2 + 12.42^2}{2} - \frac{24.8^2}{4} = 0.0004$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{\cdot j}^2 - \frac{y^2_{\cdot\cdot}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{13.5^2 + 11.3^2}{2} - \frac{24.8^2}{4} = 1.21$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 1.2168 - 0.0004 - 1.21 = 0.0064$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 89: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Espesor de Ibuprofeno tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	0.0004	1	0.0004	0.0625
Marcas (Bloques)	1.21	1	1.21	
Error	0.0064	1	0.0064	
Total	1.2168	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.0625$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Si no se rechaza la hipótesis nula, asumimos que no existe diferencia alguna entre resultados de Espesor de las muestras de mercado y farmacia, siendo la diferencia en la calidad insignificante, se asume que no hay correlación con las condiciones de almacenamiento.

Tabla N° 90: DABC para los resultados de la prueba Diámetro de Ibuprofeno tabletas.

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i\cdot}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i\cdot}$
	Marca 3	Marca 4		
Farmacia	9.09	9.09	18.18	9.09
Mercado	9.17	9.07	18.24	9.12
Totales por bloque ( $y_{\cdot j}$ )	18.26	18.16	36.42 ( $y_{\cdot\cdot}$ )	
Promedios por bloque ( $\bar{y}_{\cdot j}$ )	9.13	9.08		9.105 ( $\bar{y}_{\cdot\cdot}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_T = 9.09^2 + 9.09^2 + 9.17^2 + 9.07^2 - \frac{36.42^2}{4} = 0.0059$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i.}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{18.18^2 + 18.24^2}{2} - \frac{36.42^2}{4} = 0.0009$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{.j}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{18.26^2 + 18.16^2}{2} - \frac{36.42^2}{4} = 0.0025$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 0.0059 - 0.0009 - 0.0025 = 0.0025$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 91: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Diámetro de Ibuprofeno tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	0.0009	1	0.0009	0.36
Marcas (Bloques)	0.0025	1	0.0025	
Error	0.0025	1	0.0025	

Tabla N° 91: Continuación

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
<b>Total</b>	0.0059	3		

$$f_{0.25,1,1} = 5.83 > f_0 = 0.36$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza puesto que  $f_0$  es menor a  $f_{0.25,1,1}$ . Asumimos que no existe diferencia alguna entre resultados de Diámetro de las muestras de mercado y farmacia ni en su calidad, por lo tanto, para este caso se asume que no existe correlación con las condiciones de almacenamiento a la que están sujetas las muestras.

### 6.3.2.9 DABC para Dureza en Ibuprofeno tabletas 600 mg.

Nota: Los datos con los que se trabaja el diseño para esta prueba, son los promedios de las 20 medidas realizadas en cada muestra.

Tabla N° 92: DABC para los resultados de la prueba Dureza en Ibuprofeno tabletas

Lugares (Tratamientos) "a"	Marcas (Bloques) "b"		Totales por tratamiento $y_{i.}$	Promedio por tratamiento $\bar{y}_{i.}$
	Marca 3	Marca 4		
Farmacia	12.80	8.775	21.575	10.7875
Mercado	13.575	11.15	24.725	12.3625
<b>Totales por bloque (<math>y_{.j}</math>)</b>	26.375	19.925	46.3 ( $y_{..}$ )	
<b>Promedios por bloque (<math>\bar{y}_{.j}</math>)</b>	13.1875	9.9625		11.575 ( $\bar{y}_{..}$ )

Hipótesis Nula ó  $H_0$ : Las medias de los tratamientos son iguales.

Suma de los cuadrados totales:

$$SS_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b y_{ij}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_T = 12.80^2 + 8.775^2 + 13.575^2 + 11.15^2 - \frac{46.3^2}{4} = 13.52125$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^a y_{i.}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Tratamientos}} = \frac{21.575^2 + 24.725^2}{2} - \frac{46.3^2}{4} = 2.480625$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{1}{a} \sum_{j=1}^b y_{.j}^2 - \frac{y^2_{..}}{ab}$$

$$SS_{\text{Bloques}} = \frac{26.375^2 + 19.925^2}{2} - \frac{46.3^2}{4} = 10.400625$$

$$SS_E = SS_T - SS_{\text{Tratamientos}} - SS_{\text{Bloques}}$$

$$SS_E = 13.52125 - 2.480625 - 10.400625 = 0.64$$

Dados los resultados anteriores, el análisis de varianza para este experimento se resume a continuación:

Tabla N° 93: Resumen de Análisis de varianza del DABC para Dureza en Ibuprofeno tabletas.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media de Cuadrados	$F_0$
Lugares (Tratamientos)	2.480625	1	2.480625	3.87597
Marcas (Bloques)	10.400625	1	10.400625	
Error	0.64	1	0.64	
Total	13.52125	3		

$$f_0 = 5.83 > f_{0.25,1,1} = 3.87597$$

**Conclusión:** La hipótesis nula no se rechaza porque  $f_0$  es mayor a  $f_{0.25,1,1}$ . Inferimos que para estas muestras, en esta prueba, no hay diferencia entre resultados de mercado y farmacia, se infiere que al ser la calidad similar para las muestras no existe correlación con las condiciones de almacenamiento.

Tabla N° 94: Resumen de los resultados del Análisis por DABC para la Correlación entre las condiciones de almacenamiento y la calidad fisicoquímica de Acetaminofén tabletas 500 mg e Ibuprofeno tabletas 600 mg.

<b>Acetaminofén Tabletás 500 mg</b>		<b>Ibuprofeno Tabletás 600 mg</b>	
<b>Prueba</b>	<b>Conclusión</b>	<b>Prueba</b>	<b>Conclusión</b>
Disolución	No existe correlación	Disolución	No existe correlación
Uniformidad de Unidad de Dosis	No existe correlación	Uniformidad de Unidad de Dosis	No existe correlación
Cuantificación o Valoración	No existe correlación	Cuantificación o Valoración	No existe correlación
Friabilidad	No existe correlación	Friabilidad	No existe correlación
Apariencia	No existe correlación	Apariencia	No existe correlación
Color	No existe correlación	Color	No existe correlación
Forma	No existe correlación	Forma	No existe correlación
Dimensiones	No existe correlación	Dimensiones	No existe correlación
Dureza	Los resultados fueron significativamente diferentes, no obstante es difícil afirmar que esta diferencia esté directamente correlacionada con las condiciones de almacenamiento.	Dureza	No existe correlación

**CAPITULO VII**  
**CONCLUSIONES**

## 7.0 CONCLUSIONES

1. Al realizar el sondeo preliminar se constató que las marcas de medicamentos comercializadas en la zona del mercado central de San Salvador está determinada por su precio, en consecuencia, es difícil encontrar más de dos marcas diferentes de un mismo medicamento.
2. De la Inspección efectuada en los lugares de muestreo, se verificó que variables como Temperatura y Humedad Relativa medidas al momento de obtener las muestras, exhibían datos levemente diferentes; por ejemplo, las mediciones de temperatura para ambos lugares oscilaron entre 30° y 34° C. Siendo éste un factor que explica mejor la similitud en los resultados de calidad de las muestras.
3. La alta demanda de medicamentos en estas zonas, es un factor que determina, previo a su venta, la poca exposición que tengan los medicamentos al ambiente, reduciéndose de manera significativa el impacto de las condiciones de almacenamiento sobre su calidad.
4. Estadísticamente se observó en la prueba de Dureza para Acetaminofén Tabletas, una diferencia considerable entre los resultados de las muestras de Mercado y Farmacia. Sin embargo, sería apresurado afirmar que esta variación se deba a la influencia directa de las condiciones de almacenamientos, tomando en cuenta que existen factores ajenos a la investigación que pueden influir en la calidad de un medicamento, por ejemplo la influencia inherente del proceso de fabricación de las tabletas.
5. No existe correlación entre la calidad fisicoquímica y las condiciones de almacenamiento de las muestras analizadas en esta investigación.

Posiblemente se deba a la constante rotación de los medicamentos por su alta demanda comercial.

**CAPITULO VIII**  
**RECOMENDACIONES**

## 8.0 RECOMENDACIONES

1. Que la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) aumente el número de inspecciones de rutina en los puestos de ventas de medicina en mercados y farmacias para controlar si éstos están cumpliendo con las condiciones de almacenamiento requeridas.
2. Que la Dirección Nacional de Medicamentos realice constantes evaluaciones de Control de Calidad a los fármacos comercializados en mercados y farmacias para verificar si éstos cumplen con los parámetros establecidos.
3. Que las autoridades correspondientes brinden información y programen capacitaciones sobre la correcta manipulación y almacenamiento de medicamentos a las personas que comercializan con estos.
4. Que la Universidad de El Salvador en especial la Facultad de Química y Farmacia, gestione convenios con la Dirección Nacional de Medicamentos para promover investigaciones de monitoreo de calidad, y así complementar los análisis realizados por dicha institución.
5. Realizar investigaciones dirigidas a otras zonas del país donde se tengan pocos antecedentes de estudios de calidad fisicoquímica en medicamentos, por ejemplo en la zona oriental.
6. Evaluar la correlación de la calidad fisicoquímica-condiciones de almacenamiento a fármacos antiparasitarios que se comercializan en los puestos de ventas de medicamentos del Mercado Central de San Salvador, pues estos poseen la mayor demanda en la zona después de los medicamentos analgésicos.

7. Que al consumidor final se le brinde información sobre la importancia de almacenar correctamente los medicamentos para garantizar su acción terapéutica.

## **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

1. Abarca Estrada G. E, Mejía Urquilla P L. 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. Págs. 183, 184, 185, 193, 194, 195, 196, 197.
2. Bercián Cruz M.S, Esperanza del Carmen. Evaluación del Proceso de almacenamiento de los medicamentos en el Hospital Nacional “San Juan de Dios” de la ciudad de San Miguel”. San Salvador. 2005. Págs. 27, 32, 34, 35, 36.
3. 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.
4. Flores, J.Armijo, Mediavilla A. Farmacología Humana, 3ª Edición. Barcelona, Masson, SA. 1997. Pág. 374
5. Katzung. B. 2001. Farmacología Básica y clínica. 8va. Edición. México. Editorial Manual Moderno S.A. Pág.622, 635.
6. Montgomery Douglas C.Runger George C. Probabilidad y Estadística aplicadas a la ingeniería. Traducida. México. Editorial McGraw – Hill. 1996. Págs. 660 – 670.
7. Requerimientos técnicos administrativos utilizado por la Dirección Nacional de Medicamentos para la apertura de Farmacia y venta de medicamentos en el Mercado. Acuerdo del Ministerio de trabajo y Acuerdo General de JVPQF N° 1. Sesión 21 (06-06-07).

8. The United States Pharmacopeia Convention Inc. Farmacopea de los Estados Unidos de América 30<sup>a</sup> Edición, Formulario Nacional 25<sup>a</sup> Edición. Rockville MD, USA; 2007. Volumen 1, Págs. 617, 618.
9. The United States Pharmacopeia Convention Inc. Farmacopea de los Estados Unidos de América 34<sup>a</sup> Edición, Formulario Nacional 29<sup>a</sup> Edición. Rockville MD, USA; 2011.
10. [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2163.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2163.pdf). Evaluación físico - química de diclofenaco sódico inyectable e ibuprofeno tabletas, adquiridos por contrato abierto en el Hospital Roosevelt [Fecha de consulta 11 de Marzo de 2013].
11. [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3024.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3024.pdf). Monitoreo de la calidad de soluciones orales de Acetaminofén (120mg/5mL) manufacturado por laboratorios nacionales, por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), para comprobar el cumplimiento de la concentración declarada por el fabricante [Fecha de consulta 13 de Marzo de 2013].
12. [http://deliver.jsi.com/dlvr\\_content/resources/allpubs/guidelines/GuidStore\\_sse\\_Pock\\_ES.pdf](http://deliver.jsi.com/dlvr_content/resources/allpubs/guidelines/GuidStore_sse_Pock_ES.pdf). Directrices para el almacenamiento de los medicamentos esenciales y otros insumos de salud. [Fecha de consulta 9 de Marzo de 2013].
13. <http://es.scribd.com/doc/56801591/Recepcion-y-almacenamiento-de-medicamentos>. Recepción y almacenamiento de medicamentos. [Fecha de consulta 13 de Marzo de 2013].
14. [http://es.wikipedia.org/wiki/Paracetamol#cite\\_note-A-6](http://es.wikipedia.org/wiki/Paracetamol#cite_note-A-6). Paracetamol Artículo. [Fecha de consulta 20 de Marzo de 2013].
15. [http://members.wto.org/crnattachments/2011/tbt/CRI/11\\_1793\\_00\\_s.pdf](http://members.wto.org/crnattachments/2011/tbt/CRI/11_1793_00_s.pdf) Reglamento de buenas prácticas de almacenamiento, acondicionamiento

secundario y distribución de medicamentos en droguerías [Fecha de consulta 20 de Marzo de 2013].

16. <http://pendientedemigracion.ucm.es/BUCM/tesis/med/ucm-t26813.pdf>  
Asociación entre el consumo de antiinflamatorios no esteroideos y la aparición o descompensación de insuficiencia cardíaca congestiva. [Fecha de consulta 8 de Marzo de 2013].
17. [http://ri.ues.edu.sv/2283/1/Propuesta\\_de\\_Manual\\_de\\_PEOs\\_a\\_Partir\\_de\\_la\\_Guia\\_de\\_Inspeccion\\_de\\_BPA\\_para\\_Droguerias.pdf](http://ri.ues.edu.sv/2283/1/Propuesta_de_Manual_de_PEOs_a_Partir_de_la_Guia_de_Inspeccion_de_BPA_para_Droguerias.pdf). Propuesta de un manual de procedimientos estándares de operación a partir de la guía de inspección de buenas practicas de almacenamiento para droguerías [Fecha de consulta 21 de Febrero de 2013].
18. [http://www.news-medical.net/health/Ibuprofen-Toxicology-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Ibuprofen-Toxicology-(Spanish).aspx). Toxicología de Ibuprofeno. [Fecha de consulta 3 de Marzo de 2013].

## **ANEXOS**

**ANEXO N° 1**

**MONOGRAFIAS ANALITICAS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS A  
ANALIZAR, TOMADAS DE LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS  
UNIDOS DE AMERICA, EDICION 30**

## Acetaminofeno, Tabletas<sub>(16)</sub>

» 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 ( $C_8H_9NO_2$ ).

**Invasado 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 diluidas 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  $\mu$ m 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:

$$10000C(r_U/r_S)$$

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.

## Ibuprofeno, Tabletas<sup>(16)</sup>

» 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 *Medio de Disolución*, en comparación con una Solución estándar con una 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:

$$10000C(A/WI)(R_U/R_S)$$

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 valerofenona, 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 valerofenona; los factores de asimetría para los picos individuales no son mayores de 2,5; la resolución, *R*, entre ibuprofeno y valerofenona 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 valerofenona 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 valerofenona 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  $\mu$ 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 valerofenona, 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.

## **ANEXO N° 2**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL**

**INSTRUMENTO PARA EL SONDEO DE MEDICAMENTOS MÁS  
COMERCIALIZADOS EN VENTAS DE MEDICINA EN EL MERCADO  
CENTRAL.**

1. ¿Qué tipo de medicamentos son los más demandados por sus clientes?
2. ¿De los analgésicos, cuáles son los más comercializados?
3. ¿Cuáles son las marcas que comercializa de estos analgésicos?
4. ¿Podría proporcionar un estimado del precio de estos medicamentos?
5. De todas las marcas anteriores de Acetaminofén 500mg e Ibuprofeno 600mg ¿Cuáles son las dos marcas más demandas por sus clientes?
6. ¿Las personas le solicitan recomendación de algún analgésico?

### ANEXO N° 3

#### UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

#### DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL

#### RESULTADOS DEL SONDEO REALIZADO EN VENTAS DE MEDICINA EN EL MERCADO CENTRAL

1. ¿Qué tipo de medicamentos son los más demandados por sus clientes?

<b>Respuesta</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Analgésicos	9	45
Antiparasitarios	8	40
Antimicóticos	3	15
Total	20	100

2. ¿De los analgésicos, cuáles son los más comercializados?

<b>Respuesta</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Acetaminofén	11	55
Naproxeno	3	15
Ibuprofeno	6	30
Total	20	100

3. ¿Cuáles son las marcas que comercializa de estos analgésicos?

<b>Respuesta</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
MK	20	100
Saimed	20	100
Funiver	20	100
Fardel	20	100
Total	----	----

4. ¿Podría proporcionar un estimado del precio de estos medicamentos?

<b>Marca</b>	<b>Precio (\$)</b>
MK	3.75
Saimed	1.00
Funiver	3.50
Fardel	3.17

**Nota:** Todos los precios corresponden a 100 tabletas. Se promediaron los precios.

5. ¿De todas las marcas anteriores de Acetaminofén 500 mg e Ibuprofeno 600 mg, cuáles son las dos marcas más demandadas por sus clientes?

<b>Acetaminofén</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>	<b>Ibuprofeno</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Saimed	15	75	Fardel	6	30
MK	5	25	Funiver	14	70
Total	20	100	Total	20	100

6. ¿Las personas le solicitan recomendación de algún analgésico?

<b>Respuesta</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Sí	16	80
No	4	20
Total	20	100

## ANEXO N° 4

### UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL

Tabla N°95: Guía de inspección del área de venta de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas <sup>(14)</sup>.

LUGAR	FARMACIA:	MERCADO:			
		SI	NO	T (°C)	HR (%)
REQUERIMIENTOS	CRITERIOS				
Ventilación	Debe contar con un sistema de ventilación que garantice que la temperatura máxima sea de 30° C, o la requerida por los productos. Debe de contar con medidor de condiciones ambientales Temperatura y Humedad				
Iluminación	El establecimiento deberá contar con luz natural y artificial				
Paredes Exteriores	Las paredes exteriores del establecimiento deberán ser de adobe repellado pintadas y limpias.				
Paredes interiores	Las paredes interiores del establecimiento podrán ser de, adobe repellado, plywood o madera, pintadas y limpias.				
Pisos	El piso del establecimiento deberá ser ladrillo de cemento, cemento pulido o cerámica.				
Techo	Plafón o cielo falso				
Acceso	Fácil acceso para la población.				
Estantes y vitrinas	Estos deberán estar colocados de forma que permitan la circulación del personal				

## ANEXO N° 5

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**  
**DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL**

Tabla N°96: Resultados de la Guía de inspección del área de venta de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas.

Requerimientos	Farmacia		Mercado	
	Sí	No	Sí	No
Ventilación	1	3	0	4
Iluminación	4	0	4	0
Paredes Exteriores	4	0	0	4
Paredes Interiores	3	1	0	4
Pisos	4	0	2	2
Techo	2	2	0	4
Acceso	4	0	4	0
Estantes y Vitrinas	3	1	0	4

Tabla N°97: Lecturas de temperatura y humedad relativa al momento de realizar la inspección en las ventas de medicamento en el Mercado Central de San Salvador y farmacias aledañas.

Lugares	T (°C)	HR (%)
Mercado	34.1	39.0
	33.3	44.6
	33.2	39.8
	34.4	46.8
Farmacia	32.2	41.2
	32.1	40.0
	30.8	42.3
	31.8	39.8

**ANEXO N° 6**  
**PREPARACION DE REACTIVOS**

## **PREPARACIÓN DE REACTIVOS A UTILIZAR EN LAS PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN, CUANTIFICACIÓN Y DISOLUCIÓN.<sup>(15)</sup>**

### **- Agua destilada libre de CO<sub>2</sub> (0.5 L)**

1. En un beaker de 1000 mL colocar agua destilada y dejarla ebulir durante 5 minutos (el beaker debe estar destapado)
2. Pasados los 5 min, retirar el beaker del fuego y tapar con vidrio reloj luego se deja enfriar.

### **- Solución Amortiguadora de Fosfato de Potasio Monobásico, 0,2M, 1 L.**

En un balón volumétrico de 1000.0 mL disolver 27,22 g de fosfato de potasio monobásico [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>] en 500 mL de agua libre de CO<sub>2</sub>, agitar hasta disolver. Llevar volumen de 1000 mL con agua libre de CO<sub>2</sub>.

### **- Solución de NaOH 0.2 M, 0.5 L**

#### **Materiales**

- 1 Beaker de 100 mL
- Beaker de 250 mL
- 1 Balón de 500.0 mL
- 1 Agitador de vidrio
- 1 Baño de hielo

#### **Reactivos**

- 4 g de Hidróxido de Sodio
- Agua destilada libre de CO<sub>2</sub> cantidad suficiente para 0.5 L

**Equipo:** Balanza granataria

**Procedimiento (8):**

- 1- En balanza granataria colocar un beaker de 100ml y pesar 4g de NaOH en perlas 100%, rápidamente.
- 2- Agregar 100 mL de agua destilada libre de CO<sub>2</sub> en un beaker de 250mL.
- 3- En un baño de hielo colocar el beaker que contiene el agua destilada libre de CO<sub>2</sub>, y agregar las perlas de NaOH hasta disolver (respetar el orden de adición, no agregar a las perlas el agua)
- 4- Con la ayuda de un embudo agregar la solución de las perlas a un balón de 500.0 mL y aforar con agua destilada libre de CO<sub>2</sub>. Luego envasar en frasco de polietileno y rotular.

- **Solución Amortiguadora de Fosfato pH 5.8 para 1L**

En un balón volumétrico de 1000.0 mL colocar 250 mL de solución de Fosfato Monobásico de Potasio y agregar 18 mL de NaOH 0.2 M y llevar a volumen con Agua Destilada.

- **Solución Amortiguadora de Fosfato pH 7.2 para 1L**

En un balón volumétrico de 1000.0 mL colocar 250 mL de solución de Fosfato Monobásico de Potasio luego agregar 173.5 mL de NaOH 0.2 M y llevar a volumen con Agua Destilada

**CALCULOS PARA PREPARACION DE REACTIVOS**

- **Solución de Fosfato de Potasio Monobásico 0.2 M, 3.25 L**

$$27.22\text{g de KH}_2\text{PO}_4 \rightarrow 0.2\text{M} \rightarrow 1\text{L}$$

$$x \rightarrow 0.2\text{M} \rightarrow 3.25\text{L}$$

$$x = 88.46 \text{ g de KH}_2\text{PO}_4$$

Se necesitan 27.22 g de Fosfato de Potasio Monobásico [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ] para 1L de Solución de Fosfato de Potasio monobásico 0.2M y, por tanto para 3.25 L se necesitarían 88.46g de Fosfato de Potasio Monobásico de [ $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ].

- **Para preparar 7 L de Buffer Fosfato pH 5.8**

0.25 L de Solución de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.2M  $\rightarrow$  1 L de buffer fosfato pH 5.8

x  $\rightarrow$  7 L de buffer fosfato pH 5.8

$$x = 1.75 \text{ L de Solucion de } \text{KH}_2\text{PO}_4 \text{ 0.2M}$$

Se necesitan 0.25 L de Solución de Fosfato de Potasio Monobásico, 0.2M, para 1L de Buffer Fosfato pH 5.8 y para 7 L de Buffer Fosfato pH 5.8, 1.75 L de Solución de Fosfato de Potasio Monobásico, 0.2M.

Si para 1L de Buffer Fosfato pH 5.8 se necesitan 18 mL de NaOH 0.2 M,

3.6 mL de NaOH 0.2M  $\rightarrow$  200mL de buffer fosfato pH 5.8

x  $\rightarrow$  1000mL de buffer fosfato pH 5.8

$$x = 18 \text{ mL de NaOH 0.2M}$$

Para 7 L de buffer fosfato pH 5.8 se necesitan 126 mL de NaOH

0.2 M

18mL de NaOH 0.2M  $\rightarrow$  1000 mL de buffer fosfato pH 5.8

x  $\rightarrow$  7000 mL de buffer fosfato pH 5.8

$$x = 126 \text{ mL de NaOH 0.2M}$$

- **Para preparar 7 L de buffer fosfato pH 7.2**

0.25 L de Solucion de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.2M  $\rightarrow$  1L de buffer fosfato pH 7.2

x  $\rightarrow$  7 L de buffer fosfato pH 7.2

$$x = 1.75 \text{ L de Solución de } \text{KH}_2\text{PO}_4 \text{ 0.2M}$$

Se necesitan 0.25 L de Solución de Fosfato de Potasio Monobásico 0.2M, para 1L de Buffer Fosfato pH 7.2 y, para 7 L de Buffer Fosfato pH 7.2 se necesitarían 1.75 L de Solución de Fosfato de Potasio Monobásico, 0.2M.

Si para 1L de Buffer Fosfato pH 7.2 se necesitan 173.5 mL de NaOH 0.2 M,

34.7 mL de NaOH 0.2M → 200 mL de buffer fosfato pH 7.2

x → 1000 mL de buffer fosfato pH 7.2

$$x = 173.5 \text{ mL de NaOH } 0.2 \text{ M}$$

Para 7 L de Buffer Fosfato pH 7.2 se necesitan 1214.5 mL de NaOH 0.2 M

173.5 mL de NaOH 0.2M → 1 L de buffer fosfato pH 7.2

x L → 7 L de buffer fosfato pH 7.2

$$xL = 1214.5 \text{ mL de NaOH } 0.2 \text{ M}$$

- **Solución de NaOH 0.2 M, 1 L**

$$40 \text{ g de NaOH} \rightarrow 1 \text{ L} \rightarrow 0.2 \text{ M}$$

**ANEXO N° 7**

**IMÁGENES DE EQUIPO A UTILIZAR EN LAS DIFERENTES PRUEBAS  
DE CONTROL DE CALIDAD FISICOQUIMICA**



Figura N°3: Espectrofotómetro UV-VIS utilizado en la Identificación y Cuantificación de las Muestras.



Figura N° 4: Aparato Disolutor, utilizado en la Prueba de Disolución.



Figura N°5: Aparato 1 o de Canasta para la Prueba de Disolución.



Figura N° 6: Aparato 2 o de Paleta para la Prueba de Disolución.

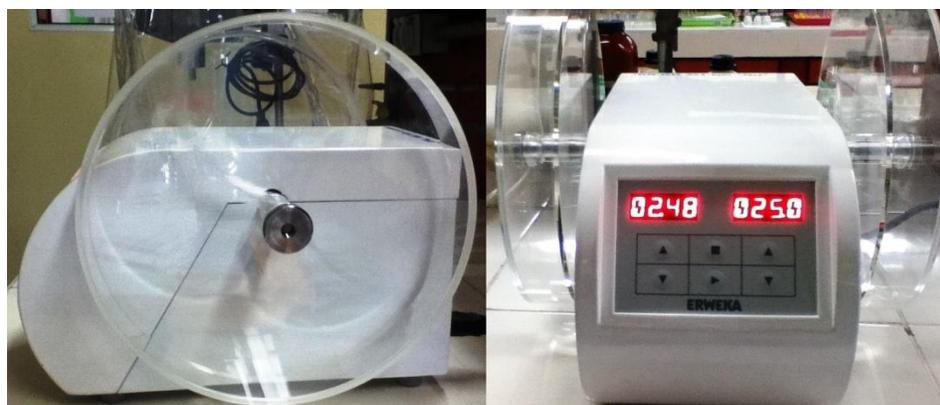


Figura N° 7: Friabilizador ERWEKA, utilizado para la Prueba de Friabilidad en tabletas.



Figura N° 8: Durómetro para la determinación de Dureza en tabletas.



Figura N°9: Pie de Rey o Vernier para la medición de Dimensiones en tabletas



Figura N° 10: Medidor de Temperatura y Humedad Relativa “Heat Stress Meter”, modelo HT30.

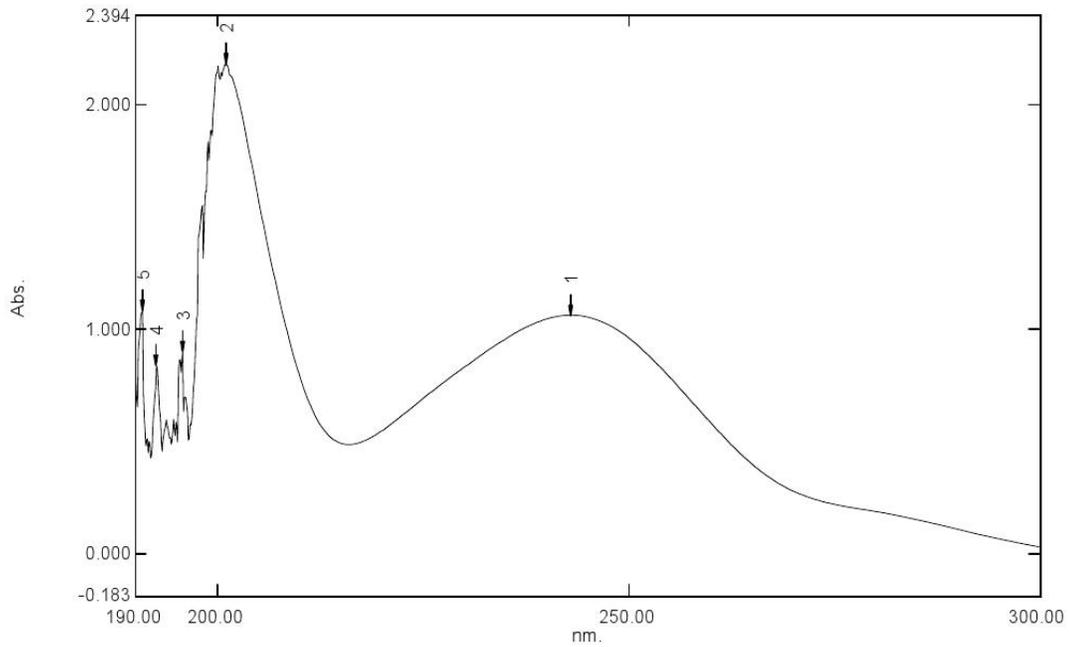
**ANEXO N° 8**

**ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE ESTÁNDARES Y MUESTRAS  
PARA LA PRUEBA IDENTIFICACIÓN**

# Spectrum Peak Pick Report

09/10/2013 12:03:45 p.m.

Data Set: Estándar de Acetaminofén - RawData



Measurement Properties  
 Wavelength Range (nm.): 190.00 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: 10.87mg  
 Volume: 50 mL  
 Dilution: 2500 mL  
 Path Length:  
 Additional Information:

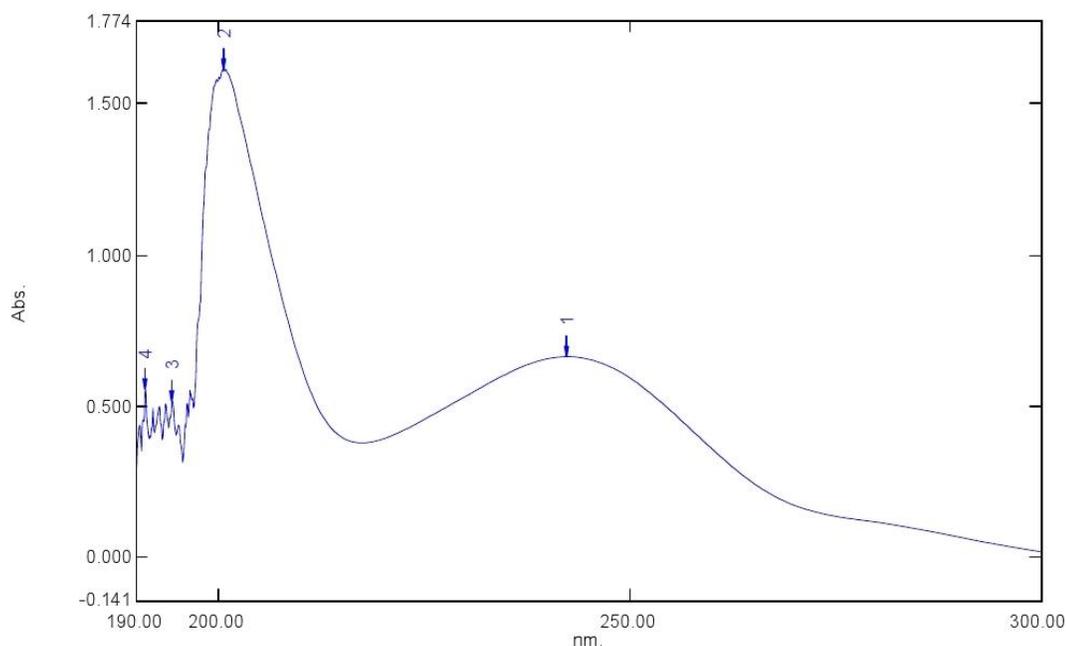
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	↑	243.00	1.062	Acetaminofén
2	↑	200.90	2.179	
3	↑	195.70	0.901	
4	↑	192.50	0.837	
5	↑	190.80	1.080	
6	↓	216.00	0.487	
7	↓	196.40	0.507	
8	↓	193.20	0.456	
9	↓	191.80	0.427	

Figura N° 11: Espectro de absorción UV-Vis del Estándar de Acetaminofén

# Spectrum Peak Pick Report

09/10/2013 12:01:00 p.m.

Data Set: Muestra MACMK-1 - RawData



Measurement Properties  
Wavelength Range (nm.): 190.00 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: 10.87mg  
Volume: 50 mL  
Dilution: 2500 mL  
Path Length:  
Additional Information:

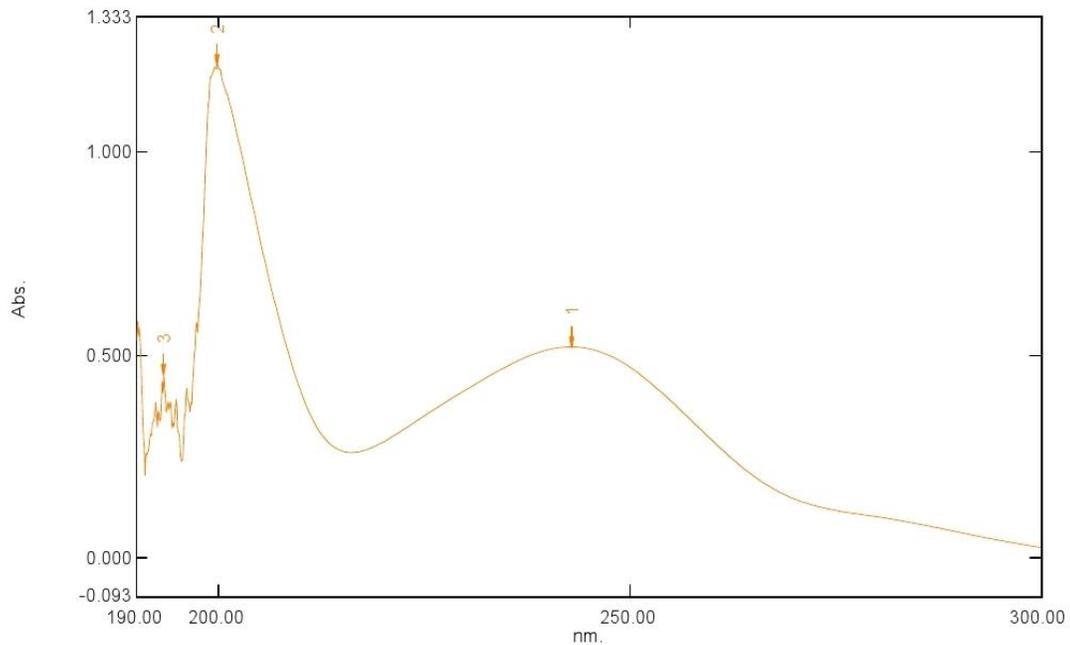
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⬆	242.40	0.663	Acetaminofén
2	⬆	200.50	1.615	
3	⬆	194.30	0.517	
4	⬆	191.10	0.554	
5	⬆	217.40	0.378	
6	⬆	195.60	0.313	
7	⬆	191.50	0.392	

Figura N° 12: Espectro de absorción UV-Vis de la muestra MACMK-1 de Acetaminofén tabletas.

# Spectrum Peak Pick Report

09/10/2013 12:01:48 p.m.

Data Set: Muestra MACSA-2 - RawData



Measurement Properties  
Wavelength Range (nm.): 190.00 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: 10.87mg  
Volume: 50 mL  
Dilution: 2500 mL  
Path Length:  
Additional Information:

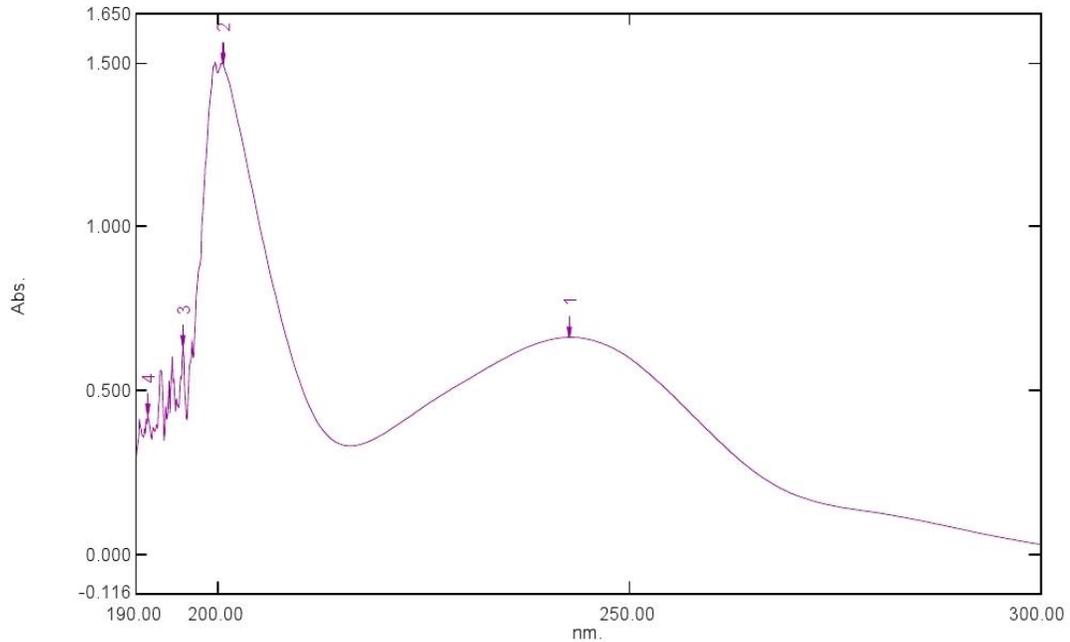
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⬆️	242.90	0.520	Acetaminofén
2	⬆️	199.80	1.214	
3	⬆️	193.30	0.451	
4	⬇️	216.10	0.260	
5	⬇️	196.50	0.360	
6	⬇️	191.00	0.203	

Figura N° 13: Espectro de absorción UV-Vis de la muestra MACSA-2 de Acetaminofén tabletas.

# Spectrum Peak Pick Report

09/10/2013 11:59:56 a.m.

Data Set: Muestra FACMK-1 - RawData



Measurement Properties  
Wavelength Range (nm.): 190.00 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: 10.87mg  
Volume: 50 mL  
Dilution: 2500 mL  
Path Length:  
Additional Information:

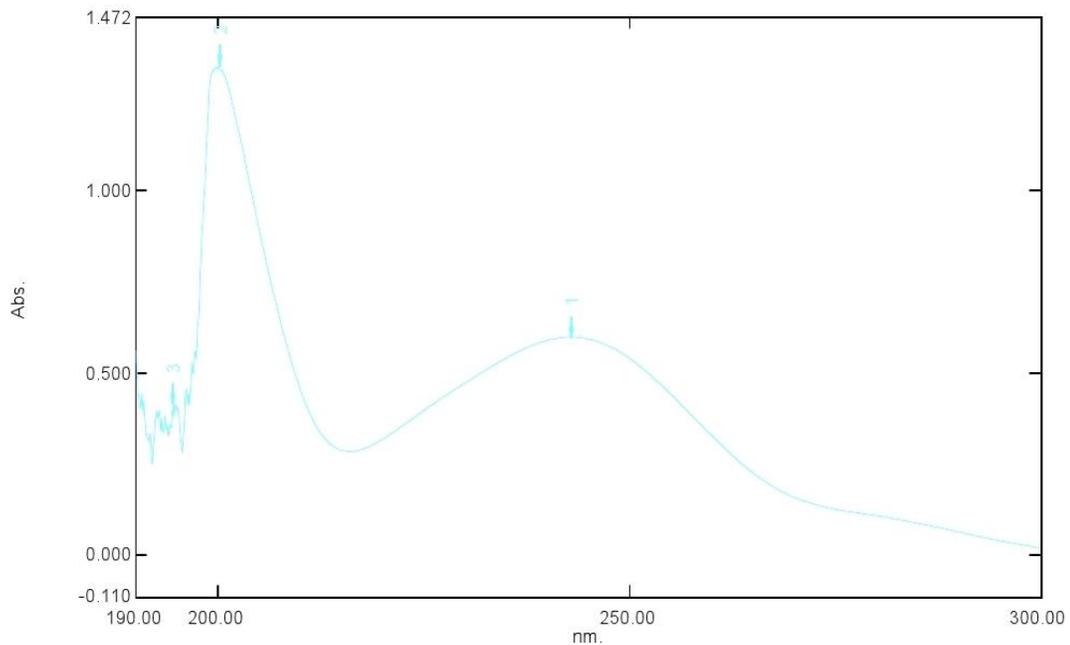
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	🟢	242.80	0.663	Acetaminofén
2	🟢	200.50	1.501	
3	🟢	195.70	0.637	
4	🟢	191.40	0.425	
5	🟡	216.10	0.331	
6	🟡	196.20	0.411	
7	🟡	191.90	0.351	

Figura N° 14: Espectro de absorción UV-Vis de la muestra FACMK-1 de Acetaminofén tabletas.

# Spectrum Peak Pick Report

09/10/2013 12:02:42 p.m.

Data Set: Muestra FACSA-2 - RawData



Measurement Properties  
Wavelength Range (nm.): 190.00 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: 10.87mg  
Volume: 50 mL  
Dilution: 2500 mL  
Path Length:  
Additional Information:

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	🟢	243.00	0.598	Acetaminofén
2	🟢	200.10	1.340	
3	🟢	194.50	0.414	
4	🔵	216.00	0.285	
5	🔵	195.60	0.282	

Figura N° 15: Espectro de absorción UV-Vis de la muestra FACSA-2 de Acetaminofén tabletas.

# Overlay Spectrum Graph Report

09/10/2013 12:04:33 p.m.

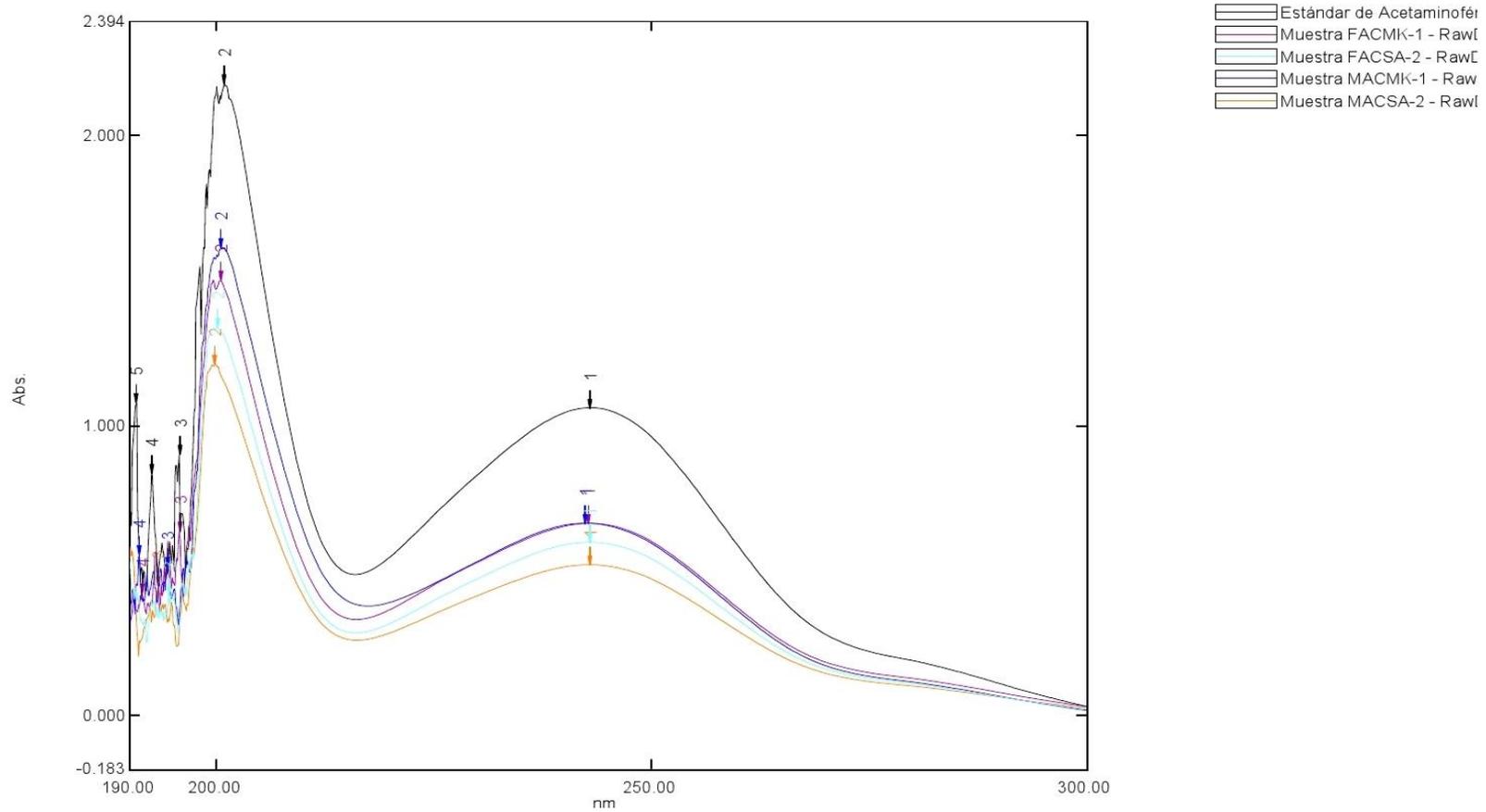
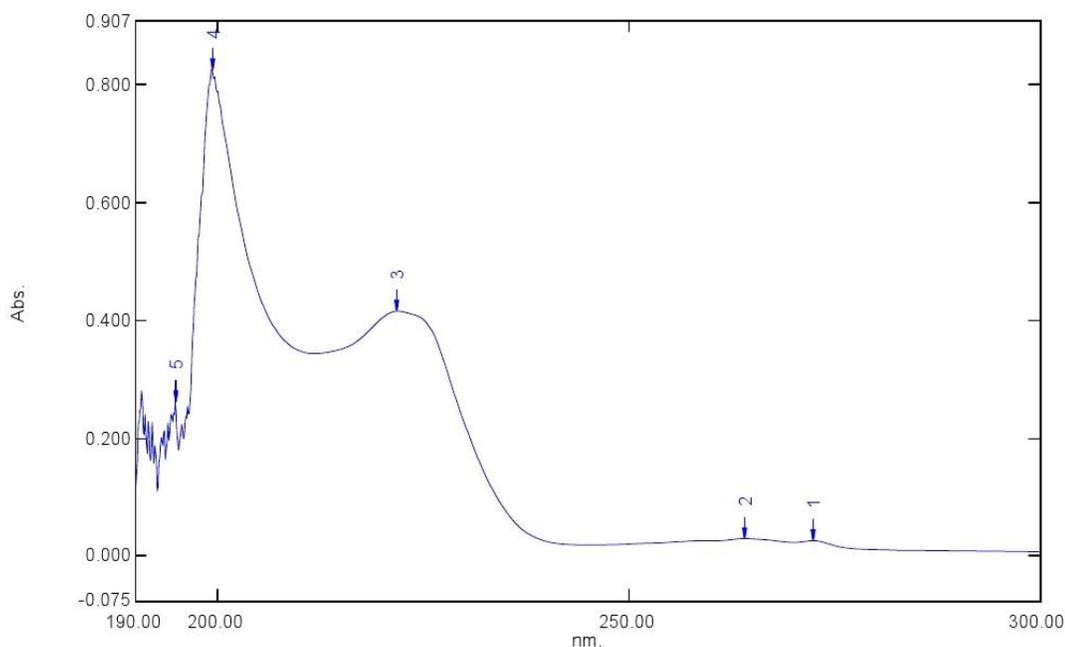


Figura N° 16: Comparación de los diferentes espectros obtenidos de muestras de Acetaminofén tabletas con su Estándar respectivo.

# Spectrum Peak Pick Report

09/10/2013 11:44:23 a.m.

Data Set: Estándar - RawData



Measurement Properties  
Wavelength Range (nm.): 190.00 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: 10.87mg  
Volume: 50 mL  
Dilution: 2500 mL  
Path Length:  
Additional Information:

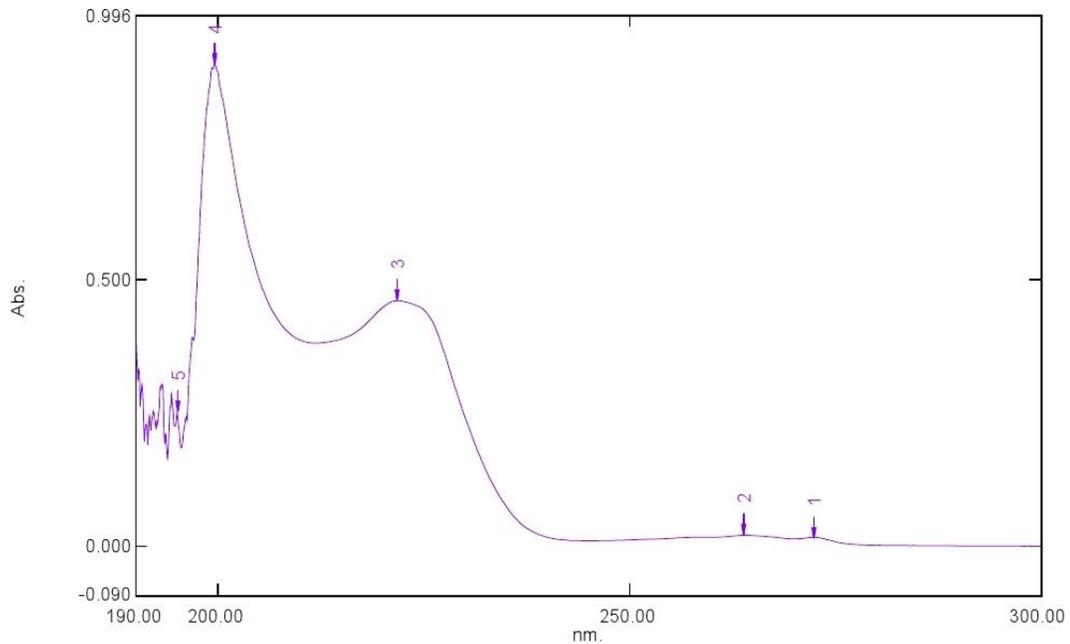
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⬆	272.50	0.026	
2	⬆	264.10	0.030	
3	⬆	221.80	0.415	Ibuprofeno
4	⬆	199.30	0.826	
5	⬆	194.80	0.262	
6	⬇	270.20	0.023	
7	⬇	244.30	0.019	
8	⬇	211.50	0.344	
9	⬇	195.20	0.179	

Figura N°17: Espectro de absorción UV-Vis del Estándar de Ibuprofeno.

# Spectrum Peak Pick Report

09/10/2013 11:45:42 a.m.

Data Set: Muestra MIBFU-3 - RawData



Measurement Properties  
 Wavelength Range (nm.): 190.00 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: 10.87mg  
 Volume: 50 mL  
 Dilution: 2500 mL  
 Path Length:  
 Additional Information:

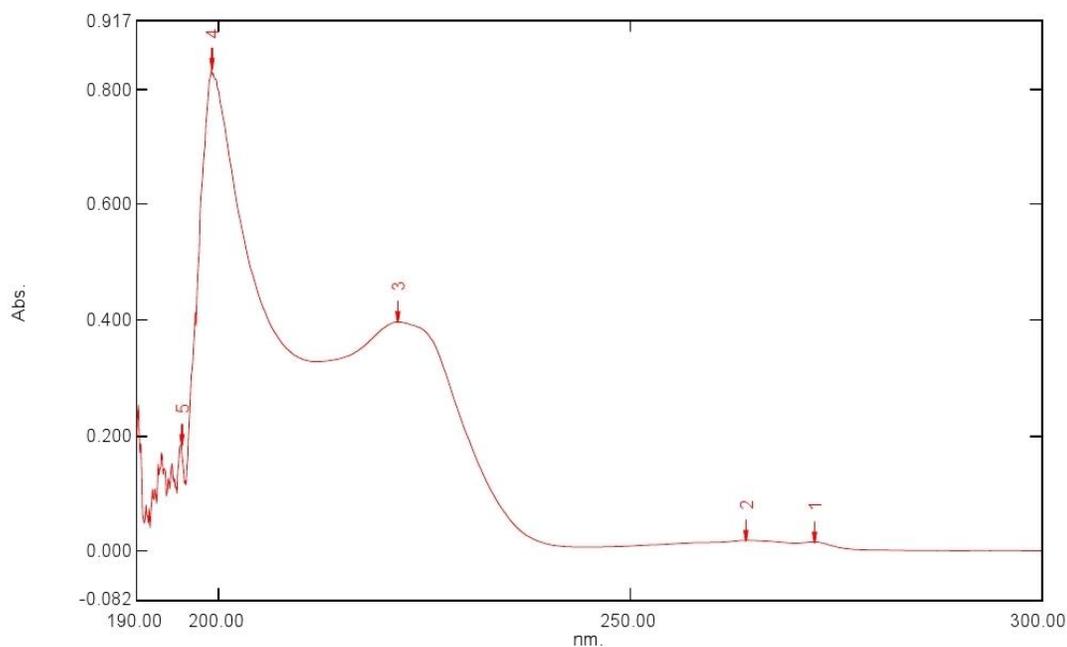
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	272.50	0.018	
2	⊕	264.00	0.021	
3	⊕	221.80	0.462	Ibuprofeno
4	⊕	199.60	0.906	
5	⊕	195.00	0.254	
6	⊖	280.00	0.003	
7	⊖	270.10	0.015	
8	⊖	244.60	0.011	
9	⊖	211.80	0.382	
10	⊖	195.50	0.185	
11	⊖	193.80	0.163	

Figura N° 18: Espectro de absorción UV-Vis de la muestra MIBFU-3 de Ibuprofeno tabletas.

# Spectrum Peak Pick Report

09/10/2013 11:46:35 a.m.

Data Set: Muestra MIBFA-4 - RawData



Measurement Properties  
Wavelength Range (nm.): 190.00 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: 10.87mg  
Volume: 50 mL  
Dilution: 2500 mL  
Path Length:  
Additional Information:

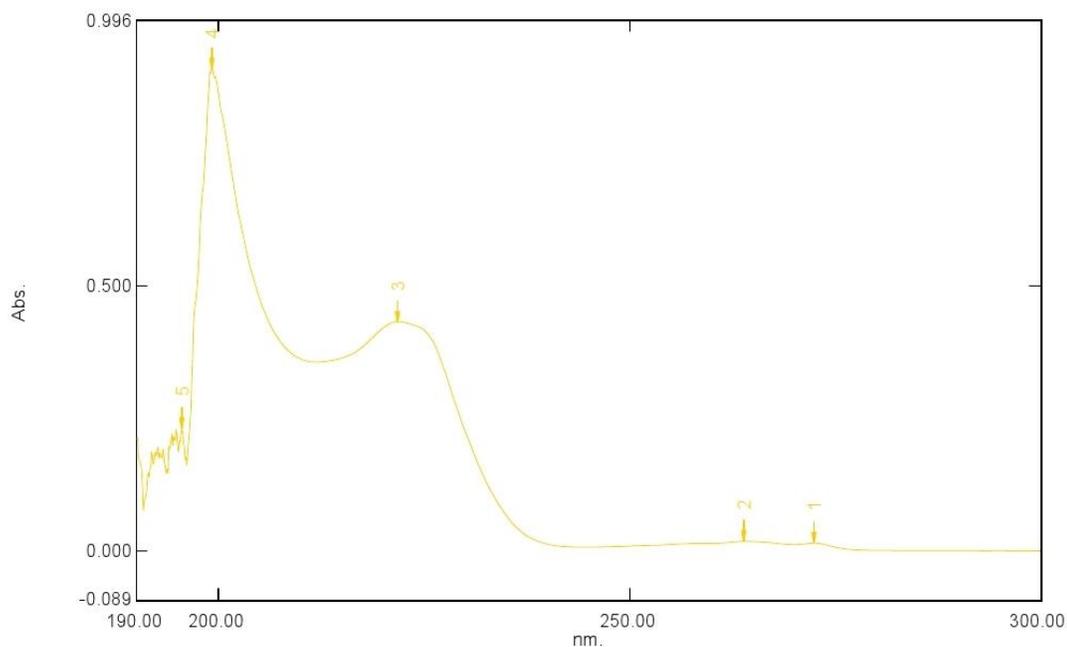
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⬆	272.40	0.017	
2	⬆	264.20	0.020	
3	⬆	221.80	0.397	Ibuprofeno
4	⬆	199.10	0.834	
5	⬆	195.40	0.185	
6	⬇	270.10	0.015	
7	⬇	244.20	0.008	
8	⬇	211.80	0.328	
9	⬇	196.00	0.115	
10	⬇	191.60	0.041	

Figura N° 19: Espectro de absorción UV-Vis de la muestra MIBFA-4 de Ibuprofeno tabletas

# Spectrum Peak Pick Report

09/10/2013 11:47:23 a.m.

Data Set: Muestra FIBFU-3 - RawData



Measurement Properties  
Wavelength Range (nm.): 190.00 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: 10.87mg  
Volume: 50 mL  
Dilution: 2500 mL  
Path Length:  
Additional Information:

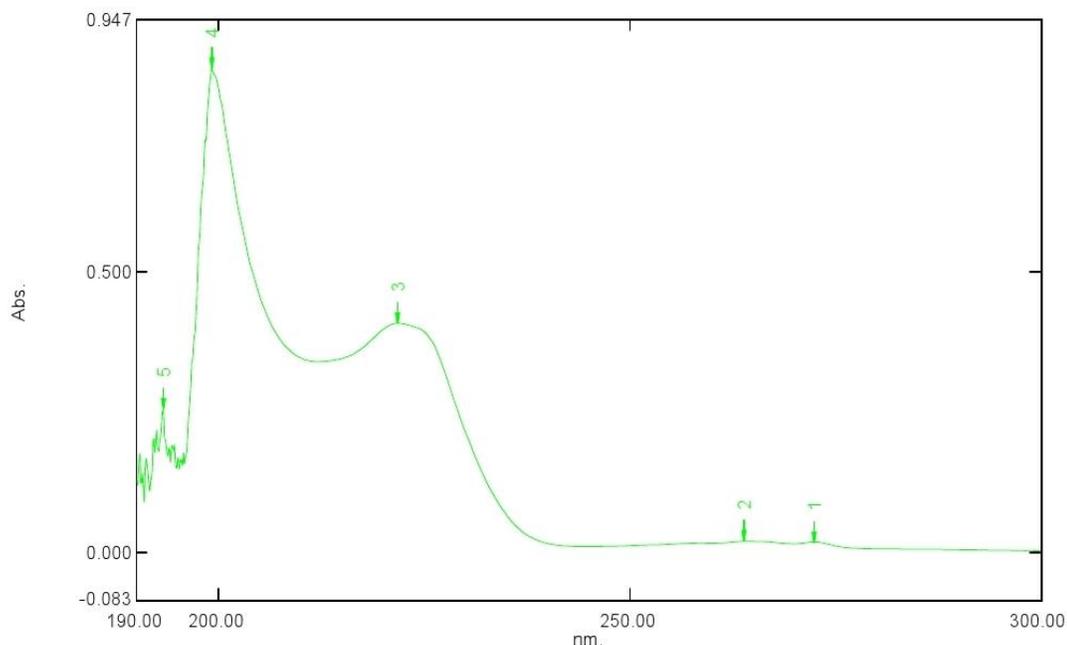
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	272.50	0.016	
2	⊕	263.90	0.019	
3	⊕	221.80	0.432	Ibuprofeno
4	⊕	199.10	0.906	
5	⊕	195.50	0.231	
6	⊖	270.00	0.013	
7	⊖	244.20	0.008	
8	⊖	212.00	0.356	
9	⊖	196.10	0.163	
10	⊖	190.80	0.076	

Figura N° 20: Espectro de absorción UV-Vis de la muestra FIBFU-3 de Ibuprofeno tabletas

# Spectrum Peak Pick Report

09/10/2013 11:49:06 a.m.

Data Set: Muestra FIBFA-4 - RawData



Measurement Properties  
Wavelength Range (nm.): 190.00 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: 10.87mg  
Volume: 50 mL  
Dilution: 2500 mL  
Path Length:  
Additional Information:

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⬆	272.50	0.019	
2	⬆	264.00	0.020	
3	⬆	221.80	0.408	Ibuprofeno
4	⬆	199.10	0.861	
5	⬆	193.20	0.254	
6	⬇	269.90	0.015	
7	⬇	244.30	0.011	
8	⬇	212.00	0.339	
9	⬇	195.20	0.148	
10	⬇	191.60	0.108	

Figura N° 21: Espectro de absorción UV-Vis de la muestra FIBFA-4 de Ibuprofeno tabletas.

# Overlay Spectrum Graph Report

09/10/2013 11:52:30 a.m.

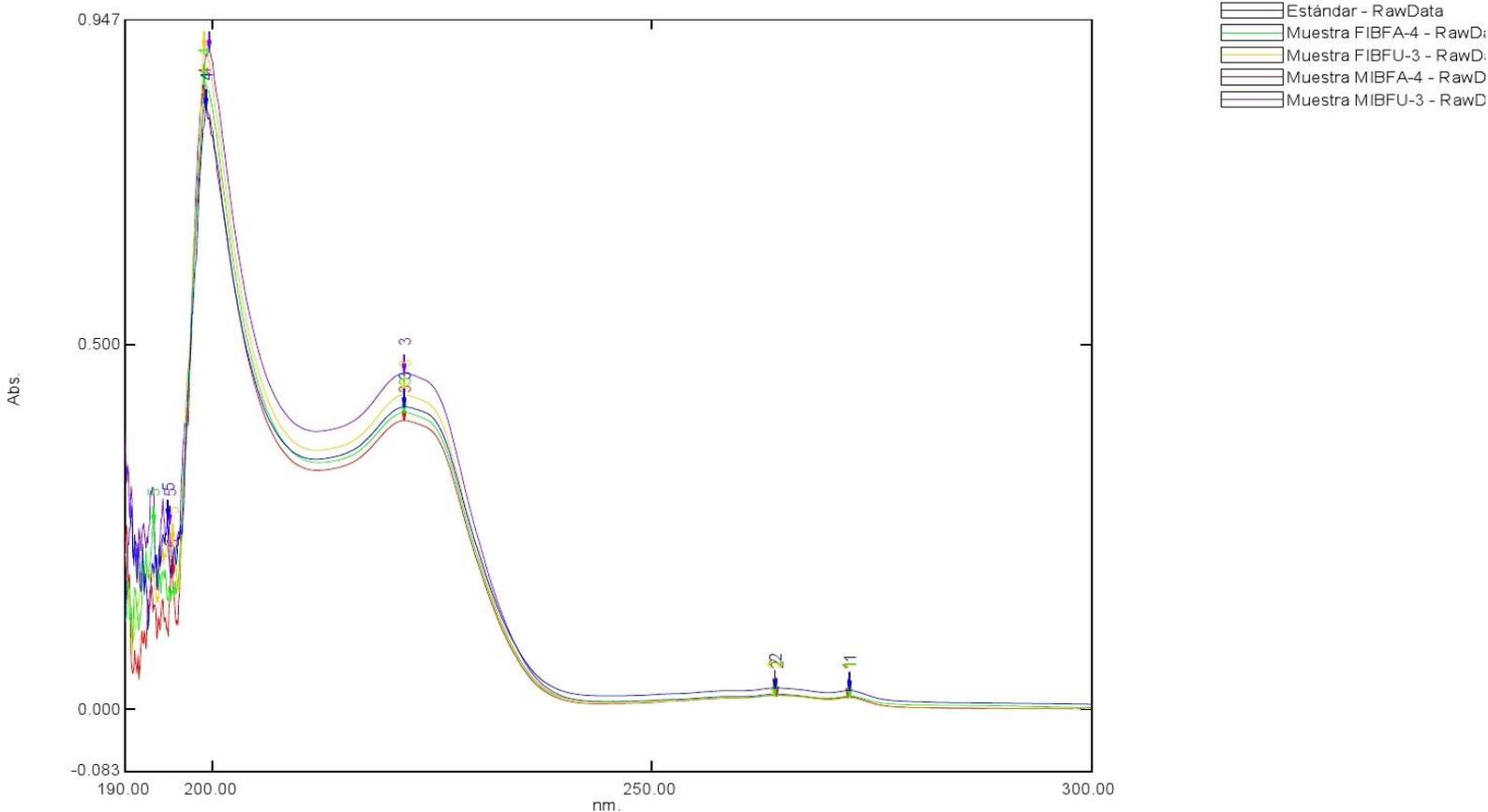


Figura N° 22: Comparación de los diferentes espectros obtenidos de muestras de Ibuprofeno tabletas con su Estándar respectivo.

**ANEXO N° 9**

**INFORMES DE ANÁLISIS DE ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 98: Informe de Análisis para la Muestra MACMK-1

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
MACMK-1	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
13040221	Corporación Bonima, S.A de C.V.	04/2013	04/2016
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro con letras impresas ACE Y MK en cada cara. Contenidas en un blíster color dorado, en caja color celeste con rayas blanco, letra color negro y blanco.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Identificación: Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.		Conforme
- Disolución	Cumple con S1: Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%).		Tableta 1= 100.24% Tableta 2= 103.90% Tableta 3= 103.90% Tableta 4= 103.17% Tableta 5= 101.63% Tableta 6= 101.78%
- Uniformidad de Unidad de Dosis Variación de peso (USP 34) <sub>(16)</sub>	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%).		AV =8.74%
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas de calidad fisicoquímicas realizadas.		
16/06/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b> Betsua Madaí Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado			
<b>Revisó:</b> MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez			

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 98: Continuación

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
MACMK-1	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
13040221	Corporación Bonima, S.A de C.V.	04/2013	04/2016
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro con letras impresas ACE Y MK en cada cara. Contenidas en un blíster color dorado, en caja color celeste con rayas blanco, letra color negro y blanco.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- mg de Acetaminofén por tabletas.	No menos de 450mg y no más de 550mg por tableta.		538.92mg/tableta
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Acetaminofén.		107.78%
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%		0.10%
- Apariencia: Brillantez Homogeneidad	Debe cumplir Requerimientos. Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Color	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Forma	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas de calidad fisicoquímicas realizadas.		
16/06/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b> Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado			
<b>Revisó:</b> MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez			

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 98: Continuación

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
MACMK-1	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
13040221	Corporación Bonima, S.A de C.V.	04/2013	04/2016
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro con letras impresas ACE Y MK en cada cara. Contenidas en un blíster color dorado, en caja color celeste con rayas blanco, letra color negro y blanco.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Dimensiones: Diámetro	Los valores individuales del diámetro de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±2%.		Diámetro 12.7 mm -- 12.8 mm
Espeor	Los valores individuales del Espesor de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±10%.		Espeor 4.3 mm -- 4.5 mm
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades debe tener Dureza menor a 3 KgF.		9.5-- 12.5 KgF
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas de calidad fisicoquímicas realizadas.		
16/06/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 99: Informe de Análisis para la Muestra MACSA-2

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
MACSA-2	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
130110	Caplin Point Laboratories Ltd., India	01/2013	12/2015
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
<b>Descripción</b>			
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con franjas gris y azul con letra color negro.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Identificación: Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.		Conforme
- Disolución	Cumple con S1: Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%).		Tableta 1= 100.82% Tableta 2= 98.33% Tableta 3= 96.36% Tableta 4= 101.48% Tableta 5= 100.53% Tableta 6= 99.51%
- Uniformidad de Unidad de Dosis: Variación de peso (USP 34) <sub>(16)</sub>	Cumple con 10 valores si: AV de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%). Cumple con 30 valores si: $AV \leq L_1 \%$ y ningún valor individual es $\leq (1 - L_2\% * 0.01)M$ y ningún valor individual es $\geq (1 + L_2\% * 0.01)M$ .		AV = 16.95% AV = 16.28%
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con algunas de las pruebas de calidad fisicoquímicas realizadas.		
14/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b> Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado			
<b>Revisó:</b> MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez			

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 99: Continuación

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
MACSA-2	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
130110	Caplin Point Laboratories Ltd., India	01/2013	12/2015
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con franjas gris y azul con letra color negro.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- mg de Acetaminofén por tabletas.	No menos de 450mg y no más de 550mg por tableta.		426.94 mg/tableta.
- Porcentaje sobre lo rotulado.	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Acetaminofén.		85.38%
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%.		0.31%
- Apariencia: Brillantez Homogeneidad	Debe cumplir Requerimientos. Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Color	Debe cumplir Requerimientos.		No Conforme
- Forma	Debe cumplir Requerimientos.		No Conforme
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con algunas de las pruebas de calidad fisicoquímicas realizadas.		
14/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b> Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado			
<b>Revisó:</b> MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez			

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 99: Continuación

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
MACSA-2	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
130110	Caplin Point Laboratories Ltd., India	01/2013	12/2015
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con franjas gris y azul con letra color negro.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Dimensiones: Diámetro	Los valores individuales del diámetro de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio $20 \pm 2\%$ .		Diámetro 12.3 mm --12.5 mm
Espesor	Los valores individuales del Espesor de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio $20 \pm 10\%$ .		Espesor 4.1 mm --4.3 mm
Dureza	Ninguna de las 20 unidades debe tener Dureza menor a 3 KgF.		8.0-- 11.5 KgF
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con algunas de las pruebas de calidad fisicoquímicas realizadas.		
14/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b> Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado			
<b>Revisó:</b> MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez			

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 100: Informe de Análisis para la Muestra FACMK-1

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
FACMK-1	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
13050093	Corporación Bonima, S.A de C.V.	05/2013	05/2016
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro con letras impresas ACE Y MK en cada cara. Contenidas en un blíster color dorado, en caja color celeste con rayas blanco, letra color negro y blanco.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.		Conforme
- Disolución	Cumple con S1: Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%).		Tableta 1= 99.43% Tableta 2= 103.61% Tableta 3= 106.02% Tableta 4= 100.68% Tableta 5= 103.83% Tableta 6= 104.7%
- Uniformidad de Unidad de Dosis: Variación de peso (USP 34) <sub>(16)</sub>	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%).		AV =8.97%
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica realizadas.		
16/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b> Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado			
<b>Revisó:</b> MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez			

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 100: Continuación

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
FACMK-1	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
13050093	Corporación Bonima, S.A de C.V.	05/2013	05/2016
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro con letras impresas ACE Y MK en cada cara. Contenidas en un blíster color dorado, en caja color celeste con rayas blanco, letra color negro y blanco.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- mg de Acetaminofén por tabletas	No menos de 450mg y no más de 550mg por tableta.		538.67mg/tableta.
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Acetaminofén.		107.73%
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%		0.33%
- Apariencia Brillantez Homogeneidad	Debe cumplir Requerimientos. Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Color	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Forma	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica realizadas.		
16/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b> Betsua Madaí Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado			
<b>Revisó:</b> MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez			

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 100: Continuación

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
FACMK-1	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
13050093	Corporación Bonima, S.A de C.V.	05/2013	05/2016
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría de Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro con letras impresas ACE Y MK en cada cara. Contenidas en un blíster color dorado, en caja color celeste con rayas blanco, letra color negro y blanco.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Dimensiones Diámetro	Los valores individuales del diámetro de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±2%.		Diámetro 12.7 mm --12.8 mm
Espesor	Los valores individuales del Espesor de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±10%.		Espesor 4.4 mm -- 4.5 mm
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades debe tener Dureza menor a 3 KgF.		8.0-- 11.0 KgF
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica realizadas.		
16/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b> Betsua Madaí Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado			
<b>Revisó:</b> MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez			

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 101: Informe de Análisis para la Muestra FACSA-2

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
FACSA-2	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
120999	Caplin Point Laboratories Ltd., India	09/2012	08/2015
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con franjas gris y azul con letra color negro.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.		Conforme
- Disolución	Cumple con S1: Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%).		Tableta 1= 96.28% Tableta 2= 100.16% Tableta 3=106.76% Tableta 4=106.54% Tableta 5=105.95% Tableta 6=107.27%
- Uniformidad de Unidad de Dosis: Variación de peso (USP 34) <sub>(16)</sub>	Cumple con 10 valores si: AV de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%).		AV=4.46%
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
16/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 101: Continuación

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
FACSA-2	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
120999	Caplin Point Laboratories Ltd., India	09/2012	08/2015
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
<b>Descripción</b>			
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con franjas gris y azul con letra color negro.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- mg de Acetaminofén por tabletas	No menos de 450mg y no más de 550mg por tableta.		489.94 mg/tableta.
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Acetaminofén.		97.98%
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%.		0.26%
- Apariencia Brillantez Homogeneidad	Debe cumplir Requerimientos. Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Color	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Forma	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
16/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 101: Continuación

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
FACSA-2	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
120999	Caplin Point Laboratories Ltd., India	09/2012	08/2015
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		Cada Tableta contiene: Acetaminofén 500 mg.
<b>Descripción</b>			
Tabletas circulares con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con franjas gris y azul con letra color negro.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Dimensiones Diámetro	Los valores individuales del diámetro de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±2%.		Diámetro 12.4 mm -- 12.5 mm
Espesor	Los valores individuales del Espesor de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±10%.		Espesor 4.2 mm -- 4.4 mm
Dureza	Ninguna de las 20 unidades debe tener Dureza menor a 3 KgF.		6.0 --11.0 KgF
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
16/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**ANEXO N° 10**

**INFORMES DE ANÁLISIS DE IBUPROFENO TABLETAS 600 mg**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 102: Informe de Análisis para la Muestra MIBFU-3

Codificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
MIBFU-3	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
7453	Elaborado por: Flamingo Pharmaceuticals, Ltd.India. Para: FUNIVER, S.A de C.V Droguería FUNIVER.	03/2012	02/2015
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Descripción			
Tabletas cilíndricas con base plana de color beige con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color gris con franjas azul y blanco con letra color blanco y 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 S1: Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%).	Tableta 1= 89.99% Tableta 2=89.54% Tableta 3=88.17% Tableta 4= 88.02% Tableta 5= 89.38% Tableta 6=86.06%	
- Uniformidad de Unidad de Dosis: Variación de peso (USP 34) <sub>(16)</sub>	Cumple con 10 valores si: AV de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%).	AV=7.71%	
Fecha de Análisis	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas de calidad fisicoquímica realizadas.		
19/08/13			
Fecha de Emisión			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 102: Continuación

<b>Codificación de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
MIBFU-3	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
7453	Elaborado por: Flamingo Pharmaceuticals, Ltd. India. Para: FUNIVER, S.A de C.V Droguería FUNIVER.	03/2012	02/2015
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Tabletas cilíndricas con base plana de color beige con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color gris con franjas azul y blanco con letra color blanco y negro.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- mg de Acetaminofén por tabletas.	No menos de 540mg y no más de 660mg por tableta.		553.94 mg/tableta.
- Porcentaje sobre lo rotulado.	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Ibuprofeno.		92.32%
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%.		0.02%
- Apariencia: Brillantez Homogeneidad	Debe cumplir Requerimientos. Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Color	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Forma	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas de calidad fisicoquímica realizadas.		
19/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 102: Continuación

<b>Codificación de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
MIBFU-3	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
7453	Elaborado por: Flamingo Pharmaceuticals Ltd.India.Para: FUNIVER, S.A de C.V. Droguería FUNIVER.	03/2012	02/2015
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Tabletas Cilíndricas con base plana de color beige con una de las caras ranurada por el centro .Contenidas en un blíster color plateado, en caja color gris con franjas azul y blanca con letra color blanco y negro.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Dimensiones: Diámetro	Los valores individuales del diámetro de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±2%.		Diámetro 9.1 mm -- 9.2 mm.
Espesor	Los valores individuales del Espesor de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±10%.		Espesor 6.2 mm – 6.9 mm
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades debe tener Dureza menor a 3 KgF.		10.0 --12.5KgF
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote cumple con las pruebas de calidad fisicoquímica realizadas.		
19/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 103: Informe de Análisis para la Muestra MIBFA-4

Codificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
MIBFA-4	Tabletas		Caja con 100Blísteres por 10 tabletas cada uno.
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
B110914	Elaborado por: Laboratorios FARDEL, El Salvador.	-----	08/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Descripción			
Tabletas cilíndricas con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con letras 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 S2: si el promedio de las 12 unidades (S1+S2) no es menor que Q (80%) y ninguna unidad es menor que Q-15%(65%).		Tableta 1= 67.02% Tableta 2= 86.06% Tableta 3= 74.73% Tableta 4= 83.11% Tableta 5= 82.88% Tableta 6= 84.55% Tableta 7= 87.34% Tableta 8= 89.38% Tableta 9= 86.96% Tableta 10=89.99% Tableta 11=84.85% Tableta 12=85.46% Promedio= 83.53%
Fecha de Análisis	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con las de calidad fisicoquímica realizada.		
16/08/13			
Fecha de Emisión			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 103: Continuación

<b>Codificación de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
MIBFA-4	Tabletas		Caja con 100Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
B110914	Elaborado Por: Laboratorios FARDEL El Salvador.	-----	08/2014
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Tabletas cilíndricas con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro .Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con letra azul.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Uniformidad de Unidad de Dosis Variación de peso (USP 34)(16)	Cumple con 10 valores si: AV de las 10 unidades es menor o igual a L1%(15.0%).  Cumple con 30 valores si: AV ≤ L <sub>1</sub> % y ningún valor individual es ≤ (1 - L <sub>2</sub> % * 0.01)M y ningún valor individual es ≥ (1 + L <sub>2</sub> % * 0.01)M.		AV = 20.38%  AV =20.15%
- mg de Acetaminofén por tabletas	No menos de 540mg y no más de 660mg por tableta.		475.25 mg/tableta.
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Ibuprofeno.		79.20%
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%.		0.009%
- Apariencia: Brillantez Homogeneidad	Debe cumplir Requerimientos. Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con las pruebas calidades fisicoquímicas realizadas.		
16/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 103: Continuación

<b>Codificación de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
MIBFA-4	Tabletas		Caja con 100Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
B110914	Elaborado Por: Laboratorios FARDEL El Salvador.	-----	08/2014
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Tabletas cilíndricas con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro .Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con letra azul.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Color	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Forma	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Dimensiones: Diámetro	Los valores individuales del diámetro de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±2%.		Diámetro 9.0 mm --9.1 mm
Espesor	Los valores individuales del Espesor de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±10%.		Espesor 5.5 mm --5.8 mm
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades debe tener Dureza menor a 3 KgF.		10.0-12.5 KgF
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con las pruebas de calidad fisicoquímica realizadas.		
16/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 104: Informe de Análisis para la Muestra FIBFU-3

<b>Código de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
FIBFU-3	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
5728	Elaborado por: Flamingo Pharmaceuticals, Ltd.India. Para: FUNIVER, S.A de C.V Droguería FUNIVER	05/2011	04/2014
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Tabletas cilíndricas con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color gris con franjas azul y blanca con letra color blanco y negro.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.		Conforme
- Disolución	Cumple con S1: Ninguna de las 6 unidades es menor que Q+5%(85%).		Tableta1=85.83% Tableta 2 =86.06% Tableta 3=90.67% Tableta 4=87.19% Tableta 5= 87.57% Tableta 6=89.38%
- Uniformidad de Unidad de Dosis Variación de peso (USP 34) <sub>(16)</sub>	Cumple con 10 valores si: AV de las 10 unidades es menor o igual a L1 %(15.0%).		AV=13.42%
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con algunas pruebas fisicoquímicas realizadas.		
21/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b> Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado			
<b>Revisó:</b> MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez			

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 104: Continuación

Codificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
FIBFU-3	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
5728	Elaborado por: Flamingo Pharmaceuticals, Ltd. India. Para: FUNIVER, S.A de C.V Droguería FUNIVER	05/2011	04/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
Descripción			Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Tabletas cilíndricas con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color gris con franjas azul y blanca con letra color blanco y negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- mg de Acetaminofén por tabletas	No menos de 540mg y no más de 660mg por tableta.	519.61 mg/tableta.	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Ibuprofeno.	86.52%	
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%.	0.001%	
- Apariencia: Brillantez Homogeneidad	Debe cumplir Requerimientos. Debe cumplir Requerimientos.	Conforme	
- Color	Debe cumplir Requerimientos.	Conforme	
- Forma	Debe cumplir Requerimientos.	Conforme	
Fecha de Análisis	<b>Observaciones</b> Este lote no cumple con algunas pruebas fisicoquímicas realizadas.		
21/08/13			
Fecha de Emisión			
14/10/13			
<b>Analistas:</b> Betsua Madaí Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado			
<b>Revisó:</b> MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez			

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 104: Continuación

Codificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
FIBFU-3	Tabletas		Caja con 10 Blísteres por 10 tabletas cada uno
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
5728	Elaborado por: Flamingo Pharmaceuticals, Ltd. India. Para: FUNIVER, S.A de C.V Droguería FUNIVER	05/2011	04/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Descripción			
Tabletas cilíndricas con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color gris con franjas azul y blanco con letra color blanco y negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Dimensiones: Diámetro	Los valores individuales del diámetro de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±2%.	Diámetro 9.0 mm --9.1mm	
Espesor	Los valores individuales del Espesor de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±10%.	Espesor 6.6 mm--6.8 mm	
- Dureza	Ninguna de las 20 unidades debe tener Dureza menor a 3 KgF.	11.5 -- 13.5KgF	
Fecha de Análisis	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con algunas pruebas fisicoquímicas realizadas.		
21/08/13			
Fecha de Emisión			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 105: Informe de Análisis para la Muestra FIBFA-4

Codificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
FIBFA-4	Tabletas		Caja con 100 Blísteres por 10 tabletas cada uno.
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
B110914	Elaborado Por: Laboratorios FARDEL El Salvador.	-----	08/2014
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
Descripción			Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Tabletas cilíndricas con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con letras 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 S2: el promedio de las 12 unidades (S1+S2) no es menor que Q (80%) y ninguna unidad es menor que Q-15%(65%).		Tableta 1=80.54% Tableta 2=84.85% Tableta 3=86.66% Tableta 4= 88.18% Tableta 5= 87.42% Tableta 6=89.61% Tableta 7=82.88% Tableta 8=89.38% Tableta 9=89.08% Tableta 10=88.55% Tableta 11=90.36% Tableta 12=88.93% Promedio= 87.20%
Fecha de Análisis	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con algunas pruebas fisicoquímicas realizadas.		
20/08/13			
Fecha de Emisión			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madaí Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 105: Continuación

<b>Codificación de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
FIBFA-4	Tabletas		Caja con 100Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
B110914	Elaborado Por: Laboratorios FARDEL El Salvador.	-----	08/2014
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Tabletas cilíndricas con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro. Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con letra azul.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Uniformidad de Unidad de Dosis Variación de peso (USP 34) <sub>(16)</sub>	Cumple con 10 valores si: AV de las 10 unidades es menor o igual a L1 % (15.0%).  Cumple con 30 valores si: $AV \leq L_1 \%$ y ningún valor individual es $\leq (1 - L_2\% * 0.01)M$ y ningún valor individual es $\geq (1 + L_2\% * 0.01)M$ .		AV = 17.59% AV = 18.27%
- mg de Acetaminofén por tabletas.	No menos de 540mg y no más de 660mg por tableta.		497.98 mg/tableta.
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Ibuprofeno.		82.99%
- Friabilidad	La pérdida de peso no debe ser mayor al 1%.		0.07%
- Apariencia Brillantez Homogeneidad	Debe cumplir Requerimientos. Debe cumplir Requerimientos.		No conforme
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con algunas pruebas fisicoquímicas realizadas.		
20/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

Tabla N° 105: Continuación

<b>Codificación de la muestra</b>	<b>Forma Farmacéutica</b>		<b>Presentación</b>
FIBFA-4	Tabletas		Caja con 100Blísteres por 10 tabletas cada uno.
<b>N° de Lote</b>	<b>Procedencia</b>	<b>Fecha de Fabricación</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
B110914	Elaborado Por: Laboratorios FARDEL El Salvador.	-----	08/2014
<b>Método de Análisis</b>	<b>Bibliografía</b>		<b>Contenido por unidad de dosificación</b>
Espectrofotometría Ultravioleta Visible.	USP 34 <sub>(16)</sub> , Abarca Estrada <sub>(1)</sub>		
<b>Descripción</b>			Cada Tableta contiene: Ibuprofeno 600 mg.
Tabletas cilíndricas con base plana de color blanco con una de las caras ranurada por el centro .Contenidas en un blíster color plateado, en caja color blanco con letra azul.			
<b>Determinaciones</b>	<b>Especificaciones</b>		<b>Resultados</b>
- Color	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Forma	Debe cumplir Requerimientos.		Conforme
- Dimensiones: Diámetro	Los valores individuales del diámetro de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±2%.		Diámetro 9.0 mm--9.1 mm
Espesor	Los valores individuales del Espesor de 20 tabletas se encuentran en el rango de diámetro promedio 20±10%.		Espesor 5.6 mm –5.8 mm
Dureza	Ninguna de las 20 unidades debe tener Dureza menor a 3 KgF.		6.0 -- 11.5KgF
<b>Fecha de Análisis</b>	<b>Observaciones:</b> Este lote no cumple con algunas pruebas fisicoquímicas realizadas.		
20/08/13			
<b>Fecha de Emisión</b>			
14/10/13			
<b>Analistas:</b>	Betsua Madai Consuegra Amaya, Miguel Isaac Torres Guardado		
<b>Revisó:</b>	MSc. Ernesto Eliseo Ayala Mejía Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez		

**ANEXO N° 11**

**MATERIAL, CRISTALERIA Y EQUIPO A UTILIZAR EN LAS  
DIFERENTES PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD FISICOQUIMICA**

## 1. IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Tabla N° 106: Cristalería, material y equipo para la prueba Identificación y Cuantificación.

<b>CRISTALERIA</b>	<b>MATERIAL</b>	<b>EQUIPO</b>
1 Balón volumétrico de 100.0 mL	Papel filtro de poro fino (#40)	Balanza analítica
2 Balones volumétricos de 50.0 mL	Papel Glassin	Espectrofotómetro UV-VIS
1 Balón volumétrico de 10.0 mL.		
2 Pipetas volumétricas de 1.0 mL		
2 Beakers 100.0mL		
2 Agitadores de vidrio		
1 Probeta de vidrio de 25.0mL		
1 Probeta de vidrio de 10.0mL		
1 Mortero y pistilo		

## 2. DISOLUCIÓN

Tabla N° 107: Cristalería, material y equipo para la prueba Disolución

<b>CRISTALERIA</b>	<b>MATERIAL</b>	<b>EQUIPO</b>
1 Pipeta volumétrica de 10.0 mL	Papel filtro de poro fino (#40)	Balanza analítica
1 Pipeta volumétrica 1.0 mL	Papel Glassin	Aparato Disolutor
1 Balón volumétrico de 50.0 mL		Espectrofotómetro UV-VIS
1 Probeta de vidrio de 25.0mL		
2 Agitadores de vidrio		

### 3. UNIFORMIDAD DE UNIDAD DE DOSIS

Tabla N° 108: Cristalería, material y equipo para la prueba Uniformidad de Unidad de Dosis

<b>MATERIAL</b>	<b>EQUIPO</b>
Papel Glassin	Balanza analítica

### 4. FRIABILIDAD

Tabla N° 109: Cristalería, material y equipo para la prueba Friabilidad.

<b>CRISTALERIA</b>	<b>MATERIAL</b>	<b>EQUIPO</b>
1 Vidrio de reloj	Papel Glassin	Balanza analítica
	Escobilla	Friabilizador

### 5. APARIENCIA, COLOR Y FORMA

Tabla N° 110: Cristalería, material y equipo para las pruebas Apariencia, Color y Forma

<b>CRISTALERIA</b>	<b>MATERIAL</b>
1 Vidrio de reloj	Papel Glassin

### 6. DUREZA Y DIMENSIONES

Tabla N° 111: Cristalería, material y equipo para la prueba Dureza

<b>CRISTALERIA</b>	<b>MATERIAL</b>	<b>EQUIPO</b>
1 Vidrio de reloj	Papel Glassin	Durómetro
		Pie de rey o micrómetro