

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL  
DE HUAMANGA**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE  
FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



**Estudio comparativo de la estabilidad química de  
tabletas de paracetamol como especialidades  
farmacéuticas genérica y comercial. Ayacucho -  
2011.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICA**

**PRESENTADO POR:  
BACH. CHALCO ALCA, JUANA KARMINA**

**AYACUCHO – PERÚ**

**2013**

## **ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**

**Bach. Juana Karmina CHALCO ALCA**

**R.D. N° 041-2014-FCB-D**

En la ciudad de Ayacucho siendo las cuatro de la tarde del día viernes once de abril del año dos mil catorce en el auditorio del Departamento Académico de Ciencias Biológicas bajo la presidencia del Mg. José Manuel Diez Macavilca, Miembro encargado según Memorando N° 139-2014-UNSCHE-FCB y con la asistencia de los miembros; Mg. Maricela López Sierralta, quién además actuará como Secretaria Docente (e), Mg. Marco Rolando Aronés Jara (Asesor) y Mg. Enrique Javier Aguilar Felices (Cuarto Jurado), para recepcionar la sustentación de tesis: "Estudio comparativo de la estabilidad química de tabletas de paracetamol como especialidades farmacéuticas genérica y comercial. Ayacucho 2011, presentado por la Srta. Juana Karmina CHALCO ALCA quien pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutica.

El presidente encargado inicia el acto de sustentación, solicitando a la Secretaria Docente (e) verifique la documentación en mesa y de lectura a la Resolución Decanal N° 041-2014-FCB-D; luego del cual cede la palabra a la sustentante para que inicie la exposición del trabajo de investigación en el tiempo correspondiente no mayor a cuarenta y cinco minutos.

La sustentante inicia el acto de exposición, utilizando para este fin diapositivas proyectadas por un equipo multimedia para una mejor explicación, culminando su intervención en el tiempo estipulado.

Luego se inicia la segunda parte en la cual los miembros del Jurado calificador realizan las observaciones, aclaraciones o preguntas que crean por conveniente para luego proceder a la evaluación y calificación de la exposición de la sustentante.

A la sustentante y al público se le solicitó que abandonen el auditorio dejando al Jurado Calificador en libertad de deliberar y evaluar como sigue:

JURADO CALIFICADOR	EXPOSICIÓN	RESPUESTAS	PROMEDIO
Mg. José Manuel Díez Macavilca	18	18	18
Mg. Maricela López Sierralta	17	17	17
Mg. Marco Rolando Aronés Jara	18	18	18
Mg. Enrique Javier Aguilar Felices	17	17	17
		TOTAL	18

De la evaluación realizada la sustentante obtiene la calificación promedio de DIECIOCHO (18) de lo cual dan fe los miembros del Jurado Calificador estampando su firma al pie de la presente.

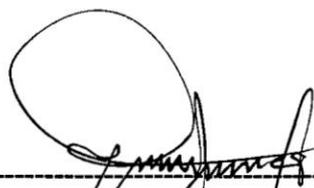
Culmina la sustentación siendo las seis y treinta de la noche.



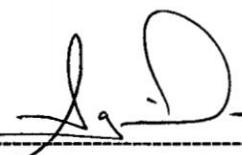
Mg. José Manuel Díez Macavilca  
Presidente (e) – Miembro



Mg. Maricela López Sierralta  
Secretaria docente (e)  
Miembro



Mg. Marco Rolando Aronés Jara  
Miembro – Asesor



Mg. Enrique Javier Aguilar Felices  
Miembro

## **DEDICATORIA**

A mis padres, mi hijo y mi familia.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por haberme permitido en sus aulas recibir las bases científicas de mi formación profesional. Asimismo, a los docentes de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, particularmente a mi asesor, Mg. Marco Rolando Arones Jara, por su grandiosa contribución académica y humana.

A los Oficiales de la oficina de Criminalística de la Policía Nacional del Perú - Ayacucho, por su apoyo durante la ejecución del presente trabajo de investigación.

A mi familia, por su paciencia, su tiempo y su incansable apoyo en todas las etapas de mi vida.

## ÍNDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
ÍNDICE GENERAL	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Estabilidad de productos farmacéuticos	5
2.3. Estabilidad química	6
2.4. Fecha de caducidad	13
2.5. Periodo de caducidad	13
2.6. Ecuación de Arrhenius	14
2.7. Tiempo de conservación y condiciones de almacenamiento	15
2.8. Tabletas de paracetamol	16
2.9. Especialidades farmacéuticas	18
III. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1. Lugar del trabajo de investigación	21
3.2. Población y muestra	21
3.3. Diseño metodológico para la recolección de datos	23
3.4. Diseño experimental	26
3.5. Análisis estadístico	28
IV. RESULTADOS	29
V. DISCUSIÓN	39
VI. CONCLUSIONES	47
VII. RECOMENDACIONES	49
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXOS	53

## ÍNDICE DE TABLAS

		Página
Tabla 1.	Condiciones climáticas medias: datos medios al aire libre y en el local de almacenamiento Parámetros	6
Tabla 2.	Esquema de la cuantificación espectrofotométrica del acetaminofén agua-metanol.	25

## ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1.	Formas de comprimidos	16
Figura 2.	Representación de la estructura química del paracetamol	17
Figura 3.	Representación de la reacción de la síntesis química del paracetamol	17
Figura 4.	Variación de la concentración del Paracetamol en función del tiempo, para una reacción de primer orden, a temperatura ambiente. Ayacucho, 2011.	30
Figura 5.	Variación de la concentración del Paracetamol en función del tiempo, para una reacción de primer orden, a 30 °C. Ayacucho, 2011.	31
Figura 6.	Variación de la concentración del Paracetamol en función del tiempo, para una reacción de primer orden, a 42 °C. Ayacucho, 2011.	32
Figura 7.	Variación de la concentración del Paracetamol en función del tiempo, para una reacción de primer orden, a 70 °C. Ayacucho, 2011.	33
Figura 8.	Variación de las constantes de velocidad de reacción de la degradación del paracetamol como especialidad farmacéutica comercial, según la Gráfica de Arrhenius. Ayacucho, 2011.	34
Figura 9.	Variación de las constantes de velocidad de reacción de la degradación del paracetamol como especialidad farmacéutica genérica, según la Gráfica de Arrhenius. Ayacucho, 2011.	35
Figura 10.	Fecha de vencimiento del paracetamol en diferentes especialidades farmacéuticas comercial y genérico, para un estudio de estabilidad acelerado. Ayacucho, 2011.	36
Figura 11.	Fecha de vencimiento del paracetamol en diferentes especialidades farmacéuticas comercial y genérico, para un estudio de estabilidad a largo plazo. Ayacucho, 2011.	37
Figura 12	Comparación de la fecha de vencimiento del paracetamol como especialidades farmacéuticas comercial y genérica con el valor declarado por el fabricante. Ayacucho, 2011.	38

## ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Protocolo para el procedimiento experimental del procesamiento de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.	54
Anexo 2. Tabletas de paracetamol genérica y comercial, adquiridas en la Farmacia Universal. Lima, 2011.	55
Anexo 3. Determinación del peso de las tabletas de paracetamol, Ayacucho, 2011.	56
Anexo 4. Proceso de trituración de las tabletas de paracetamol. Ayacucho, 2011.	57
Anexo 5. Preparación de los reactivos y procesamiento de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.	58
Anexo 6. Espectrofotómetro UV-Visible empleado para la lectura de la absorbancia de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.	59
Anexo 7. Procedimiento para determinar la absorbancia de las muestras de paracetamol en el espectrofotómetro UV-Vis. Ayacucho, 2011.	60
Anexo 8. Parámetros fisicoquímicos de las muestras de paracetamol comercial y genérico. Ayacucho, 2011.	61
Anexo 9. Concentración (%) de las muestras de paracetamol, a temperatura ambiente. Ayacucho, 2011.	62
Anexo 10. Constante de reacción de las muestras de paracetamol ( $k_1$ ) a temperatura ambiente. Ayacucho, 2011.	63
Anexo 11. Constante de reacción de las muestras de paracetamol a 25°C ( $k_{25}$ ). Ayacucho, 2011.	64
Anexo 12. Periodo de validez ( $t_{90\%}$ y $t_{95\%}$ ) de las muestras de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial. Ayacucho, 2011.	65
Anexo 13. Periodo de validez ( $t_{90\%}$ y $t_{95\%}$ ) de las muestras de paracetamol como especialidad farmacéutica genérica. Ayacucho, 2011.	66

		Página
Anexo 14.	Comparación de la fecha de caducidad del paracetamol como especialidad farmacéutica comercial y genérica, experimental con el valor declarado por el fabricante. Ayacucho, 2011.	67
Anexo 15.	Valores descriptivos de la estabilidad química de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.	68
Anexo 16.	Análisis de varianza para el estudio de la estabilidad de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.	69
Anexo 17.	Comparación múltiple de la prueba de Tukey para la estabilidad de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.	70
Anexo 18.	Matriz de consistencia.	71

## RESUMEN

La eficacia de los medicamentos y su seguridad dependen entre otros factores de una correcta temperatura de almacenamiento, su conservación incorrecta puede significar un riesgo elevado para la salud de los pacientes, además de un importante impacto económico. El objetivo del siguiente trabajo es comparar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, como especialidad farmacéutica: comercial y genérica. El tipo de investigación es básica experimental y ha sido desarrollado en los laboratorios del área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga y los laboratorios de Criminalística de la Dirección Territorial Policial - Ayacucho, durante los meses de junio a noviembre del 2011. Las muestras, constituidas por 2100 tabletas de paracetamol tanto genéricas y comerciales, fueron adquiridas en la Farmacia "Universal" de la ciudad de Lima, durante el estudio se observaron propiedades como: olor, sabor, color, masa promedio, dimensión, contenido de principio activo. La cuantificación de paracetamol se realizó por espectrofotometría UV-Vis empleando el método agua-metanol. Por otra parte, se realizó estudios de estabilidad a condiciones ambientales y un estudio acelerado a temperatura controlada de 30°C, 42°C y 70°C hasta los 90 días, con los datos obtenidos se efectuó los cálculos correspondientes para determinar el orden de reacción, la constante de reacción ( $k_1$ ), luego se elaboró el gráfico de Arrhenius para cada muestra, para determinar la constante de reacción a 25°C ( $k_{25}$ ) y el  $t_{90\%}$  y  $t_{1/2}$  para cada muestra. Los resultados obtenidos nos permitieron comparar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, entre especialidades farmacéuticas comercial y genérica, a partir del período de validez determinado para las muestras, tanto por estabilidad a temperatura ambiente como por estabilidad acelerada, las que superan el periodo de validez establecido por el fabricante de 3 a 19 meses (Panadol® = 10,47 meses; Mejorax® = 6,51; Dolocare® = 5,51; Gen Far = 3,1 y Naturgen = 18,4 meses) a excepción del Paracetamol 500 mg de IQ Farma, que caduca 5,9 meses antes de lo establecido en la etiqueta.

Palabras clave: Estabilidad química, tabletas de paracetamol, especialidades farmacéuticas.

## I. INTRODUCCIÓN

En nuestro país existen, en la actualidad, cerca de 30 laboratorios e industrias farmacéuticas, que importan y producen paracetamol solo (no combinado), es decir como monofármaco, sea bajo la denominación de especialidad farmacéutica genérica o como especialidad farmacéutica comercial.<sup>1</sup>

Desde años atrás los laboratorios que producen medicamentos comerciales (Especialidades farmacéuticas comerciales, EFC), aducen que éstos poseen mayor eficacia y estabilidad que los medicamentos genéricos debido a la formulación de dichas especialidades farmacéuticas que contienen diversos excipientes adicionales que logran mejorar, en considerable medida, la cinética y estabilidad, así como su mejor biodisponibilidad en el organismo, lo cual mejora la eficacia del producto, mientras que las Industrias productoras o importadoras de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) afirman que no existe mayores diferencias en cuanto a los aspectos mencionados por tratarse de los mismos principios activos y que los procesos de fabricación son similares<sup>2</sup>.

Los medicamentos que se comercializan, en diferentes establecimientos comerciales de salud y los que son manejados y administrados por el Ministerio de Salud, en la ciudad de Ayacucho; recorren un largo camino antes de llegar a su destino; desde el lugar donde se fabricó (producción, acondicionamiento o empaque), y su distribución hasta el usuario, pasando por diferentes y variables

condiciones de almacenamiento y transporte que podrían afectar directamente su estabilidad.

En el trabajo de investigación se desea comprobar si existe o no diferencia en cuanto a la estabilidad química de ambos productos: tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial (EFC) y genérica (EFG), para ello se someterá la muestra a un estudio acelerado de estabilidad química a diferentes temperaturas (30°, 42° y 70°C) y a temperatura ambiente.

Por tal motivo, se plantea el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Comparar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, entre especialidades farmacéuticas: comercial (EFC) y genérica (EFG).

Objetivos específicos:

- Determinar la fecha de vencimiento de las muestras de paracetamol, a 25°C, realizando ensayos acelerados de estabilidad química a temperatura ambiente y controlada (30°C, 42°C y 70°C).
- Evaluar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, como especialidad farmacéutica genérica mediante la determinación de la fecha de vencimiento.
- Evaluar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, como especialidad farmacéutica comercial mediante la determinación de la fecha de vencimiento.
- Establecer las diferencias existentes entre los resultados de estabilidad química obtenidos para ambas especialidades farmacéuticas: comercial y genérica.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

León y *et al*,<sup>3</sup> publicó un artículo titulado: Estudio de estabilidad de las tabletas de Kogrip®, empleando el método de cromatografía líquida de alta resolución, considerando que el Kogrip®, es un antigripal en tableta que contiene en su composición paracetamol y clorfenamina más excipientes, las que fueron sometidas a estudios acelerados de estabilidad a temperatura controlada y la influencia de la humedad en la formulación, obteniéndose como resultado de ello que las tabletas mantenían una buena estabilidad física y química durante un período de 14 meses en las condiciones de envase y almacenamiento establecidos para este medicamento, y que la estabilidad térmica de este producto era óptima y proponen como fecha de vencimiento provisional un período de 12 meses, además que el producto se mantiene estable a condiciones de humedad relativa de 86%. A su vez los estudios de estabilidad por vida de estante, evidencian que el medicamento mantiene sus parámetros de calidad transcurridos los 14 meses de su fabricación, y las características organolépticas se encuentran inalteradas.

Inga,<sup>4</sup> comprobó que los parámetros farmacocinéticos del paracetamol en una forma farmacéutica sólida (tableta), a dosis única de 500 mg determinados a 2760 m.s.n.m. son:  $C_{m\acute{a}x}$  11,882  $\mu\text{g/ml}$  +/- 1,084  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$  0,625 h +/- 0,110 hm

k el  $0,548 \text{ h}^{-1} \pm 0,210 \text{ h}^{-1}$ . Dosis iguales de paracetamol (500 mg) contenidas en una tableta y 20,83 ml de jarabe, son alternativas farmacéuticas, bajo las condiciones de experimentación adoptadas en el trabajo; considerando que ambas formulaciones alcanzan la ventana terapéutica ( $C_{\text{máx}}$ ), se absorben con rapidez ( $T_{\text{máx}}$ ) y sus magnitudes de absorción son altas.

Huamani<sup>5</sup>, desarrolló un esquema de validación del método de disolución del paracetamol y diclofenaco sódico en comprimidos recubiertos y el método analítico por HPLC, demostró y documentó que dicho método resulta ser confiable por cumplir con los parámetros de especificidad, exactitud, linealidad, precisión, sensibilidad y robustez, ya que éste permite determinar, de manera exacta, la liberación de los analitos de paracetamol y diclofenaco sódico en comprimidos recubiertos mediante el método de disolución propuesto, determinándose que el tiempo de desintegración de paracetamol y diclofenaco sódico en comprimidos recubiertos fue de 24 minutos.

Arredondo y *et al*,<sup>6</sup> presentó en el XXV Congreso de la Sociedad Mexicana de Electroquímica, el trabajo denominado: Degradación electroquímica de paracetamol mediante procesos de oxidación avanzada, en el que abordan el estudio por dos diferentes métodos: la Fotocatálisis, utilizando un foto reactor y dos diferentes tipos de catalizadores:  $\text{TiO}_2$  y  $\text{CuO/TiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  en un medio acuoso en presencia de  $\text{H}_2\text{O}_2$  y luz UV; y por métodos electrocatalíticos usando electrodos modificados de carbón vítreo reticulado (CVR), como  $\text{TiO}_2/\text{CVR}$  y  $\text{CuO/TiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CVR}$  modificados en CVR, mediante las técnicas analíticas de Espectroscopia UV-Vis, HPLC con detección UV-Vis y carbón orgánico total, los que permitieron observar los porcentajes de conversión, la formación de productos intermediarios. Con el estudio realizado demostró que el paracetamol es estable en medio acuoso, durante la fotólisis la degradación del fármaco presenta un 20% en presencia de  $\text{H}_2\text{O}_2$  se degrada a compuestos intermediarios

como hidroquinona y benzoquinona hasta ácidos carboxílicos y posteriormente llega a su completa mineralización  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . El análisis cinético de los datos experimentales muestra que la reacción de degradación del paracetamol sigue una cinética de primer orden, mostrando mayor porcentaje de conversión en medio ácido de peróxidos de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

## **2.2. Estabilidad de productos farmacéuticos**

Es la propiedad primordial de un producto farmacéutico para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características: físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.<sup>7</sup>

La estabilidad de los medicamentos depende en buena parte de las condiciones de almacenamiento. Para asegurar la eficacia y seguridad terapéutica de un preparado farmacéutico se debe determinar su calidad, la que depende de la estabilidad del producto. Esta puede definirse como la capacidad para permanecer dentro de las especificaciones establecidas para asegurar su identidad, fuerza, calidad y pureza.<sup>8</sup>

### **2.2.1. Factores que inciden sobre la estabilidad de un producto farmacéutico**

Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, entre ellos: la actividad del o los principios activos, la interacción entre éstos y los excipientes, el proceso de elaboración, la forma posológica, el sistema de recipiente, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación, y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto. Estas variables, pueden ejercer un efecto positivo o negativo sobre el o los principios activos.<sup>8</sup>

Los estudios predictivos de estabilidad se hacen manejando generalmente la temperatura como variable generadora de la degradación del principio activo. Otros factores cotidianos y contextuales que técnicamente podrían asociarse

para aumentar o reducir este proceso no se pueden considerar por su carácter aleatorio. El único aspecto más o menos predictor son las temperaturas en las zonas geográficas y las condiciones de almacenamiento; ambas, desafortunadamente en muchas ocasiones, fuera del control humano, sea por la naturaleza misma o por factores económicos y tecnológicos. En función a las condiciones de almacenamiento, establecen cuatro zonas climáticas<sup>7</sup>:

Tabla 1. Condiciones climáticas medias: datos medidos al aire libre y en el local de almacenamiento.

Zona climática	Datos medidos al aire libre		Datos medidos en el local de almacenamiento	
	°C	HR (%)	°C	HR (%)
I : Templada	10,9	75	18,7	45
II : Sub tropical, posiblemente con humedad elevada	17,0	70	21,1	52
III : Cálida/seca	24,4	39	26,0	54
IV : Cálida/húmeda	26,5	77	28,4	70

Fuente: Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes.

HR (%): Humedad Relativa expresada en porcentaje.

### 2.3. Estabilidad química

Es la capacidad que tiene un fármaco de mantener sus propiedades fisicoquímicas y terapéuticas durante un tiempo determinado a condiciones de almacenamiento previamente establecidas, el mismo que debe ser determinado tras una serie de estudios que permitan establecer su tiempo de uso sin que disminuya su actividad farmacológica y no afecte la salud de quienes lo utilicen, ni se altere ninguna de sus características propias de la forma farmacéutica en la cual ha sido formulada.<sup>7</sup>

### **2.3.1. Determinación de la estabilidad química**

Dentro de un programa de estabilidad, los estudios cinéticos toman una gran importancia, puesto que permite establecer la vida media de un determinado compuesto o sustancia, lo cual nos permite además determinar la velocidad con que una sustancia se degrada bajo ciertas condiciones, ello es de mucha utilidad para poder establecer hasta cuándo un fármaco puede ser de utilidad terapéutica y desde cuándo se convierte en inactivo e inclusive tóxico.<sup>9</sup>

Los estudios de estabilidad son pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.<sup>9</sup>

### **2.3.2. Métodos de predicción de la estabilidad**

La Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1 -1993, señala que el estudio de predicción de estabilidad se realiza acelerando los procesos de degradación del principio activo, mediante el incremento de la temperatura de almacenamiento (condiciones exageradas de almacenamiento, dependiendo de las especificaciones de cada sustancia), dado que la velocidad de reacción del principio activo a diferentes temperaturas, está en función al tiempo.<sup>10</sup>

**a. Estudios acelerados de estabilidad.** Son estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, empleando condiciones exageradas de almacenamiento.<sup>11</sup>

Los estudios acelerados son aplicados a productos en la etapa de pre formulación y desarrollo para la estimación de la fecha de expiración o vencimiento, además constituyen un importante parámetro del control de calidad.<sup>12</sup> Fueron diseñados para incrementar la intensidad de la degradación química o cualquier cambio físico que se producen en un determinado principio

activo, droga, u otros productos, bajo condiciones exageradas de almacenamiento, sobre todo en aquellos productos que no indican restricción en las condiciones de almacenamiento, en particular de la temperatura de almacenaje.<sup>9</sup>

La International Conference on Harmonization (ICH), en 1993, introduce como pautas de los ensayos acelerados, el empleo una temperatura de  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con una humedad relativa (HR) permitida de  $75\% \pm 5\%$  como prueba rutinaria por un período de seis meses. El principal objetivo es evaluar posibles daños ocasionados por la degradación del fármaco por acción de la temperatura, además se evalúa el impacto a corto plazo de la exposición a diversas condiciones de almacenamiento diferentes a las señaladas en el protocolo del fármaco, lo cual ocurre normal y frecuentemente durante el proceso de distribución y comercialización del fármaco desde su salida del laboratorio de una Industria Farmacéutica hasta el consumidor. Además de ello la ICH – 1993, introduce los llamados ensayos “fall back”, como una alternativa que permite corregir fallas de los ensayos acelerados cuando se dan cambios significativos. Los “fall back” son estudios a condiciones intermedias, a una temperatura de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y una HR de  $60\% \pm 5\%$ .<sup>13</sup>

**b. Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real).** Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normal o particular.<sup>10</sup>

**c. Estudios de anaquel.** Son estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción de un determinado producto almacenados, a condiciones normales o particulares establecidas por el fabricante y según corresponda a cada fármaco de acuerdo a las características del principio activo.<sup>10</sup>

**d. Método analítico indicativo de estabilidad.** Es un método analítico cuantitativo basado en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada principio activo de un medicamento, este método permite distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación, de manera que el fármaco pueda ser cuantificado con mayor exactitud y precisión.<sup>10</sup>

**e. Gang-testing o ensayos agrupados.** Es la evaluación de la estabilidad de medicamentos en condiciones reales de almacenamiento en diferentes centros o establecimientos farmacéuticos. Se toman varias muestras al azar y se llevan a ser analizadas en el laboratorio. Este tipo de estudio presenta una “dificultad” superable, que viene a ser la determinación del tiempo de fabricación, ya que al ser tomadas al azar implica que las muestras pertenezcan a lotes diferentes de fabricación, y no obstante diferentes fechas de fabricación, pero ésta podría ser fácilmente deducible por el número de lote de fabricación.<sup>9</sup>

**f. Estudios de estrés químico.** Se denomina “estrés” al estudio que se realiza sometiendo a la droga o principio activo a condiciones exageradas de temperatura de almacenamiento, controlada y continua, esto es, a 42 °C por un período de cinco semanas (35 días) ininterrumpidas, lo que equivaldría a dos años de almacenamiento del mismo producto a condiciones de temperatura ambiente.<sup>9</sup>

### **2.3.3. Cinética de las reacciones**

Los estudios de cinética química requieren de un riguroso control experimental, y con elementos que procuren la mayor precisión de los resultados que se puedan registrar, puesto que el principal objetivo es la elucidación de los mecanismos de reacción que se produzcan en el fármaco. Esta información nos permite abordar en forma racional la estabilización de las drogas y la previsión de la vida útil de las mismas y de sus condiciones apropiadas de almacenamiento.<sup>9</sup>

### 2.3.4. Velocidad de reacción

Se denomina así al cambio de la concentración de uno de los reactantes de una reacción química en función del tiempo, lo que podría implicar la desaparición de alguno de los reactantes y la aparición de productos. La velocidad con la que un medicamento se degrada depende del tipo de reacción, su velocidad específica o constante de reacción, temperatura y concentración de sustancia que reacciona, es decir, se degrada.<sup>9</sup>

### 2.3.5. Orden de reacción

Indica la forma en que la concentración de una sustancia varía en función a determinados factores (temperatura, tiempo, pH, humedad, etc.).<sup>14</sup>

- Reacción de orden cero. La velocidad de degradación es independiente de la concentración de los reactantes, está dada por la siguiente fórmula:

$$k_0 t = C_0 - C$$

Donde:

$k_0$  Constante de velocidad.

$t$  Tiempo

$C_0$  Concentración inicial

$C$  Concentración final, medida en un tiempo  $t$

En esta ecuación la concentración es directamente proporcional al tiempo, de manera que:

$$k_0 = (C_0 - C)/t$$

$$t = (C_0 - C)/k_0$$

$$C = -k_0 t + C_0$$

$$C_0 = C + k_0 t$$

$$k_0 = (C_0 - C)/t$$

- Reacción de primer orden. La velocidad de reacción depende de la concentración de una de los reactantes:

$$k_1 t = \ln C_0 - \ln C$$

Donde:

$\ln$  logaritmo natural

$k_1$  constante de Velocidad.

$t$  tiempo

$C_0$  concentración inicial

$C$  concentración final, medida en un tiempo  $t$

Es decir, que la velocidad es directamente proporcional a la concentración, de manera que:

$$k_1 = (\ln C_0 - \ln C)/t$$

$$t = (\ln C_0 - \ln C)/k_1$$

$$\ln C_0 = -k_1 t + \ln C$$

$$\ln C = -k_1 t + \ln C_0$$

- Reacción de segundo orden

\* Primer caso. La velocidad de reacción depende de la concentración de dos reactantes:

$$k_2 t = (1/C) - (1/C_0)$$

Donde:

$C$  concentración final del reactante

$C_0$  concentración inicial del reactante

$k_2$  constante de velocidad.

$t$  tiempo

De esta ecuación se desprende que:

$$k_2 = [(1/C) - (1/C_0)]/t$$

$$t = [(1/C) - (1/C_0)]/k_2$$

$$C = -k_2 t + (1/C_0)$$

\* Segundo caso. Cuando en la reacción participan dos reactantes (A+B) que van a dar origen a otros productos, en la que las concentraciones de los reactivos no son iguales; los datos cinéticos ha de ser considerados entonces en relación con las magnitudes siguientes:

- a        concentración inicial de A
- b        concentración inicial de B
- x        descenso de la concentración de A y B en el tiempo t
- (a - x) concentración de A en el tiempo t
- (b - x) concentración de B en el tiempo t

Resultando:

$$k_2 t = 1/(a - b) \ln[b(a - x)]/[a(b - x)]$$

Donde:

- ln    logaritmo natural
- $k_2$     constante de Velocidad.
- t    tiempo

- Reacción de orden n. En esta reacción, la velocidad es directamente proporcional a la concentración elevada a la potencia n, de manera que:

$$(n - 1)k_n t = \left(1/C^{(n-1)}\right) - \left(1/C_0^{(n-1)}\right)$$

Donde:

- n    número de reactantes (diferente de 1)
- $k_n$     constante de velocidad.
- t    tiempo
- $C_0$     concentración inicial
- C    concentración final, medida en un tiempo t

De la ecuación desprendemos:

$$k_n = \left(\frac{1}{C^{(n-1)}}\right) - \left(\frac{1}{C_0^{(n-1)}}\right)/(n - 1)t$$

$$t = \frac{\left( \left( \frac{1}{C^{(n-1)}} \right) - \left( \frac{1}{C_0^{(n-1)}} \right) \right)}{(n-1)k_n}$$

#### 2.4. Fecha de caducidad

Es la fecha que precisa el momento límite supuesto en que el producto aún se ajusta a sus especificaciones, siempre y cuando se haya almacenado correctamente. Esta definición implica la idea de que más allá de esta fecha el medicamento podría perder sus propiedades. Se establece para cada lote, agregando el tiempo de conservación a la fecha de fabricación. Generalmente esta información debe ser colocada en la etiqueta del recipiente individual de los productos medicamentosos.<sup>7</sup>

Las propiedades de los medicamentos que pueden alterarse por su caducidad y sus consecuencias potenciales, son:

- Químicas, ya cada ingrediente activo puede variar su integridad química y la potencia declarada.
- Físicas, ya que pueden alterarse algunas propiedades físicas originales: apariencia, uniformidad, disolución, color, etc.
- Microbiológicas, porque puede afectarse la esterilidad o la resistencia al crecimiento bacteriano.
- Terapéuticas, pudiendo modificarse los efectos terapéuticos.
- Toxicológicas, ya que pudieran ocurrir cambios en la toxicidad por formación de productos tóxicos.<sup>11</sup>

#### 2.5. Periodo de caducidad

Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normal o particular. Está referido al período consignado por el fabricante basado en los estudios de estabilidad, este periodo no debe exceder de cinco años.<sup>10</sup>

**2.5.1. Periodo de caducidad tentativo.** Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza en base a los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto.<sup>10</sup>

**2.5.2. Predicción del tiempo de expiración de los productos farmacéuticos.**

Este pronóstico se logra mediante el empleo de la ecuación de Arrhenius, para predecir sobre los valores de alta temperatura, velocidad de descomposición del producto en determinadas condiciones de conservación, y se calcula al conjunto de cuantificaciones del principio activo que se obtienen al someter el producto a diferentes temperaturas, para ello es necesario seguir el siguiente orden:

- Determinar el orden de la reacción.
- Determinar la constante de velocidad de reacción.
- Determinar la velocidad de degradación a temperatura ambiental (25°C), para ello es necesario elaborar la gráfica de Arrhenius y determinar la Energía de activación.
- Determinación del tiempo de expiración, vale decir la degradación del producto al 90% o al 95% ( $t_{90}$  o  $t_{95}$  respectivamente) y el período de vida media ( $t_{1/2}$  o  $t_{50}$ ).<sup>11</sup>

**2.6. Ecuación de Arrhenius.** El efecto de la temperatura sobre la constante de velocidad de la mayor parte de las reacciones en estado sólido se puede describir mediante la expresión y gráfica de Arrhenius. Los estudios acelerados de estabilidad se basan en esta ecuación, en la que expresa que el logaritmo neperiano (ln) de la constante específica de la velocidad de degradación (k) está en función inversa de la temperatura absoluta a la cual se realiza el estudio, expresada en grados Kelvin (°K), obteniéndose la siguiente expresión:<sup>11</sup>

- Expresión de Arrhenius, expresado en función a logaritmo de k:

$$\log k = \log A - \left( \frac{\Delta E_a}{2.303R} \right) \times \frac{1}{T}$$

Donde:

k constante de degradación

A concentración de la sustancia

$E_a$  energía de activación (cal/mol)

R constante universal de gases (1,9872 cal/mol)

T Temperatura (°K)

## **2.7. Tiempo de conservación y condiciones de almacenamiento recomendadas**

El tiempo de conservación se determina siempre en relación con la temperatura de almacenamiento. Si los lotes de un producto tienen diferentes características de estabilidad, el tiempo de conservación propuesto deberá basarse en la estabilidad del menos estable, a menos que haya razones de peso para hacerlo de otra manera. Los resultados de los estudios de estabilidad, incluidas las características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas del medicamento, según sea necesario se evalúan con vistas a establecer un tiempo de conservación preliminar.<sup>7</sup>

### **2.7.1. Condiciones de almacenamiento normales**

Está referida a las condiciones de conservación de los medicamentos recomendada para la mejor preservación de la mayoría de los medicamentos, que salvo especificaciones particulares para casos específicos, es en locales secos (no más de 65% de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C), al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación.<sup>10</sup>

**2.7.2. Condiciones de almacenamiento particulares.** Son condiciones específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las que dependen de la naturaleza del principio activo, éstas se indican en el marbete del medicamento.<sup>10</sup>

## 2.8. Tabletas de paracetamol

**2.8.1. Tabletas farmacéuticas o comprimidos.** Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada (se calcula que representa entre el 40% y el 70% de todas las formas de dosificación). La mayoría de los comprimidos están destinados a la administración de fármacos por vía oral, aunque también pueden ser administrados por otras vías alternativas como la vaginal o la subcutánea.<sup>12</sup>

### 2.8.2. Formas de los comprimidos<sup>12</sup>

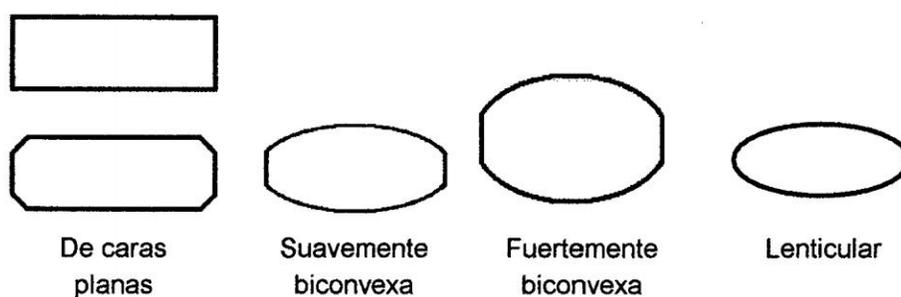


Figura 1. Formas más habituales de los comprimidos

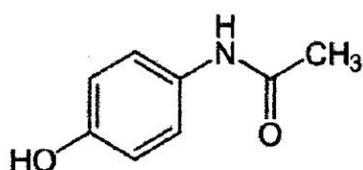
### 2.8.3. Evidencia de inestabilidad de los comprimidos

- Presencia de polvo suelto en el fondo del recipiente.
- Grietas o abultamiento en la superficie de la tableta.
- Astilladuras.
- Alteración de color, moteado o decoloración, debido a la fotosensibilidad de los componentes, lo cual se traduce en una alteración química.
- Fusión entre tabletas.
- Apariencia de cristales en la superficie de las tabletas o paredes del envase, presión de gas en caso de las tabletas efervescentes.
- Las alteraciones de la consistencia del comprimido.

- Modificaciones de la dureza, friabilidad, desarrollo microbiano y aparición de manchas en la superficie, se atribuyen a un almacenamiento deficiente.<sup>11</sup>

#### 2.8.4. Paracetamol

**a. Aspecto químico.** Se conoce con este nombre al N-(4-hidroxifenil)etanamida también denominado N-acetil-para-aminofenol, p-acetilaminofenol, o para-acetilaminofenol, o comúnmente conocido como acetaminofén, cuya fórmula química viene dada por:  $C_8H_9NO_2$ , y tiene un peso molecular de 151,2 g/mol.<sup>15</sup>



p – acetilaminofenol

Figura 2. Representación de la estructura química del paracetamol

Químicamente viene a ser un derivado del p-aminofenol, que a su vez es derivado de la anilina.<sup>15</sup>

**b. Síntesis.** El paracetamol se obtiene a partir de la reacción del p-aminofenol con anhídrido acético, se produce la acetilación del primero, obteniéndose como productos el paracetamol y ácido acético.<sup>16</sup>

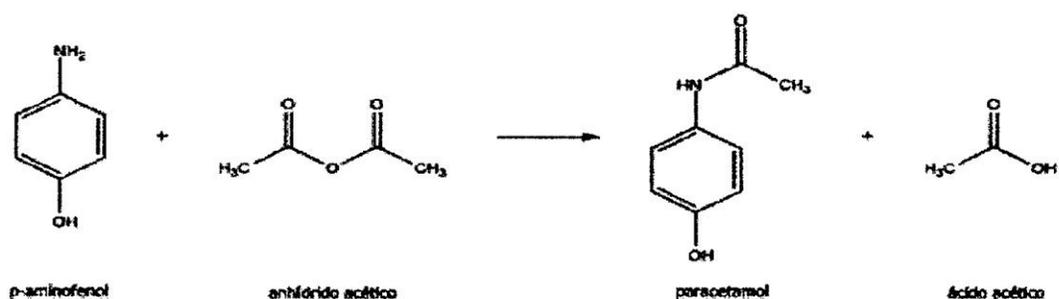


Figura 3. Representación de la reacción de la síntesis química del paracetamol

**c. Relación estructura actividad.** La mayoría de antipiréticos analgésicos derivan del fenol y la anilina, ambas sustancias están conformados por un grupo hidroxilo y amino respectivamente sobre el anillo bencénico, siendo ambas sustancias responsables de las acciones farmacológicas.<sup>16</sup>

**d. Propiedades.** El paracetamol o acetaminofén (p-aminofenol) es un fármaco con propiedades analgésicas, sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares responsables de la aparición del dolor. Además, tiene efectos antipiréticos. Se presenta habitualmente en forma de cápsulas, comprimidos, jarabe o gotas de administración por vía oral, solo o combinado con otros principios activos.<sup>15</sup>

**e. Especificaciones.** Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, una muestra de paracetamol debe cumplir con las siguientes especificaciones:

- Es un polvo blanco, cristalino e inodoro.
- Fácilmente soluble en etanol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y solución 1N de hidróxido de sodio; poco soluble en cloroformo.
- El paracetamol como sustancia de referencia debe ser secado sobre gel de sílica por espacio de 18 horas.
- Temperatura de fusión oscila entre 168°C – 172°C.
- El pH del paracetamol está entre 5,1 – 6,5.
- No debe contener más de 0,5% de humedad.
- No debe contener más de 0,001% de metales pesados
- No debe contener más del 0,02% de sulfatos.
- No debe contener más de 0,014% de cloruros.
- No debe contener sulfuros.
- Debe conservarse en recipiente cerrado y protegido de la luz.<sup>17</sup>

## **2.9. Especialidades farmacéuticas**

El término especialidad farmacéutica no obedece a un concepto científico, sino jurídico, y sirve para individualizar cada entidad medicamentosa que exige una autorización legal de comercialización. De esta forma se considera especialidad farmacéutica a todo medicamento, alimento-medicamento, y denominación

especial, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta al público, que haya sido inscrito en el correspondiente registro farmacéutico y autorizado su propietario para la preparación y venta.<sup>18</sup>

#### **2.9.1. Especialidades farmacéuticas comerciales originales**

Son fármacos de formulación innovadora, registrados y comercializados por el laboratorio que lo descubre, los que por derecho adquieren la patente del fármaco por un tiempo determinado que justifica los costos que acarrea los esfuerzos de investigación y desarrollo necesarios para el descubrimiento de una determinada molécula para su posterior utilización, otorgándole el monopolio para su comercialización por el tiempo establecido.<sup>19</sup>

#### **2.9.2. Especialidades farmacéuticas comerciales con licencia**

Son E.F.C. originales descubiertas por diferentes laboratorios, cuya patente se comercializa a otros laboratorios, otorgándoles la licencia para su comercialización por un tiempo determinado.<sup>20</sup>

#### **2.9.3. “Copias”**

Son fármacos o formulaciones originales que al caducar la patente adquirida por el laboratorio que lo descubrió, y vende la formulación a otros laboratorios, otorgándole derechos para su comercialización con diferentes denominaciones comerciales que el laboratorio que lo adquiere le pone (Nombre Comercial o de Marca), diferente al nombre original o su denominación común internacional (DCI), el mismo que es patentado y adquiere la calidad de Marca Registrada.<sup>20</sup>

#### **2.9.4. Especialidad farmacéutica genérica (EFG)**

Las especialidades farmacéuticas genéricas identificadas con las siglas EFG son los conocidos como medicamentos genéricos. Son medicamentos con la misma eficacia terapéutica, seguridad y calidad que el original.<sup>20</sup> Sus características principales son:

- Tener igual composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica que el medicamento original.

- Ser igual de seguro y eficaz que el medicamento original, porque están garantizados por las autoridades sanitarias y el laboratorio farmacéutico que los fabrica.
- Su eficacia está totalmente asegurada por que debe estar avalado por más de 10 años de uso clínico continuado.
- La máxima seguridad de un genérico está garantizada, ya que tiene el mismo perfil de seguridad que el medicamento de marca.
- Su calidad es garantizada, ya que el fabricante es un laboratorio farmacéutico al que se le exige el mismo nivel de control que para el resto de sus medicamentos.
- Figurar en su etiquetado las siglas "EFG".
- Ser su precio menor que el medicamento original (existen precios de referencia), porque ya están amortizados los costes de investigación, y se ajustará al de referencia, que indica el importe máximo que pagará la Seguridad Social por un medicamento concreto.

Una vez que los derechos de patente caducan, los principios activos incluidos en los medicamentos innovadores pueden ser comercializados libremente por diferentes laboratorios. Ello da origen al medicamento genérico, que es un producto que tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características farmacológicas que el medicamento de marca utilizado como referencia. La evidencia empírica muestra que el precio de los medicamentos genéricos es significativamente menor que los de marca, lo que se atribuye a que sus costos no incluyen los gastos en investigación.<sup>20</sup>

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1. Lugar del trabajo de investigación**

El presente trabajo de investigación se realizó en los laboratorios del Área Académica de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga y en los laboratorios del Departamento de Criminalística de la Dirección Territorial Policial de Ayacucho – DIRTEPOL - Ayacucho, durante los meses de junio a noviembre 2011.

#### **3.2. Población y muestra**

##### **3.2.1. Población**

Está constituida por tabletas de paracetamol como especialidades farmacéuticas comercial y genérico, que se expenden en diferentes oficinas farmacéuticas a nivel nacional.

##### **3.2.2. Muestra**

La muestra estuvo constituida de 2 100 tabletas de paracetamol:

- 1050 tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica genérica de tres laboratorios diferentes (Gen Far, IQ Farma, y Laboratorios Naturales y Genéricos S.A.C.), y
- 1 050 tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial de tres laboratorios diferentes (GlaxoSmitKline, Farmacéutica del pacífico S.A.C. y ALKEM Laboratorios Limited)

### **3.2.3. Materiales Empleados**

#### **a. Reactivos químicos**

Los reactivos empleados: Metanol, y el agua desionizada, así como el Paracetamol de Referencia (Estándar) fueron adquiridos en la distribuidora de Productos químicos CIATEX.

#### **b. Equipamiento**

Las muestras que se emplearon para los estudios acelerados fueron sometidas a tres temperaturas en estufas:

- Para las muestras sometidas a 30°C, se empleó la estufa marca Memmert, modelo BE400.
- Para las muestras sometidas 42°C, se empleó la estufa marca Memmert, modelo NE 600.
- Para las muestras sometidas a 70°C, se empleó la estufa marca Memmert, modelo BE 400.
- Para pesar las muestras se empleó una balanza analítica Marca OHAUS Modelo AS200 de Serie: 3526, manufacturado por OHAUS Corporation, de fabricación Americana (USA) la que posee una capacidad máxima de 202 g y una lectura mínima de 0,0001g.
- Para leer la absorbancia de las muestras se ha empleado un espectrofotómetro UV – VIS SpectroScan 50V con serie N° 05-1811-17-0016., empleando celdas de cuarzo de 1 cm<sup>3</sup>, tal como indica la técnica analítica del paracetamol (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos<sup>17</sup>).

#### **c. Otros**

- Los materiales de vidrio, como pipetas (de 1, 3 y 5 ml), matraces aforados (de 250 ml), embudos, fiolas (de 100 ml) y frascos de vidrio empleadas fueron de uso exclusivo para cada muestra, procurando reducir, cualquier posibilidad de contaminación cruzada que pudiera generarse entre las diferentes muestras.

- Para medir las dimensiones de las tabletas se empleó un Vernier o Pie de Rey, marca SOMET INOX CHROM.
- Para controlar la temperatura tanto de las estufas como del ambiente, se empleó tres termómetros de capacidad de: -10 °C a 100 °C, y un termómetro ambiental.
- Para el filtrado de las muestras se empleó papel filtro Millipore® de filtración lenta, para evitar interferencias al momento de la lectura de las absorbancias.

### **3.3. Diseño metodológico para recolección de datos**

#### **3.3.1. Tipo de muestreo**

Para el presente trabajo se empleó el sistema de muestreo por conveniencia.

Se utilizó tabletas de paracetamol de 500 mg de tres especialidades farmacéuticas genérica:

- Paracetamol 500 mg. - laboratorio GenFar,
- Paracetamol 500 mg. - laboratorio IQFarma,
- Paracetamol 500 mg. – laboratorio Naturgen;

y de tres especialidades farmacéuticas comerciales:

- Panadol® 500 mg. – Laboratorio Glaxo Smith Klin,
- Mejorax® - laboratorio Farmacéutica del Pacífico S.A.C. y
- Dolocare® - ALKEM Laboratories Limited.

Todos los comprimidos declaran en su empaque primario y secundario contener 500 mg de paracetamol por tableta.

Las muestras fueron adquiridas en la Farmacia “Universal” de la ciudad de Lima, a fin de mantener cierto grado de homogeneidad en cuanto a condiciones de almacenamiento y transporte a partir del inicio del estudio.

Las muestras fueron empaquetadas (todas bajo las mismas condiciones al igual que el paracetamol estándar) y transportadas hasta el lugar de estudio (laboratorio de Criminalística de la Policía Nacional del Perú - Ayacucho).

### **3.3.2. Recolección de datos**

#### **a. Uniformidad de las muestras**

- **Control de uniformidad de peso y dimensiones.** Para ello se tomó 20 tabletas de cada laboratorio, al azar, y fueron pesadas una a una, con los datos obtenidos se determinó la desviación estándar para cada laboratorio.

Así mismo se tomó mediciones de las dimensiones: tanto de diámetro, como de altura de las 20 tabletas, empleando para ello un Vernier, para finalmente calcular la desviación estándar para cada laboratorio.

- **Control de uniformidad de contenido.** Para ello se tomó seis tabletas (de cada laboratorio) al azar, se procedió a pesar cada tableta, y se efectuó a la cuantificación de las mismas por el método agua-metanol, por espectrofotometría UV-Vis (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos<sup>17</sup>) y con el resultado obtenido de la lectura de la absorbancia a 244 nm, se calculó el contenido de principio activo en cada tableta.

#### **b. Cuantificación del paracetamol**

La cuantificación del paracetamol se realizó por espectrofotometría UV-Vis empleando el método agua-metanol, establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos<sup>17</sup>. Consiste en preparar una solución conteniendo aproximadamente 12 µg/ml de muestra problema, procediendo del siguiente modo:

- Se tomó tres tabletas de la muestra problema, se procedió a la pulverización con ayuda del mortero, hasta obtener un polvo fino, esto constituye la muestra problema.
- Se pesó 60 mg (aproximadamente) de muestra problema, y se colocó en un matraz volumétrico de 250 ml
- Se disolvió con 5 ml de metanol, una vez disuelto, se agregó agua desionizada hasta enrasar.

- Con una pipeta, se tomó 5 ml de la solución, los que se filtraron a una fiola de 100 ml, lavando el papel filtro con suficiente cantidad de agua desionizada, y finalmente se enrasa con agua desionizada y se homogenizó la muestra.

Se efectuaron tres repeticiones para cada muestra.

Paralelamente y siguiendo exactamente el mismo procedimiento se preparó una solución de 12 µg/ml con paracetamol de referencia (que será empleada como solución estándar).

Luego se leyó la absorbancia de ambas soluciones a 244 nm. en espectrofotómetro UV, usando agua como blanco.

Tabla 2. Esquema de la cuantificación espectrofotométrica del acetaminofén agua-metanol

REACTIVOS	ESTÁNDAR	MP	BLANCO
Estándar de acetaminofén	60 mg	---	---
Muestra Problema	---	60 mg	---
Metanol	5 ml	5 ml	---
Agua desionizada	Enrasar a 250 ml= Sol. A	Enrasar a 250 ml= Sol. B	---
Sol. A	5 ml	5 ml	---
Agua desionizada	Enrasar a 100 ml	Enrasar a 100 ml	1 ml
Leer absorbancia a 244 nm.			

### c. Análisis final de las muestras

Consistió en verificar nuevamente la uniformidad de peso, dimensiones y contenido de principio activo de las muestras, luego de los 90 días de tratamiento de la muestra sometida a temperatura ambiente para evaluar si existió algún tipo de diferencia significativa durante este período de tiempo.

#### d. Cálculos

Para calcular la cantidad en mg de paracetamol ( $C_8H_9NO_2$ ), se empleó la siguiente fórmula:

$$mg_P = 5C(A_{MP}/A_S)$$

Donde:

$mg_P$  ; son los miligramos de Paracetamol

$C$  ; es la concentración en  $\mu g / ml$  de la solución patrón de referencia (estándar)

$A_{MP}$  ; es la absorbancia de la solución problema

$A_S$  ; es la absorbancia de la solución patrón de referencia (estándar)

- % Paracetamol en la muestra ( $\%P_{MP}$ ):

$$\%P_{MP} = \frac{mg_P \times 100}{60 \text{ mg}}$$

- Para efectos de nuestro estudio se calculó además el contenido de paracetamol por tableta, mediante la siguiente fórmula:

$$mg_P(\text{tableta}) = \frac{\%P_{MP} \times \text{Peso de tableta (mg)}}{100\%}$$

- Así mismo se calculó el porcentaje de paracetamol que contiene cada tableta respecto a lo declarado en el rotulado del empaque (500 mg que representaría el 100%), mediante la siguiente fórmula:

$$\%P_{\text{tab}} = \frac{mg_P(\text{tableta}) \times 100\%}{500 \text{ mg}}$$

#### 3.4. Diseño experimental

Diseño de Investigación es Básico – experimental, por Bloques al azar.

Se tomó como muestra de estudio 2100 tabletas de paracetamol; considerando para el estudio 350 tabletas de cada laboratorio:

- Especialidades farmacéuticas comerciales:

Muestra 1: Panadol® 500 mg.

Muestra 2: Mejorax® 500 mg.

Muestra 3: Dolocare® 500 mg.

- Especialidad farmacéutica genérica:

Muestra 4: Paracetamol 500 mg – Gen Far.

Muestra 5: Paracetamol 500 mg – IQFarma.

Muestra 6: Paracetamol 500 mg – Naturgen.

#### **a. Análisis inicial**

Se efectuó utilizando una muestra de 20 tabletas de paracetamol de cada laboratorio, en las cuales se determinó las características físicas (forma, color, uniformidad de peso, etc.).

Asimismo, se evaluó la cantidad de principio activo inicial, tomando al azar seis tabletas de cada uno de los seis grupos anteriormente separados (por laboratorios).

#### **b. Estabilidad a temperatura ambiente**

Se acondicionaron 100 tabletas de paracetamol, de cada laboratorio, en su respectivo empaque (primario y secundario), se colocó en un estante de madera, en un ambiente seco y protegido de la luz excesiva y alejada de cualquier fuente de calor registrando la variación de la temperatura diaria.

Para cada intervalo de tiempo, se tomó nueve tabletas de cada muestra (tres tabletas para cada repetición, se efectuaron tres repeticiones) para la cuantificación por espectrofotometría UV por el método agua-metanol: al inicio del estudio 0, 10, 22, 30, 46, 60, 76 y 90 días.

Con los datos obtenidos se realizó los cálculos correspondientes, para determinar la constante de reacción (k), y a su vez se determinó el  $t_{90\%}$  para cada muestra a temperatura ambiente.

### **c. Estabilidad acelerada**

Para los estudios de estabilidad acelerada, se dividió las muestras en tres bloques, cada uno conformado por 70 tabletas de cada laboratorio, acondicionadas en su empaque original (primario y secundario), y se colocó en las respectivas estufas para ser sometidas al efecto de la temperatura sobre las mismas, a 30°C, 42°C y 70°C y se extrajo muestras de nueve tabletas para cada cuantificación por espectrofotometría UV por el método agua-metanol en los diferentes intervalos de tiempo: 10, 22, 30, 46, 60, 76 y 90 días, para evaluar el efecto de la temperatura en la degradación de las muestras en estudio.

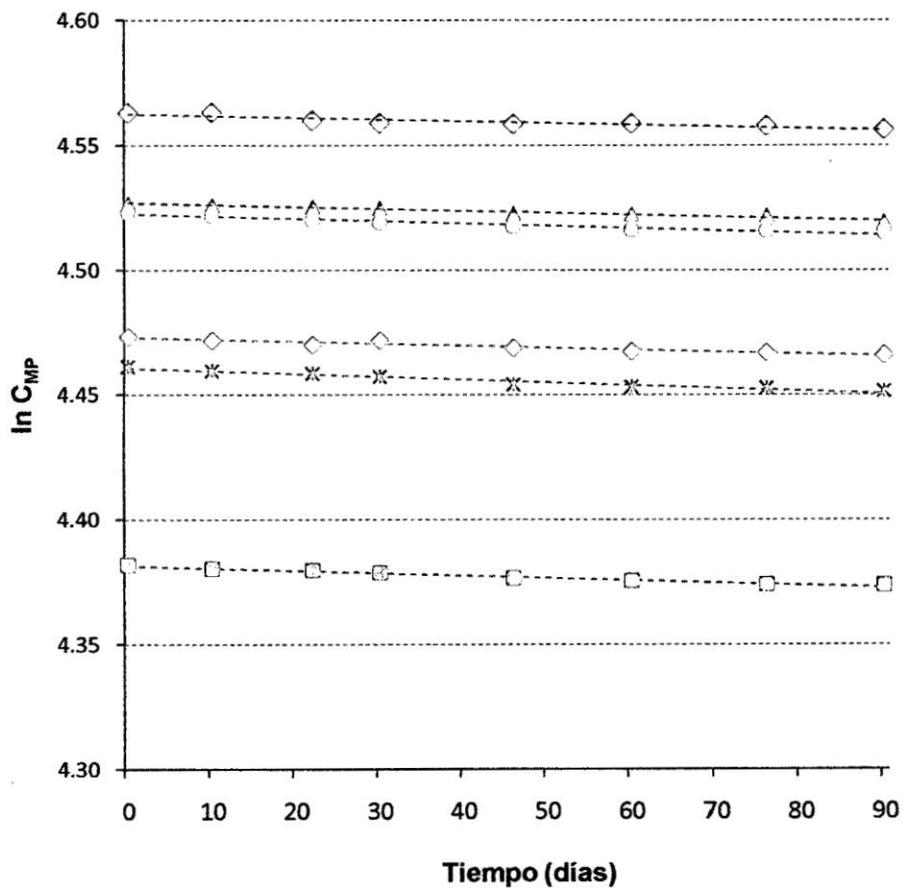
Con los datos obtenidos se efectuó los cálculos correspondientes para determinar el orden de reacción, la constante de reacción ( $k_1$ ), luego se elaboró el gráfico de Arrhenius para cada muestra, para determinar la constante de reacción a 25°C ( $k_{25}$ ) y el  $t_{90\%}$ ,  $t_{95\%}$  y  $t_{1/2}$  para cada muestra.

### **3.5 Análisis estadístico**

Se realizó un análisis formal de los datos obtenidos:<sup>21</sup>

- Se realizó cuadros comparativos de los valores obtenidos.
- Se graficó los resultados para visualizar las variaciones.
- Se aplicó un análisis de varianza por bloques al azar entre muestras con un nivel de significación del 1% y 5%.
- Se contrastó los datos de concentración inicial y la fecha de vencimiento con los valores teóricos.
- Se empleó la "t de students" y regresión lineal, para finalmente determinar tiempo de vida media y tiempo al 90% a temperatura ambiente.

## **IV. RESULTADOS**



- ◇ PANADOL®
- △ DOLOCARE®
- × Paracetamol 500 IQFARMA
- MEJORAX®
- Paracetamol 500 GEN FAR
- ◇ Paracetamol 500 NATURGEN

Figura 4. Variación de la concentración del paracetamol en función del tiempo, para una reacción de primer orden, a temperatura ambiente. Ayacucho, 2011.

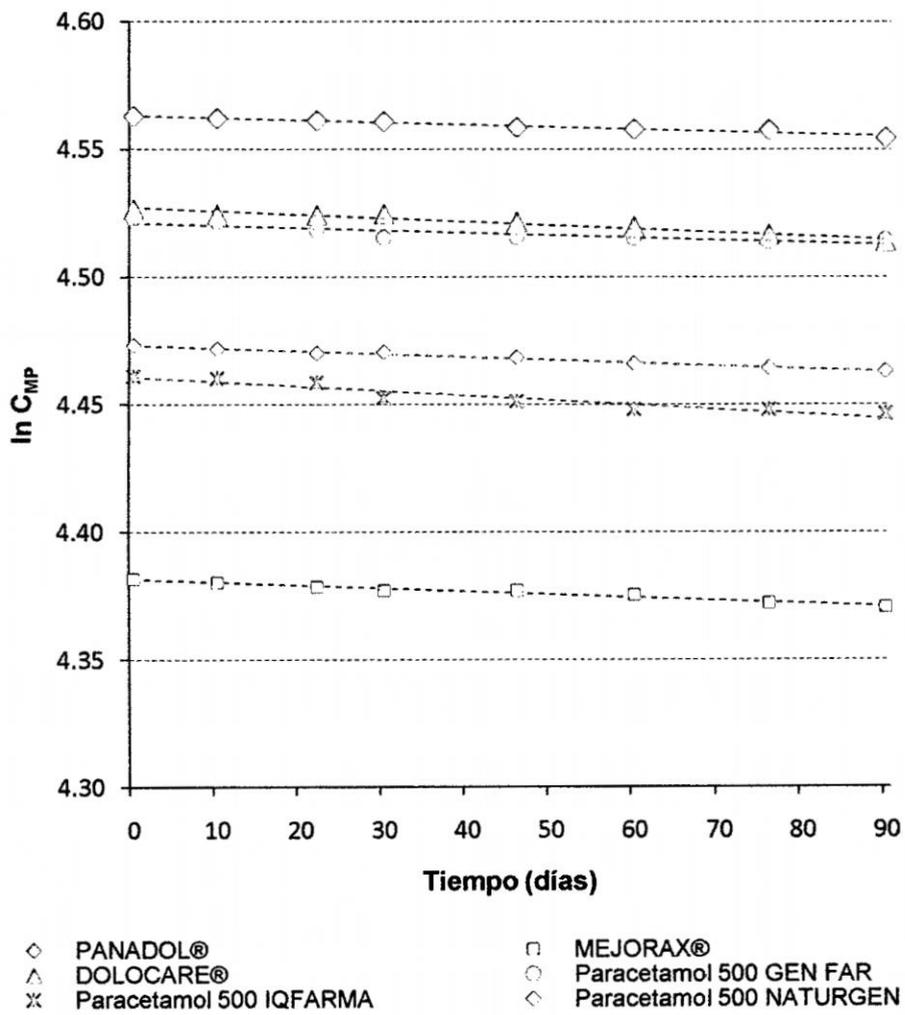
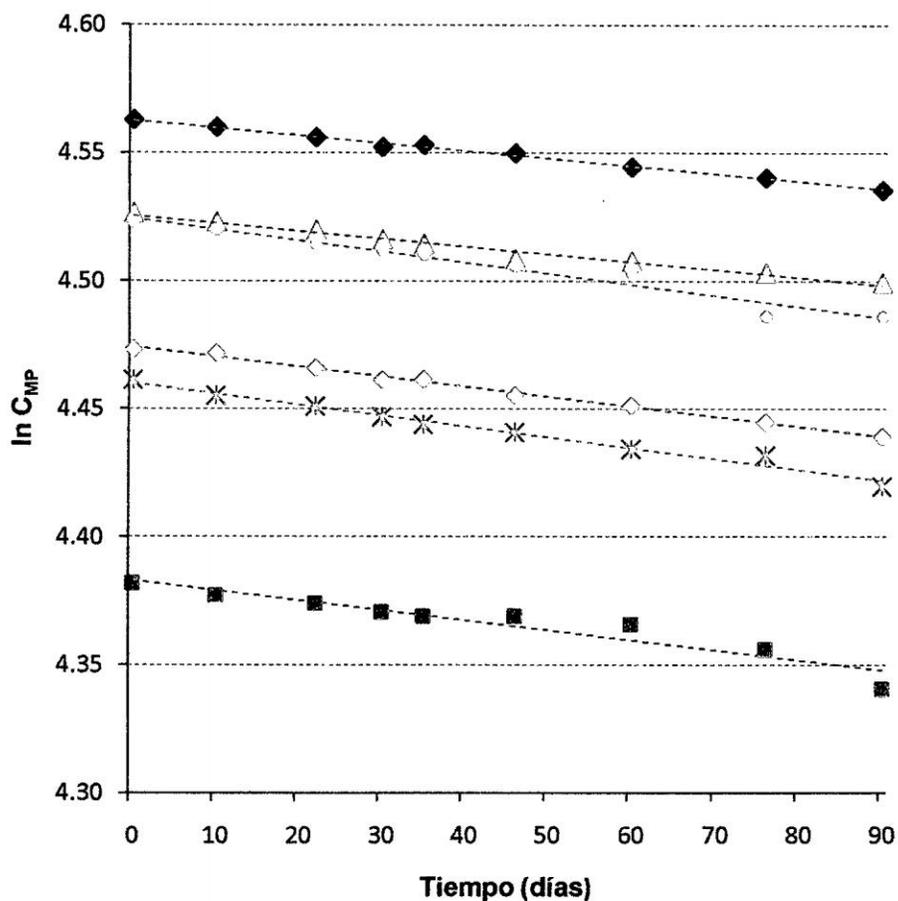


Figura 5. Variación de la concentración del paracetamol en función del tiempo, para una reacción de primer orden a 30°C. Ayacucho, 2011.



- ◆ PANADOL®
- △ DOLOCARE®
- ⋈ Paracetamol 500 IQFARMA
- MEJORAX®
- ◊ Paracetamol 500 GEN FAR
- ◇ Paracetamol 500 NATURGEN

Figura 6. Variación de la concentración del paracetamol en función del tiempo, para una reacción de primer orden a 42 °C. Ayacucho, 2011.

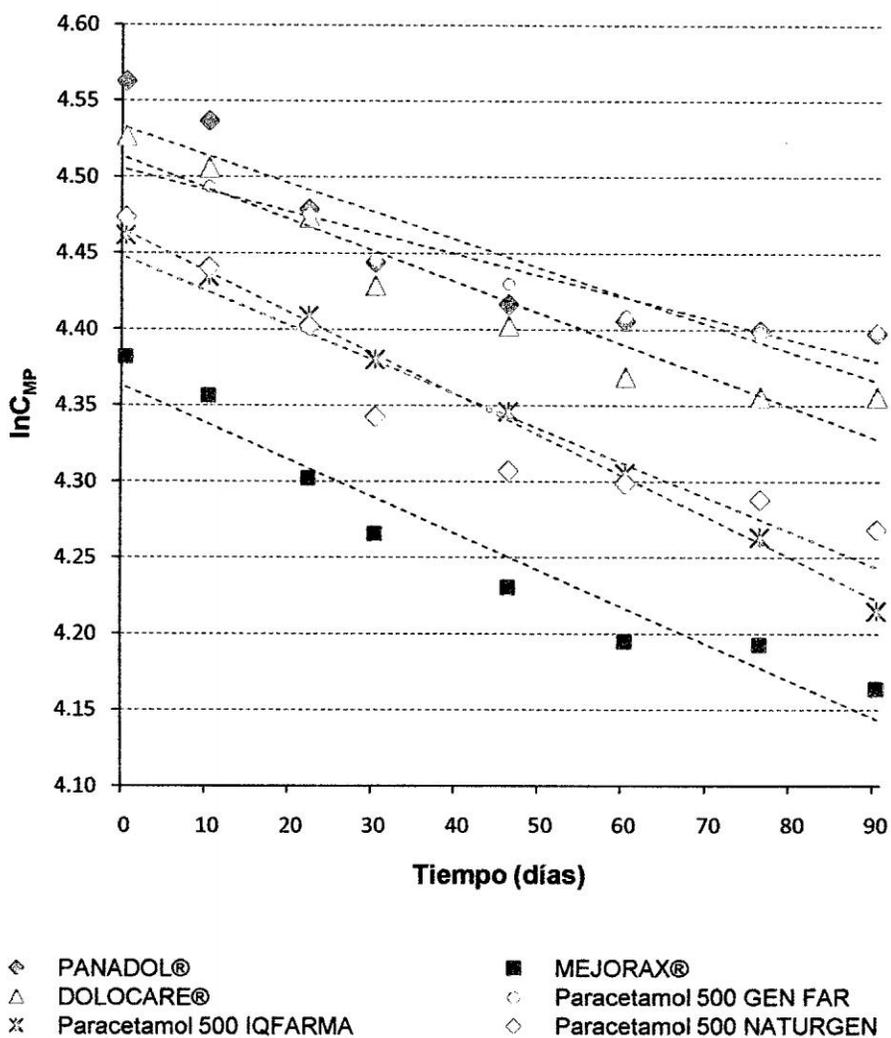


Figura 7. Variación de la concentración del paracetamol en función del tiempo, para una reacción de primer orden, a 70°C. Ayacucho, 2011.

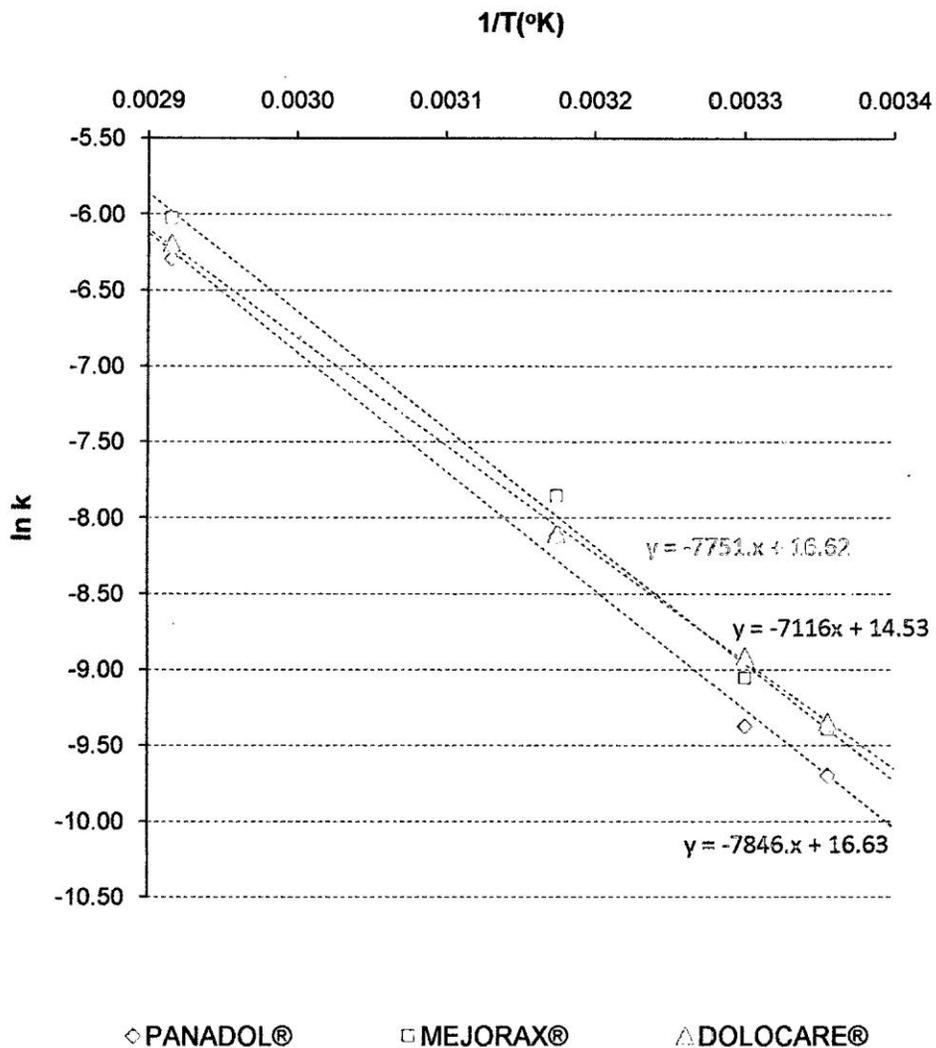


Figura 8. Variación de las constantes de velocidad de reacción de la degradación del paracetamol como especialidad farmacéutica comercial, según la ecuación de Arrhenius. Ayacucho, 2011.

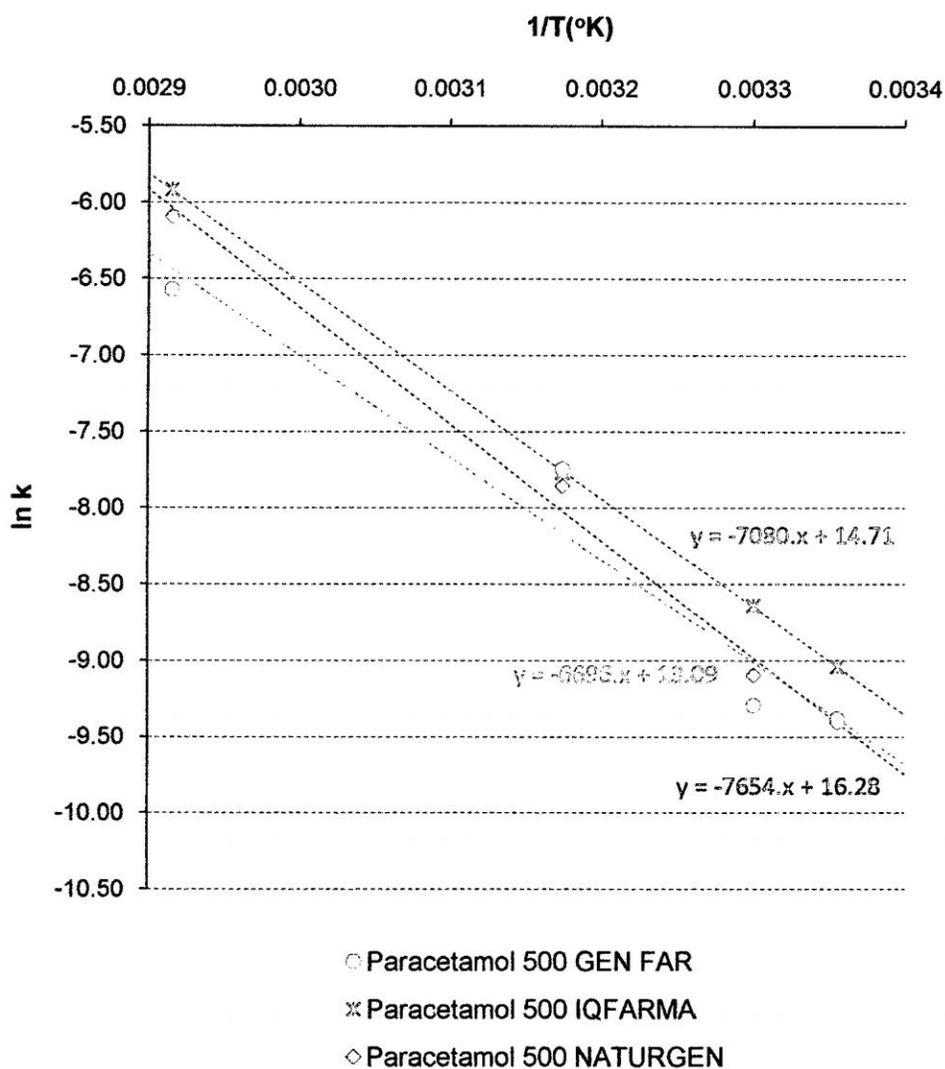
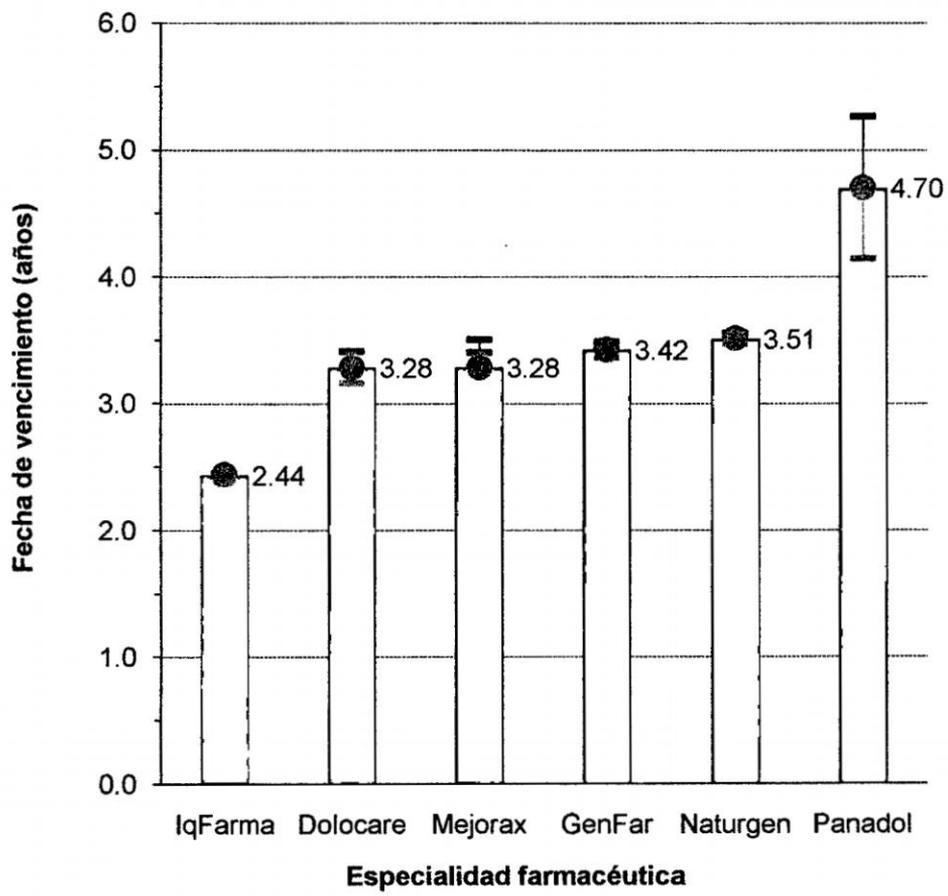


Figura 09. Variación de las constantes de velocidad de reacción de la degradación del paracetamol como especialidad farmacéutica genérica, según la ecuación de Arrhenius. Ayacucho, 2011.



ANVA:  $p < 0,05$

Figura 10. Fecha de vencimiento del paracetamol en diferentes especialidades farmacéuticas comercial y genérico, para un estudio de estabilidad acelerado. Ayacucho, 2011.

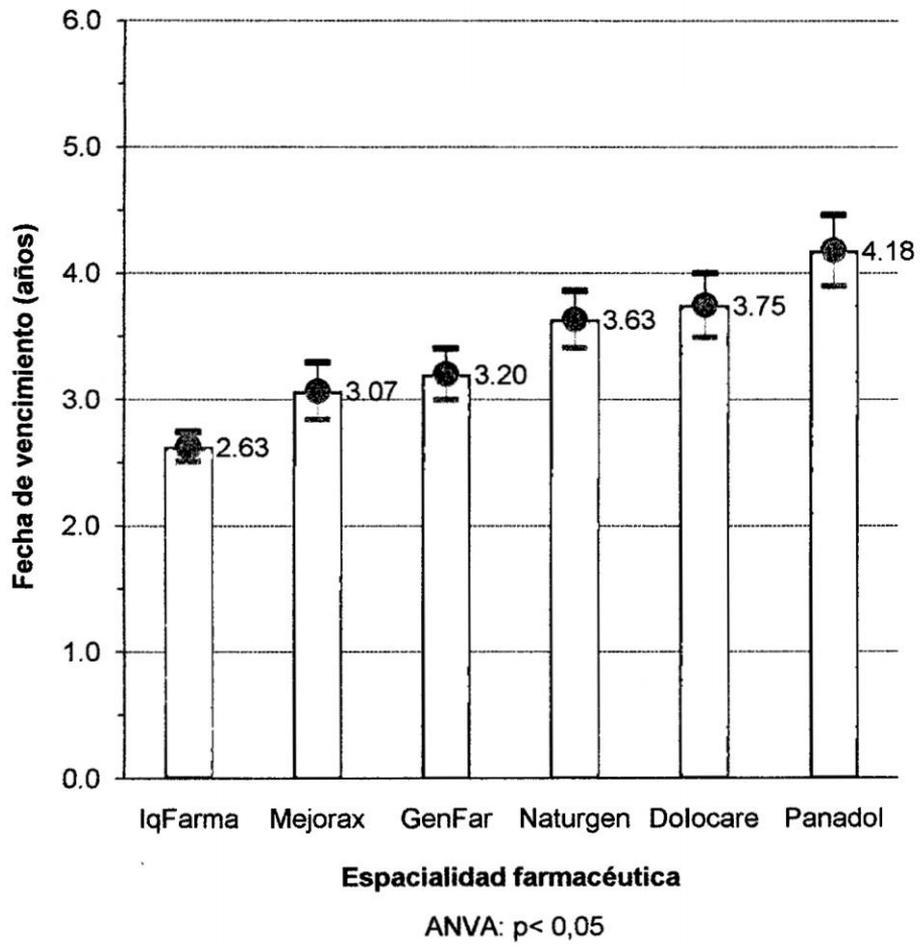


Figura 11. Fecha de vencimiento del paracetamol en diferentes especialidades farmacéuticas para un estudio de estabilidad a largo plazo. Ayacucho, 2011.

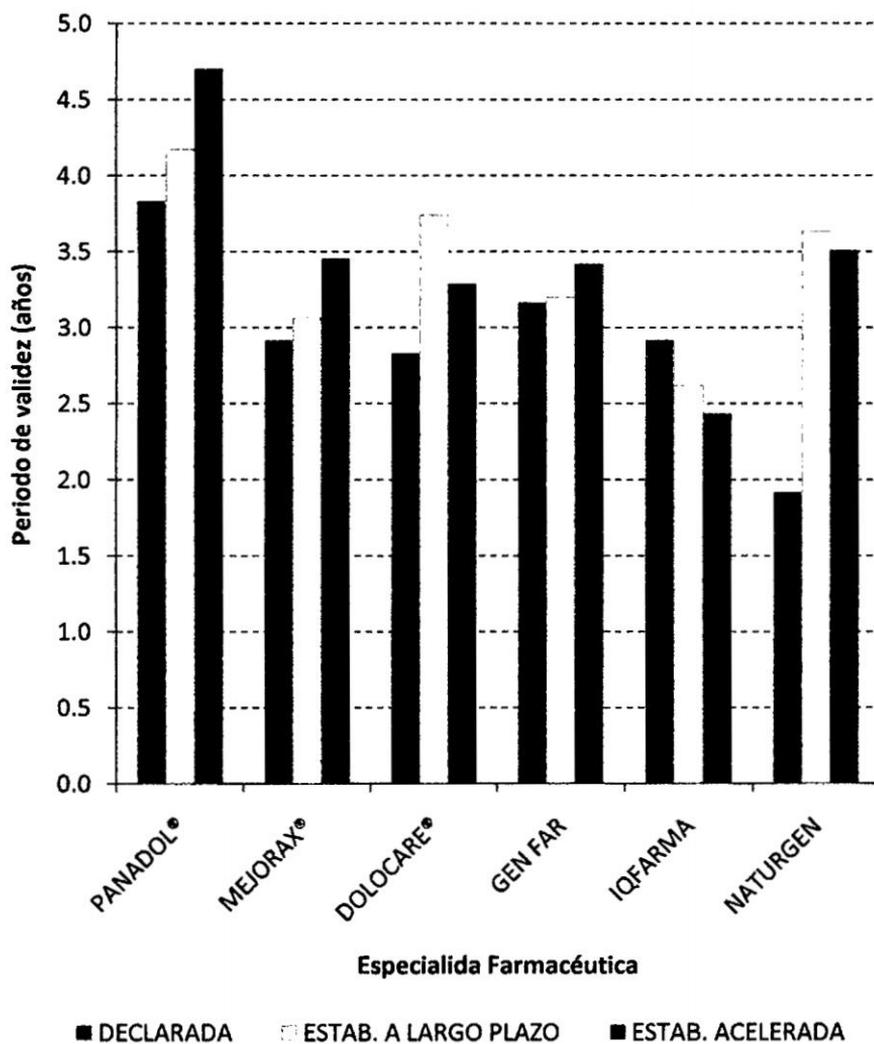


Figura 12. Comparación de la fecha de vencimiento del paracetamol como especialidades farmacéuticas comercial y genérica experimental con la declarada por el fabricante. Ayacucho, 2011.

## V. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha efectuado un estudio comparativo de la estabilidad química de tabletas de paracetamol en especialidades farmacéuticas comercial y genérica de 06 diferentes laboratorios, con la finalidad de determinar si existen diferencias considerables entre ambas especialidades farmacéuticas.

Las muestras fueron sometidas a dos tipos de estudios: estabilidad acelerada, sometiendo a la muestra a condiciones exageradas de temperatura<sup>11</sup> (30°C, 42°C y 70°C) y a largo plazo<sup>10</sup> (también denominado por estantería), a temperatura ambiente.

De los datos obtenidos se ha podido establecer que durante los 90 días de estudio, el Paracetamol, como especialidad farmacéutica comercial y genérica obedece a una reacción de primer orden ( $r=0.987$ ), siendo que la velocidad de reacción del principio activo es proporcional a la concentración<sup>14</sup>,

En la figura 4, se observa la variación de la concentración del paracetamol en función del tiempo a temperatura ambiente (a condiciones ambientales locales de Huamanga, durante el tiempo de estudio la temperatura ambiente osciló entre los 18°C y los 22 °C), de las seis muestras analizadas. De las muestras estudiadas, el paracetamol de IQFarma es el que presenta mayor degradación, siendo de aproximadamente de un 0.846%, menos que la concentración inicial, seguido del paracetamol de Gen Far, que se ha degradado en un 0.741%,

mientras que el Panadol® es el que presenta menor degradación, habiendo disminuido su concentración en un 0.636%.

En las figuras 5, 6 y 7 se muestra la variación de la concentración del paracetamol en función del tiempo, a temperatura controlada de 30°C, 42°C y 70°C respectivamente, en ellas se observa que el incremento de la temperatura acelera el proceso degradativo de las muestras, observándose que tanto a 30°C, 42°C y a 70°C el Paracetamol que muestra mayor degradación resulta ser el de IQFarma, que disminuye su concentración en un 1.267%, 3.518% y 18.908%, respectivamente. Mientras que encontramos diferencias en cuanto al paracetamol que menor degradación presenta, siendo a 30°C (figura 5), el Paracetamol de Gen Far el que muestra una menor degradación, 0.753%; a 42°C (figura 6) el Dolocare, 2.459% y Panadol, 2.588%; y a 70°C (figura 7) el paracetamol de Gen Far, 10.711%, y Dolocare 14,502%.

En la figura 8 se muestra la variación de la constante de velocidad de reacción de la degradación del paracetamol como especialidad farmacéutica comercial, según la ecuación de Arrhenius, y por extrapolación nos permite determinar la constante de velocidad de reacción de la degradación a temperatura ambiente (25°C), siendo para el Panadol ®  $k_{25} = 6,1502 \times 10^{-5}$ ; del Mejorax®  $k_{25} = 8,3592 \times 10^{-5}$ ; Dolocare ®  $k_{25}=8,7851 \times 10^{-5}$ .

En la figura 9 se muestra la variación de la constante de velocidad de reacción de la degradación del paracetamol como especialidad farmacéutica genérica, según la ecuación de Arrhenius, y que por extrapolación nos permite determinar la constante de velocidad de reacción de la degradación a temperatura ambiente (25°C), siendo para el paracetamol 500mg Gen Far  $k_{25}=8,4347 \times 10^{-5}$ ; para el paracetamol 500mg IQFarma  $k_{25} = 1,1857 \times 10^{-4}$ ; y para el paracetamol 500 mg Naturgen  $k_{25} = 8,2178 \times 10^{-5}$ . En ambas figuras apreciamos que el Dolocare® es el que posee mayor velocidad de reacción de la degradación del paracetamol

( $k_{25}=8,7851 \times 10^{-5}$ ), mientras que el paracetamol de IQFarma es el de menor velocidad ( $k_{25} = 1,18569 \times 10^{-4}$ ).

En las figuras 10 y 11 se muestran la fecha de vencimiento del paracetamol en diferentes especialidades farmacéuticas comercial y genérica, para un estudio de estabilidad acelerado y a largo plazo respectivamente. En ambas figuras se aprecia que el Panadol® tarda más tiempo en alcanzar su fecha de vencimiento ( $t_{90\%}$ ), a los 4.7 años para un estudio de estabilidad acelerada y a los 4.18 años para el estudio de estabilidad a largo plazo, mientras que el paracetamol de IQFarma, alcanza su fecha de vencimiento en un plazo más corto, a los 2.44 años, para el estudio de estabilidad acelerada y 2.63 años para el estudio de estabilidad a largo plazo, mientras que las demás muestras se mantienen dentro de un rango entre los 3.28 y 3.51 años para el estudio de estabilidad acelerada y entre 3.07 y 3.75 años para el estudio de estabilidad a largo plazo.

En la figura 12 se muestra la comparación de la fecha de vencimiento del paracetamol, como especialidad farmacéutica comercial y genérica, con el valor declarado por el fabricante; en el caso del paracetamol 500 mg Naturgen se observa que este sobrepasa la caducidad declarada hasta por 18,4 meses; el paracetamol 500mg de IQFarma, no alcanza a cumplir con lo especificado en la etiqueta (caduca aproximadamente cinco meses antes) y el paracetamol 500 mg Gen Far sobrepasa en tres meses a lo especificado por el fabricante.

A partir de los resultados experimentales se determinó que la degradación del paracetamol se ajusta mejor a una cinética de primer orden (Anexo 10), es decir que la velocidad de reacción es directamente proporcional a la concentración del reactante<sup>14</sup>, lo que concuerda con los resultados obtenidos por Arredondo y *et al*<sup>6</sup>, quien analizó el paracetamol por degradación electroquímica concluyendo que la constante de reacción,  $k$ , varía de acuerdo al incremento de la temperatura. Las constantes de velocidad a 25°C (temperatura ambiente teórica)

obtenidas permitieron determinar la fecha de caducidad experimental (por estabilidad acelerada) las que difieren de los resultados obtenidos a temperatura ambiente experimental, diferencia que podemos atribuir a las condiciones climáticas a las que fueron expuestas las muestra, que no es similar a la temperatura ambiente teórica, de 25°C, sino que de acuerdo a las directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas,<sup>7</sup> Ayacucho puede ser tipificado entre la zona climática I: Templada y II: subtropical (tabla 1), ya que en la ciudad de Ayacucho, el clima es sumamente variable, siendo que la temperatura ambiente promedio osciló entre 18°C y 21°C durante el tiempo de análisis de las muestras.

Estos resultados podrían interpretarse en que las tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial posee mejor estabilidad química que las de especialidad farmacéutica genérica, pero se debe destacar que el Mejorax® y el paracetamol 500 mg Naturgen, establecen un período de validez de tres años posterior a la fecha de fabricación de acuerdo a lo especificado en la etiqueta, tal como se observa en los anexos 10 y 11.

Otro factor a considerar es el contenido de paracetamol de cada una de las muestras en el proceso de fabricación, ya que las normas vigentes aprueban que el porcentaje de principio activo puede oscilar en +/-15%; al inicio del presente estudio, tal como se aprecia en el Anexo 8, algunas de ellas poseen menor cantidad de principio activo, como es el caso del Mejorax®, que contiene un 93.61% del contenido de paracetamol especificado por el fabricante (500 mg), pese a ello el Mejorax® alcanza a superar el período de validez establecido por el fabricante, a diferencia del paracetamol 500 mg IQFarma que pese a que la cantidad de paracetamol que contiene la muestra al inicio del análisis: 113.73%, no alcanza a cumplir con la fecha de caducidad especificada por el fabricante, es

decir que su degradación es más rápida, lo cual nos lleva a cuestionar la calidad del principio activo empleado en la producción de ese lote de producto, ya que no existe una normatividad al respecto que obligue a especificar la procedencia del mismo, y por ende generan dudas sobre las garantías de calidad de fabricación de los genéricos, la materia prima utilizada para la fabricación de medicamentos genéricos puede proceder de cualquier parte del mundo, y éste ha sido un argumento empleado por los detractores de los medicamentos genéricos aduciendo que no hay garantías de calidad de fabricación, pese a que los criterios de evaluación y control de calidad, así como los protocolos exigidos por las instancias pertinentes son similares (en caso del Perú, la DIGEMID y el MINSA)<sup>7</sup>.

Brevedan y *et al*,<sup>22</sup> en su trabajo denominado evaluación de la equivalencia farmacéutica de comprimidos de ciprofloxacino del mercado argentino, con el propósito de realizar un estudio comparativo de comprimidos de ciprofloxacino (500mg), existentes en el mercado farmacéutico argentino y establecer su equivalencia farmacéutica, mediante ensayos de disolución permitieron concluir que no todas las formulaciones en estudio son equivalentes farmacéuticos, pese a que todas las muestras analizadas cumplían con los estándares de calidad previstos.

Varillas y *et al*,<sup>23</sup> en su estudio comparativo de comprimidos de loratadina, efectuada en la ciudad de Bahía Blanca, argentina, con la finalidad de establecer la equivalencia farmacéutica de los comprimidos de loratadina de 10 mg que se expenden en el mercado argentino, se obtuvo como resultado que de todas las muestras analizadas, sólo una de ellas no debería ser considerado un equivalente farmacéutico.

Folgar,<sup>24</sup> en su investigación denominada Estudio de la degradación acelerada del ácido ascórbico por efecto de la temperatura en tabletas que comercializa la

industria farmacéutica nacional, realizado en Guatemala, en la que se analizaron comprimidos de ácido ascórbico de tres laboratorios diferentes, mediante estudios de estabilidad química acelerado, almacenándolas a cuatro distintas temperaturas (37°, 45°, 60° y a temperatura ambiente), las cuales permitieron predecir la vida útil del producto, el 67% de las industrias farmacéuticas nacionales cumplen y sobrepasan los límites de caducidad declarados en la etiqueta y el resto no alcanzan a contener la potencia mínima efectiva, pues expiran 7 meses antes de lo indicado, evidenciando la poca calidad y garantía que ofrecen al consumidor. Pese a que inicialmente poseen un porcentaje excesivo de principio activo respecto al reportado, alcanzan y sobrepasan la caducidad especificada en su etiqueta.

Otro de los aspectos que también se deben considerar son los aspectos fisicoquímicos de las muestras referidos a la uniformidad de las tabletas (anexo 8), el Dolocare® muestra una variación considerable de dimensiones así como de contenido de principio activo, las que se ven reflejadas en la desviación estándar entre tabletas de la misma marca y lote; de 14.62% respecto al peso promedio, 0.04% respecto del diámetro promedio y de 0.05% respecto a la altura promedio de las tableta, y de 2.97% respecto al contenido de principio activo; mientras que la que mayor uniformidad presenta es el paracetamol de IQFarma, con una desviación estándar de 4.24% respecto al peso promedio de las tabletas, 0% respecto al diámetro promedio, 0.03% respecto a la altura promedio de las tabletas y de 0.78% respecto al contenido de principio activo. Pese a ello las tabletas de IQFarma presentan una mayor velocidad de degradación por lo que caduca antes de la fecha declarada por el fabricante, y aunque el Dolocare® resulta ser el que menos cumple con los parámetros de homogeneidad, presenta una mejor estabilidad química.

Esto resulta algo contradictorio, pero coincide con los resultados obtenidos por Albanes y *et al*,<sup>25</sup> en el trabajo de investigación denominado Correlación de la calidad fisicoquímica-precio de dos analgésicos comercializados en el municipio de Sonsonate, año 2012, en el cual analizaron la correlación existente entre calidad fisicoquímica y precio de dos productos analgésicos (acetaminofén 500 mg e ibuprofeno 600 mg) de tres marcas diferentes (las que se eligieron de acuerdo a la variación de precio entre marcas: de bajo precio, precio intermedio y alto precio), muestrearon 120 tabletas de cada marca, evaluaron los aspectos farmacopéicos de cada una de ellas, entre estos la uniformidad, valoración de principio activo, etc., y se estableció la relación de los parámetros fisicoquímicos obtenidos y el precio, como resultado de ello se obtuvo que todas las tabletas de acetaminofén cumplieron con los parámetros analizados a excepción del parámetros de homogeneidad, que no fueron cumplidos por las muestras de acetaminofén de bajo precio e intermedio, y en el caso del ibuprofeno únicamente las muestras de alto precio cumplieron con todos los parámetros en San Salvador, cabe resaltar que los productos de alto precio eran productos de marca.

Racines<sup>26</sup>, en su tesis Influencia del almidón pregelatinizado como desintegrante en el perfil de disolución y estabilidad de comprimidos de acetaminofén empleando almidón pregelatinizado proveniente de una modificación química del almidón de maíz, establece que éste puede ser utilizado como agente desintegrante en la elaboración de comprimidos por el método de granulación húmeda, y que puede sustituir al almidón de maíz que es el más utilizado con estos fines. Se escogió al acetaminofén como principio activo para comprobar la intercambiabilidad entre los dos almidones, y realizó un estudio de estabilidad acelerada entre los comprimidos con almidón de maíz, los comprimidos con almidón pregelatinizado y el medicamento genérico, determinando la estabilidad

de los mismos. El lote de comprimidos de acetaminofén con almidón pregelatinizado presentó mejores resultados tanto físicos como químicos y una mejor biodisponibilidad en comparación con el lote con almidón de maíz, demostrando que los excipientes si interfieren en cierta medida en la estabilidad del fármaco.

Tomando estos resultados como referencia, y basándonos en los datos recogidos de las muestras analizadas (cantidad de principio activo inicial obtenida en tiempo cero, anexo 9), podemos apreciar que existen diferencias significativas en cuanto al contenido de principio activo, haciendo suponer que la diferencia de peso es atribuible a la cantidad de excipientes empleados en la formulación, esto nos indicaría que el Mejorax® que posee 79.984% de principio activo, contendría cerca del 20% del peso total de la tableta en excipientes, seguido del paracetamol de Naturgen, aproximadamente el 12.3% del peso total de la tableta; a diferencia del Panadol®, que posee 95.867% de principio activo, tendría en su formulación aproximadamente 4.13% de excipientes.

No podemos afirmar que los excipientes empleados por cada laboratorio en el proceso de fabricación de las tabletas de paracetamol tengan cierta influencia en la estabilidad química del paracetamol, puesto que ningún fabricante incluye en el inserto informativo del producto, el detalle de los excipientes empleados en la formulación, por lo que no podemos precisar si estos hayan influenciado o no en la mejor o baja estabilidad de las muestras analizadas.

## VI. CONCLUSIONES

1. Se ha establecido que existen diferencias significativas en cuanto a la estabilidad química del paracetamol en tabletas, entre especialidades farmacéuticas: comercial y genérica, siendo que el 100% de las muestras de tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial presentan una velocidad de degradación óptima cumpliendo las especificaciones de fecha de vencimiento declaradas por el fabricante, a diferencia de las muestras de tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica genérica ya que solamente el 66.67% cumplen con dichas especificaciones. Todas las muestras mantienen sus características físicas inalteradas hasta la culminación del estudio.
2. Se evaluó la estabilidad química del paracetamol en tabletas, como especialidad farmacéutica genérica, lo cual nos permitió establecer la constante de velocidad de degradación,  $k$ , para cada muestra:  $k_{25}$  del paracetamol 500mg Gen Far =  $8,43472 \times 10^{-5}$ ,  $k_{25}$  del paracetamol 500 mg IQFarma = 0,000118569 y el  $k_{25}$  del paracetamol 500 mg Naturgen =  $8,21778 \times 10^{-5}$ , las que resultan ser similares a las obtenidas a temperatura ambiente.
3. Se evaluó la estabilidad química del paracetamol en tabletas, como especialidad farmacéutica comercial, lo cual nos permitió establecer la

- constante de velocidad de degradación,  $k$ , para cada muestra:  $k_{25}$  Panadol® =  $6,15018 \times 10^{-5}$ ,  $k_{25}$  Mejorax® =  $8,35917 \times 10^{-5}$  y  $k_{25}$  Dolocare® =  $8,78511 \times 10^{-5}$ , las que resultan ser similares a las obtenidas a temperatura ambiente.
4. Se efectuaron los ensayos acelerados de estabilidad química a temperatura controlada, induciendo al producto a degradarse en corto tiempo, bajo condiciones drásticas de temperatura ( $30^{\circ}\text{C}$ ,  $42^{\circ}\text{C}$  y  $70^{\circ}\text{C}$ ), los mismos que, de acuerdo a los resultados obtenidos, se ha determinado que éstos obedecen a una cinética de primer orden, siendo la constante de reacción para cada muestra como sigue: Panadol®  $k_{25} = 6,91567 \times 10^{-5}$ , del Mejorax®  $k_{25} = 9,41641 \times 10^{-5}$ , Dolocare®  $k_{25} = 7,70882 \times 10^{-5}$  del paracetamol 500mg Gen Far  $k_{25} = 9,02369 \times 10^{-5}$ , paracetamol 500mg IQFarma  $k_{25} = 1,09966 \times 10^{-4}$  y el paracetamol 500 mg Naturgen  $k_{25} = 7,94311 \times 10^{-5}$ .
  5. Se estableció que existen diferencias entre los resultados de estabilidad química obtenidos para ambas especialidades farmacéuticas, las que permiten afirmar que las tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial poseen mejor estabilidad química que las de especialidad farmacéutica genérica, ya que éstas poseen un rango de variabilidad muy amplia (de 5,9 meses a 18.4 meses de diferencia entre las fechas de caducidad establecidas por el fabricante).

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Cuantificar el paracetamol utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) u otras metodologías existentes en las farmacopeas.
2. Realizar estudios de estabilidad empleando diferentes formas farmacéuticas, sea como monofármaco: jarabe, gotas, tabletas, comprimidos efervescentes, etc., y como fármaco asociado a otros principios activos.
3. Realizar estudios de estabilidad aceleradas considerando otras condiciones drásticas de almacenamiento tales como por ejemplo la fotólisis.
4. Realizar estudios a largo plazo teniendo en cuenta las diferentes zonas climáticas que existen en nuestro país, ya que tenemos zonas en las que la humedad relativa puede alcanzar a superar el 86%, y lugares en los que la temperatura sobrepasa los límites de almacenamiento establecidos, como es el caso de Pucallpa donde la temperatura en los últimos cinco años ha superado los 30°C, o Puno donde las temperaturas pueden descender por debajo de los 20°C bajo cero.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PLM. Revista Farmaprecios. Perú. 2001;3(33).
2. Carcamo, E. Introducción a la Farmacocinética, Chile: OEA; 1982.
3. León R, Moya A, Benitez J, Fariñas O. Estudio de Estabilidad de Tabletas de Kogrip®, Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol8\\_2\\_02/sint3202.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol8_2_02/sint3202.htm)
4. Inga P. Farmacocinética del paracetamol en dos formas farmacéuticas: sólidas y líquidas en voluntarios aparentemente sanos. Ayacucho- 2011 [Tesis pregrado]. Perú: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2011.
5. Huamaní M. Validación del método de disolución de paracetamol y diclofenaco sódico por HPLC en comprimidos recubiertos Lima – 2004 [Tesis pregrado]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2005.
6. Arredondo H, García G, Gutiérrez S, Ponce C. Degradación electroquímica de paracetamol mediante procesos de oxidación avanzada. Sociedad mexicana de electroquímica XXV Congreso de la Sociedad Mexicana de Electroquímica; 2010. Disponible en: [http://materiales.azc.uam.mx/area/Ingenieria\\_Materiales/investigaci%C3%B3n/smeq2010CD/disco/EAm/EAm165.pdf](http://materiales.azc.uam.mx/area/Ingenieria_Materiales/investigaci%C3%B3n/smeq2010CD/disco/EAm/EAm165.pdf)
7. Debesa F, Fernández R, Pérez J. La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda. Disponible en [http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38\\_3\\_04/far10304.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_3_04/far10304.htm).
8. Menniken S, Yates T, Vega M, Godoy G, y Saelzer R. Estudio de la estabilidad química de comprimidos de ácido acetil salicílico mediante un control de estanterías en farmacias de Concepción. Revista Médica de Chile [revista en internet] 2002 abril [acceso 2 de mayo de 2011]; 130(4). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-9887200200040008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-9887200200040008&script=sci_arttext)
9. Arones M. Manual de Cinética y Estabilidad de Medicamentos. Perú. UNSCH; 2001.
10. Secretaría de Salud Mexicana. Norma Oficial Mexicana NOM-073 SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/073ssa13.html>
11. Hernández B. Estudio de la degradación acelerada del ácido ascórbico por efecto de la temperatura en tabletas que comercializa la industria farmacéutica nacional, [tesis pregrado] Guatemala: USCG; 1999.

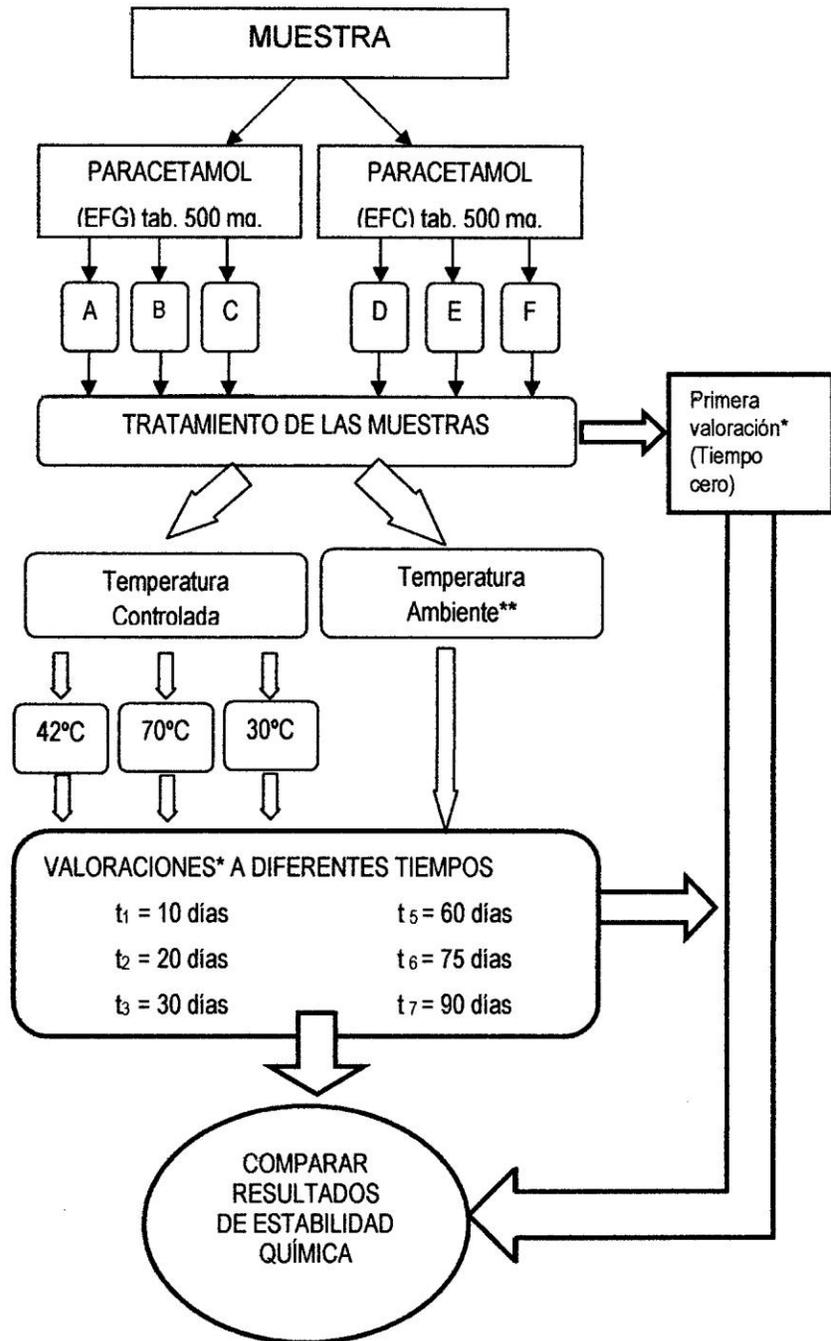
12. Vila J. Tecnología farmacéutica. España: Síntesis; 1997
13. Torres A, Gil E. Estabilidad de sustancias activas, medicamentos y cosméticos, de uso humano y veterinario. Disponible en: [http://www.ucm.es/info/otri/complutecno/fichas/tec\\_aitorres2.htm](http://www.ucm.es/info/otri/complutecno/fichas/tec_aitorres2.htm)
14. Gordon H. Cinética química. España: Reverte; 1973.
15. Foye, W. Principios de química farmacéutica. España: Reverte; 1991.
16. Litter, M. Compendio de farmacología, España: El Ateneo; 1998
17. FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México: CPFEUM; 1993.
18. CFTASC. Genéricos y prescripción por principio activo. Comité de farmacia y terapéutica del área de Santiago de Compostela. Disponible en: <http://www.sergas.es/Docs/B19GenVerFin.pdf>.
19. De la Lama M y Llado J. Precios y política de medicamentos en el Perú. Disponible en: [http://www.bcrp.gob.pe/bcr/dmdocuments/Publicaciones/Revista/Rev11/05\\_DelaLama\\_Llado.pdf](http://www.bcrp.gob.pe/bcr/dmdocuments/Publicaciones/Revista/Rev11/05_DelaLama_Llado.pdf)
20. Rodríguez, G. Medicamentos Genéricos mecanismos de control y legislación en América Latina. Disponible en: <http://www.asamblea.go.cr/Biblio/cedil/studios/2004/medicamentogenericoAL.doc>
21. Daniel W. Bioestadística: Bases para el análisis de las ciencias de la salud. México: Editorial Limusa; 2005.
22. Brededan M, Varillas M, Gonzales N y Pizzorno M. Evaluación de la equivalencia farmacéutica de comprimidos de Ciprofloxacino del mercado argentino. Disponible en: [http://biblioteca.universia.net/html\\_bura/ficha/params/title/evaluacion-equivalencia-farmaceutica-comprimidos-ciprofloxacino-mercado-argentino/id/55246978.html](http://biblioteca.universia.net/html_bura/ficha/params/title/evaluacion-equivalencia-farmaceutica-comprimidos-ciprofloxacino-mercado-argentino/id/55246978.html)
23. Varillas M, Brededan M, Gonzales N, Sagardoy M, y Plizzorno M. Estudio comparativo de comprimidos de Loratadina. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/7647>
24. Folgar, Brenda. Estudio de la degradación acelerada del ácido ascórbico por efecto de la temperatura en tabletas que comercializa la industria farmacéutica nacional. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/08/08\\_0686\\_Q.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/08/08_0686_Q.pdf)
25. Albanes M. y Valiente D. Correlación de la calidad Físicoquímica-precio de dos analgésicos comercializados en el municipio de Sonsonate, Año

2012. Disponible en:  
<http://ri.ues.edu.sv/2775/1/CORRELACION%20DE%20LA%20CALIDAD%20FISICOQUIMICA-PRECIO%20DE%20DOS%20ANALGE.pdf>

26. Racines L. Influencia del almidón pregelatinizado como desintegrante en el perfil de disolución y estabilidad de comprimidos de acetaminofén. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/1058>

## **ANEXOS**

## Anexo 1



\* La Valoración se hará por el método espectrofotométrico UV, empleando la técnica agua-metanol.

\*\* Zona de estudio a temperatura ambiente: Ayacucho – Huamanga

Figura 13. Protocolo para el procedimiento experimental del procesamiento de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.

## Anexo 2



Figura 14. Tabletas de paracetamol genérica y comercial, adquiridas en la Farmacia Universal. Lima, 2011.

### Anexo 3



Figura 15. Determinación del peso de las tabletas de paracetamol. Ayacucho, 2011.

## Anexo 7



Figura 19. Procedimiento para determinar la absorbancia de las muestras de paracetamol en el espectrofotómetro UV-Vis. Ayacucho, 2011.

#### Anexo 4



Figura 16. Proceso de trituración de las tabletas de paracetamol. Ayacucho, 2011.

## Anexo 5



Figura 17. Preparación de los reactivos y procesamiento de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.

## Anexo 6

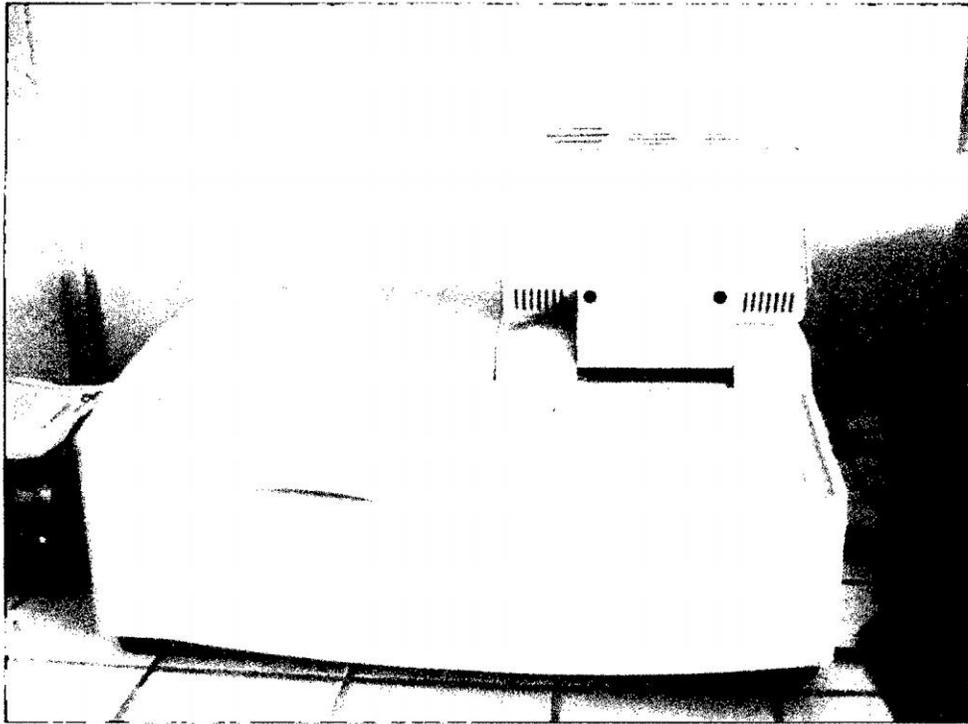


Figura 18. Espectrofotómetro UV-Visible empleado para la lectura de la absorbancia de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.

## Anexo 8

Tabla 4. Parametros fisicoquímicos de las muestras de paracetamol comercial y genérico. Ayacucho, 2011.

Marca	Uniformidad de peso		Uniformidad de dimensiones				Principio activo	
	Peso (mg)	DS (%)	Diámetro (mm)	DS (%)	Altura (mm)	DS (%)	(%)	DS (%)
Panadol ®	577,83	8,47	12,10	0,07	5,46	0,07	111,83	1,72
Mejorax ®	589,83	10,31	11,20	0,00	6,13	0,08	93,61	1,53
Dolocare ®	575,95	14,72	12,79	0,04	4,10	0,05	106,48	2,97
GenFar	560,05	5,53	13,10	0,04	372	0,04	103,40	1,07
IQFarma	656,97	4,24	12,00	0,00	6,29	0,03	113,73	0,78
Naturgen	605,03	9,02	12,80	0,00	5,36	0,05	106,24	1,88

## Anexo 9

Tabla 5. Concentración (%) de las muestras de paracetamol comercial y genérico a temperatura ambiente. Ayacucho, 2011.

t (días)	ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA COMERCIAL						ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA GENÉRICA					
	PANADOL®		MEJORAX®		DOLOCARE®		Paracetamol 500 GENFAR		Paracetamol 500 IQFARMA		Paracetamol 500 NATURGEN	
	C (%)	+/-	C (%)	+/-	C (%)	+/-	C (%)	+/-	C (%)	+/-	C (%)	+/-
0	95.867	0.036	79.984	0.006	92.434	0.029	92.103	0.029	86.585	0.018	87.656	0.020
10	95.898	0.036	79.860	0.003	92.375	0.017	92.001	0.050	86.442	0.018	87.511	0.020
22	95.581	0.061	79.804	0.079	92.332	0.029	91.840	0.016	86.347	0.018	87.366	0.020
30	95.485	0.035	79.724	0.005	92.256	0.029	91.737	0.033	86.235	0.018	87.517	0.031
46	95.441	0.054	79.559	0.088	92.069	0.033	91.601	0.016	85.965	0.017	87.267	0.023
60	95.461	0.020	79.467	0.003	92.052	0.000	91.490	0.028	85.888	0.036	87.128	0.000
76	95.389	0.035	79.348	0.003	91.984	0.033	91.441	0.027	85.862	0.010	87.100	0.040
90	95.231	0.060	79.342	0.000	91.757	0.016	91.362	0.027	85.740	0.029	87.012	0.011

## Anexo 10

Tabla 6. Constante de reacción ( $k_1$ ) de las muestras de paracetamol a temperatura ambiente. Ayacucho, 2011.

t (días)	ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA COMERCIAL			ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA GENÉRICA		
	PANADOL®	MEJORAX®	DOLOCARE®	Paracetamol 500 GEN FAR	Paracetamol 500 IQFARMA	Paracetamol 500 NATURGEN
0	4.562959	4.381830	4.526493	4.522909	4.461129	4.473424
10	4.563289	4.380276	4.525861	4.521798	4.459475	4.471761
22	4.559978	4.379575	4.525395	4.520044	4.458371	4.470101
30	4.558972	4.378574	4.524571	4.518925	4.457076	4.471829
46	4.558503	4.376500	4.522541	4.517442	4.453936	4.468974
60	4.558719	4.375337	4.522358	4.516226	4.45304	4.467378
76	4.557963	4.373841	4.521614	4.515693	4.452746	4.467052
90	4.556306	4.373770	4.519142	4.514829	4.451315	4.466043
S	0.002418	0.003044	0.002509	0.002940	0.003598	0.002645
r	-0.912812	-0.987219	-0.980864	-0.979548	-0.975550	-0.958464
m = $k_1$	$-6.91567 \times 10^{-5}$	$-9.41641 \times 10^{-5}$	$-7.70882 \times 10^{-5}$	$-9.02369 \times 10^{-5}$	$-0.00010997$	$-7.94311 \times 10^{-5}$
b	4.562474	4.381394	4.526715	4.522251	4.460477	4.472886

## Anexo 11

Tabla 7. Constante de reacción de las muestras de paracetamol a 25°C ( $k_{25}$ ). Ayacucho, 2011.

1/T(°K)	ESPECIALIDA FARMACÉUTICA COMERCIAL			ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA GENÉRICA		
	Panadol®	Mejorax ®	Dolocare®	Paracetamol 500 Genfar	Paracetamol 500 IQfarma	Paracetamol 500 Naturgen
1/303	-9.368378	-9.052028	-8.909799	-9.295381	-8.640958	-9.095212
1/315	-8.117351	-7.849676	-8.104641	-7.743674	-7.768186	-7.853371
1/343	-6.293613	-6.021598	-6.189544	-6.571069	-5.919568	-6.091257
m	-7846.554	-7751.103	-7116,020	-6696.306	-7080.144	-7654.523
b	16.634272	16.620847	14,539395	13.090256	14.718857	16.279692
ln $k_{(25^{\circ}\text{C})}$	-9.696444	-9.389566	-9.339867	-9,380569	-9,040017	-9,406626
$k_{(25^{\circ}\text{C})}$	$6,15 \times 10^{-5}$	$8,36 \times 10^{-5}$	$8,79 \times 10^{-5}$	$8,43 \times 10^{-5}$	0,0001186	$8,22 \times 10^{-5}$
$t_{90\%}$ (días)	1713,1205	1260,4117	1199,3019	1249,1229	888,5978	1282,0987
$t_{90\%}$ (años)	4,7587	3,5011	3,3314	3,4698	2,4683	3,5614

m; pendiente

b; intersección en el origen (eje y)

ln  $k_{(25^{\circ}\text{C})}$  ; valor de ln de k, calculado por extrapolación de la recta en el gráfico de Arrhenius

## Anexo 12

Tabla 8. Período de validez ( $t_{90\%}$  y  $t_{95\%}$ ) de las muestras de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial. Ayacucho, 2011.

ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA COMERCIAL									
Tableta	Panadol® 500			Mejorax®			Dolocare®		
Datos	Teóricos	Temperatura ambiente	Estabilidad acelerado	Teóricos	Temperatura ambiente	Estabilidad acelerado	Teóricos	Temperatura ambiente	Estabilidad acelerado
Lote	PA -003HE1	PA -003HE1	PA -003HE1	1064391	1064391	1064391	9704EN	9704EN	9704EN
F. fabricación	05/2010	05/2010	05/2010	06/2011	06/2011	06/2011	05/2009	05/2009	05/2009
C <sub>1</sub> (%)	85 - 115	110,78932	110,78932	85 - 115	94,35422	94,35422	85 - 115	106,47452	106,47452
mg	425 - 575	553,94662	553,94662	425 - 575	471,77110	471,77110	425 - 575	532,37258	532,37258
t validez (días)	1825	1825	1825	1095	1095	1095	1825	1825	1825
F. inicio estudio	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011
t transcurrido	426	426	426	30	30	30	791	791	791
k (días <sup>-1</sup> )		6,9157x10 <sup>-5</sup>	6,1502x10 <sup>-5</sup>		9,4164x10 <sup>-5</sup>	8,3592x10 <sup>-5</sup>		7,7088x10 <sup>-5</sup>	8,7851x10 <sup>-5</sup>
t50% (días)		10022,8493	11270,3526		7361,0565	8 292,0520		8991,6106	7 890,0201
t50% (años)		27,4599	30,8777		20,1673	22,7180		24,6345	21,6165
t90% (días)	1399	1523,4970	1 713,1205	1065	1118,8981	1 260,4117	1034	1366,7463	1 199,3019
t90% (años)	3,8329	4,1740	4,6935	2,9178	3,0655	3,4532	2,8329	3,7445	3,2858

### Anexo 13

Tabla 9. Período de validez ( $t_{90\%}$  y  $t_{95\%}$ ) de las muestras de paracetamol como especialidad farmacéutica genérica. Ayacucho, 2011.

ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA GENÉRICA									
Tableta	Paracetamol 500 mg GenFar			Paracetamol 500 mg IQ Farma			Paracetamol 500 mg Naturgen		
	Datos	Teóricos	Temperatura ambiente	Estabilidad acelerada	Teóricos	Temperatura ambiente	Estabilidad acelerada	Teóricos	Temperatura ambiente
Lote	140909	140909	140909	00608209	00608209	00608209	1061350	1061350	1061350
F. fabricación	09/2009	09/2009	09/2009	06/2009	06/2009	06/2009	06/2010	06/2010	06/2010
C <sub>1</sub> (%)	85 – 115	103,16650	103,16650	85 – 115	113,76774	113,76774	85 – 115	106,06937	106,06937
mg	425 – 575	515,83248	515,83248	425 – 575	568,83870	568,83870	425 – 575	530,34683	530,34683
t validez (días)	1825	1825	1825	1825	1825	1825	1095	1095	1095
F. inicio estudio	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011	07/2011
t transcurrido <sub>(F.e.)</sub>	669	669	669	760	760	760	395	395	395
k (días <sup>-1</sup> )		9,0237x10 <sup>-5</sup>	8,4347x10 <sup>-5</sup>		0,000110	0,000112		7,9431x10 <sup>-5</sup>	8,2178x10 <sup>-5</sup>
t50% (días)		7 681,4167	8 217,7843		6 303,3016	5 845,9463		8 726,3913	8 434,7274
t50% (años)		21,0450	22,5145		17,2693	16,0163		23,9079	23,1088
t90% (días)	1156	1 167,5937	1 249,1229	1065	958,1169	888,5978	700	1 326,4323	1 282,0987
t90% (años)	3,1671	3,1989	3,4223	2,9178	2,6250	2,4345	1,9178	3,6341	3,5126

#### Anexo 14

Tabla 10. Comparación de la fecha de caducidad experimental de las muestras de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial y genérica, con el valor declarado por el fabricante. Ayacucho, 2011.

Fecha de Expiración (años)	Especialidad farmacéutica comercial			Especialidad farmacéutica genérica		
	Panadol®	Mejorax®	Dolocare®	GenFar	IQFarma	Naturgen
Teórico	3,8329	2,9178	2,8329	3,1671	2,9178	1,9178
A temperatura ambiente	4,4904	3,5560	3,6299	3,1419	2,5941	3,5997
Por Estabilidad Acelerada	4,5141	3,2792	3,2594	3,5204	2,2707	3,3546

## Anexo 15

Tabla 11. Valores descriptivos de la estabilidad química de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.

Temperatura	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Intervalo de confianza para la media al 95%		Min	Máx
					Limite inferior	Limite superior		
Ambiente	3	41,800	0,11269	0,06506	39,001	44,599	4,11	4,31
	3	30,667	0,09074	0,05239	28,413	32,921	3	3,17
	3	37,467	0,10214	0,05897	34,929	40,004	3,63	3,82
	3	32,000	0,08185	0,04726	29,967	34,033	3,11	3,27
	3	26,267	0,04726	0,02728	25,093	27,441	2,59	2,68
	3	36,333	0,09074	0,05239	34,079	38,587	3,53	3,7
	18	34,089	0,52537	0,12383	31,476	36,701	2,59	4,31
Controlada	3	47,000	0,22539	0,13013	41,401	52,599	4,56	4,96
	3	34,533	0,02082	0,01202	34,016	35,050	3,43	3,47
	3	32,833	0,05033	0,02906	31,583	34,084	3,23	3,33
	3	34,233	0,02517	0,01453	33,608	34,858	3,4	3,45
	3	24,367	0,00577	0,00333	24,223	24,510	2,43	2,44
	3	35,100	0,01732	0,01	34,670	35,530	3,49	3,52
	18	34,678	0,68463	0,16137	31,273	38,082	2,43	4,96

## Anexo 16

Tabla 12. Análisis de varianza para el estudio de la estabilidad química de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.

Temperatura		Suma de cuadrados	gl.	Media cuadrática	F	Sig.
Ambiente	Entre grupos	7,859	5	1,572	172,297	0,000
	Dentro de grupos	0,109	12	0,009		
	Total	7,968	17			
Acelerada	Entre grupos	7,859	5	1,572	172,297	0,000
	Dentro de grupos	0,109	12	0,009		
	Total	7,968	17			

### Anexo 17

Tabla 13. Comparación múltiple de la prueba de Tukey para la estabilidad de las muestras de paracetamol. Ayacucho, 2011.

Temperatura	Especialidad farmacéutica	N	Subconjuntos homogéneos (0,05)		
			1	2	3
Ambiente	IqFarma	3	2,44		
	Dolocare	3		3,28	
	GenFar	3		3,42	
	Mejorax	3		3,45	
	Naturgen	3		3,51	
	Panadol	3			4,7
	Sig.		1	0,11	1
Controlada	IqFarma	3	2,44		
	Dolocare	3		3,28	
	GenFar	3		3,42	
	Mejorax	3		3,45	
	Naturgen	3		3,51	
	Panadol	3			4,7
	Sig.		1	0,11	1

**Anexo 18**  
**Tabla 14. Matriz de consistencia**

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	METODOLOGÍA
Estudio comparativo de la estabilidad química de tabletas de paracetamol como especialidades farmacéuticas genérica y comercial. Ayacucho – 2011.	¿Tendrán las tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial una mejor estabilidad química que las tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica genérica?	<p><b>Objetivo General</b></p> <p>Comparar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, entre especialidades farmacéuticas: comercial (EFC) y genérica (EFG).</p> <p><b>Objetivos Específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar la fecha de vencimiento a 25°C realizando ensayos acelerados de estabilidad química a temperatura ambiente y controlada (30°C, 42°C y 70°C).</li> <li>• Evaluar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, como especialidad farmacéutica genérica mediante la determinación de la fecha de vencimiento.</li> <li>• Evaluar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, como especialidad farmacéutica comercial mediante la determinación de la fecha de vencimiento.</li> <li>• Establecer las diferencias existentes entre los resultados de estabilidad química obtenidos para ambas especialidades farmacéuticas: comercial y genérica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilidad Química de Productos Farmacéuticos. Generalidades.</li> <li>• Paracetamol. Generalidades</li> <li>• Especialidad Farmacéutica Genérica.</li> <li>• Especialidad Farmacéutica Comercial.</li> </ul>	Las tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial describen una mejor estabilidad química que las de especialidad farmacéutica genérica.	<p><b>Variable Independiente</b>  Estabilidad Química</p> <p>• <b>Indicadores</b>  Concentración del paracetamol en función a la:  - Temperatura controlada. (30°C, 42°C y 70°C)  - Temperatura ambiente.</p> <p><b>Variable Dependiente</b>  Tabletas de Paracetamol</p> <p>• <b>Indicadores</b>  - Tablet de paracetamol como especialidad farmacéutica Comercial.  - Tablet de paracetamol como especialidad farmacéutica Genérica.</p>	<p>Se empleará el Diseño Experimental de Bloques Completamente al Azar.</p> <p>Se someterá cada bloque a tres (02) Tratamientos (Temperatura Controlada: 30°C, 42°C y 70°C y Temperatura Ambiente), por espacio de 90 días.</p> <p>En cada caso se evaluará la degradación de las muestras de paracetamol, respecto al tiempo (10, 20, 30, 45, 60, 75 y 90 días), empleando, para la cuantificación, la espectrofotometría UV-Vis por el método Agua-Metanol.</p>

## Estudio comparativo de la estabilidad química de tabletas de paracetamol como especialidades farmacéuticas genérica y comercial. Ayacucho - 2011.

Juana K. Chalco Alca<sup>1</sup>, Marco R. Aronés Jara<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

<sup>2</sup> Area Académica de Farmacocinética, Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

### RESUMEN

La eficacia de los medicamentos y su seguridad dependen entre otros factores de una correcta temperatura de almacenamiento, su conservación incorrecta puede significar un riesgo elevado para la salud de los pacientes, además de un importante impacto económico. El objetivo del siguiente trabajo es comparar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, como especialidad farmacéutica: comercial y genérica. El tipo de investigación es básica experimental y ha sido desarrollado en los laboratorios del área de Farmacia de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga y los laboratorios de Criminalística de la Dirección Territorial Policial - Ayacucho, durante los meses de junio a noviembre del 2011. Las muestras, constituidas por 2100 tabletas de paracetamol tanto genéricas y comerciales, fueron adquiridas en la Farmacia "Universal" de la ciudad de Lima, durante el estudio se observaron propiedades como: olor, sabor, color, masa promedio, dimensión, contenido de principio activo. La cuantificación de paracetamol se realizó por espectrofotometría UV-Vis empleando el método agua-metanol. Por otra parte, se realizó estudios de estabilidad a condiciones ambientales y un estudio acelerado a temperatura controlada de 30°C, 42°C y 70°C hasta los 90 días, con los datos obtenidos se efectuó los cálculos correspondientes para determinar el orden de reacción, la constante de reacción ( $k_1$ ), luego se elaboró el gráfico de Arrhenius para cada muestra, para determinar la constante de reacción a 25°C ( $k_{25}$ ) y el  $t_{90\%}$  y  $t_{1/2}$  para cada muestra. Los resultados obtenidos nos permitieron comparar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, entre especialidades farmacéuticas comercial y genérica, a partir del período de validez determinado para las muestras, tanto por estabilidad a temperatura ambiente como por estabilidad acelerada, las que superan el periodo de validez establecido por el fabricante de 3 a 19 meses (Panadol® = 10,47 meses; Mejorax® = 6,51; Dolocare® = 5,51; Gen Far = 3,1 y Naturgen = 18,4 meses) a excepción del Paracetamol 500 mg de IQ Farma, que caduca 5,9 meses antes de lo establecido en la etiqueta.

**Palabras clave:** Estabilidad química, tabletas de paracetamol, especialidades farmacéuticas.

### ABSTRACT

The drug efficacy and safety depend on the correct storage temperature. An improper storage can lead to an increased risk on the health of patients and a major impact. The purpose of this study is to compare the chemical stability of paracetamol tablets, pharmaceutical and specialty commercial and generic. The experimental research is basic and has been developed in the area of pharmacy laboratories of the National University of San Cristobal de Huamanga and Forensic laboratories of Territorial Police Directorate - Ayacucho, during the months of June to November 2011. the samples consist of 2100 tablets of both generic and trade paracetamol, were acquired in the Pharmacy "Universal" of Lima, during the study the following properties were observed: smell, taste, color, average weight, size, content top active. Quantification was performed by paracetamol UV-Vis spectrophotometry using water-methanol method. Moreover, the stability of these studies were performed at ambient conditions and accelerated at a controlled temperature of 30°C study, 42°C and 70°C was performed up to 90 days, data and calculations were to determine the order of reaction, the rate constant ( $k_1$ ), then the Arrhenius plot was drawn for each sample, to determine the rate constant at 25 ( $k_{25}$ ) and the  $t_{90\%}$  and  $t_{1/2}$  for each sample. The results allowed us to compare the chemical stability of paracetamol tablets, trade and generic pharmaceutical products, from the period of validity of each sample, therefore the stability at room temperature and accelerated stability for those that exceed the period of validity were established by the manufacturer for 3-19 months (Panadol® = 10.47 months; Mejorax® = 6.51; Dolocare® = 5.51; Gen Far Naturgen = 3.1 and = 18.4 months) with the exception of Paracetamol IQPharma 500 mg, which expires 5.9 months ahead of schedule on the label.

**Keywords:** Chemical stability, paracetamol tablets, pharmaceutical specialties.

### I. INTRODUCCIÓN

En nuestro país existen, en la actualidad, cerca de 30 laboratorios e industrias farmacéuticas, que importan y producen paracetamol solo (no combinado), es decir como monofármaco, sea bajo la denominación de especialidad farmacéutica genérica o como especialidad farmacéutica comercial.<sup>1</sup>

Desde años atrás los laboratorios que producen medicamentos comerciales (Especialidades farmacéuticas comerciales, EFC), aducen que éstos poseen mayor eficacia y estabilidad que los medicamentos genéricos debido a la formulación de dichas especialidades farmacéuticas que contienen diversos excipientes adicionales que logran mejorar, en considerable medida, la cinética y estabilidad, así como su mejor biodisponibilidad en el organismo, lo cual mejora la eficacia del producto, mientras que las Industrias productoras o importadoras de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) afirman que no existe mayores diferencias en cuanto a los aspectos mencionados por tratarse de los mismos

principios activos y que los procesos de fabricación son similares<sup>2</sup>.

Los medicamentos que se comercializan, en diferentes establecimientos comerciales de salud y los que son manejados y administrados por el Ministerio de Salud, en la ciudad de Ayacucho; recorren un largo camino antes de llegar a su destino; desde el lugar donde se fabricó (producción, acondicionamiento o empaque), y su distribución hasta el usuario, pasando por diferentes y variables condiciones de almacenamiento y transporte que podrían afectar directamente su estabilidad.

En el trabajo de investigación se desea comprobar si existe o no diferencia en cuanto a la estabilidad química de ambos productos: tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial (EFC) y genérica (EFG), para ello se someterá la muestra a un estudio acelerado de estabilidad química a diferentes temperaturas (30°, 42° y 70°C) y a temperatura ambiente.

Por tal motivo, se plantea el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Comparar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, entre especialidades farmacéuticas: comercial (EFC) y genérica (EFG).

Objetivos específicos:

- Determinar la fecha de vencimiento de las muestras de paracetamol, a 25°C, realizando ensayos acelerados de estabilidad química a temperatura ambiente y controlada (30°C, 42°C y 70°C).
- Evaluar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, como especialidad farmacéutica genérica mediante la determinación de la fecha de vencimiento.
- Evaluar la estabilidad química del paracetamol en tabletas, como especialidad farmacéutica comercial mediante la determinación de la fecha de vencimiento.
- Establecer las diferencias existentes entre los resultados de estabilidad química obtenidos para ambas especialidades farmacéuticas: comercial y genérica.

**II. MATERIALES Y MÉTODOS**

**Ubicación:** El trabajo de investigación se realizó en los laboratorios del Área Académica de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga y en los laboratorios del Departamento de Criminalística de la Dirección Territorial Policial de Ayacucho – DIRTEPOL - Ayacucho, durante los meses de junio a noviembre 2011.

**Población:** Está constituida por tabletas de paracetamol como especialidades farmacéuticas comercial y genérico, que se expenden en diferentes oficinas farmacéuticas a nivel nacional.

**Muestra:** La muestra estuvo constituida de 2 100 tabletas de paracetamol:

- 1050 tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica genérica de tres laboratorios diferentes (Gen Far, IQ Farma, y Laboratorios Naturales y Genéricos S.A.C.).
- 1050 tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial de tres laboratorios diferentes (GlaxoSmithKline, Farmacéutica del pacífico S.A.C. y ALKEM Laboratorios Limited)

**Diseño metodológico:**

Se utilizó tabletas de paracetamol de 500 mg de tres especialidades farmacéuticas genérica y tres especialidades farmacéuticas comerciales. Todos los comprimidos declaran en su empaque primario y secundario contener 500 mg de paracetamol por tableta.

**a. Uniformidad de las muestras**

- **Control de uniformidad de peso y dimensiones.** Consistió en verificar la uniformidad de peso, dimensiones de las muestras a partir de 20 tabletas, de cada laboratorio, tomadas al azar.

- **Control de uniformidad de contenido.** Consistió en verificar la uniformidad de contenido de principio activo de las muestras por el método agua-metanol, por espectrofotometría UV-Vis (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos<sup>3</sup>) tal como se indica en la tabla 1.

**b. Cuantificación del paracetamol**

- Se tomó tres tabletas de la muestra problema, se procedió a la pulverización con ayuda del mortero, hasta obtener un polvo fino, esto constituye la muestra problema.

- A partir de esta muestra se procedió a la cuantificación del paracetamol se realizó por espectrofotometría UV-Vis empleando el método agua-metanol, (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos<sup>3</sup>). Consiste en preparar una solución conteniendo aproximadamente 12 µg/ml de muestra problema de acuerdo al esquema de la tabla 1.

- Se efectuaron tres repeticiones para cada muestra.

**c. Análisis final de las muestras**

Consistió en verificar nuevamente la uniformidad de peso, dimensiones y contenido de principio activo de las muestras, luego de los 90 días de tratamiento de la

muestra sometida a temperatura ambiente para evaluar si existió algún tipo de diferencia significativa durante este período de tiempo.

Tabla 1. Esquema de la cuantificación espectrofotométrica del acetaminofén agua-metanol

REACTIVOS	ESTÁNDAR	MP	BLANCO
Estándar de acetaminofén	60 mg	—	—
Muestra Problema	—	60 mg	—
Metanol	5 ml	5 ml	—
Agua desionizada	Enrasar a 250 ml= Sol. A	Enrasar a 250 ml= Sol. B	—
Sol. A	5 ml	5 ml	—
Agua desionizada	Enrasar a 100 ml	Enrasar a 100 ml	1 ml

Leer absorbancia a 244 nm.

**d. Cálculos**

Para calcular la cantidad en mg de paracetamol (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>), se empleó la siguiente fórmula:

$$mg_P = 5C(A_{MP}/A_S)$$

**Análisis estadístico**

Se realizó un análisis formal de los datos obtenidos: elaborándose cuadros comparativos de los valores obtenidos, se graficó los resultados para visualizar las variaciones, se aplicó un análisis de varianza con un nivel de significación del 1% y 5%, se contrastó los datos de concentración inicial y la fecha de vencimiento con los valores teóricos, y se empleó la "t de students" y regresión lineal, para finalmente determinar tiempo de vida media y tiempo al 90% a temperatura ambiente.

**III. RESULTADOS**

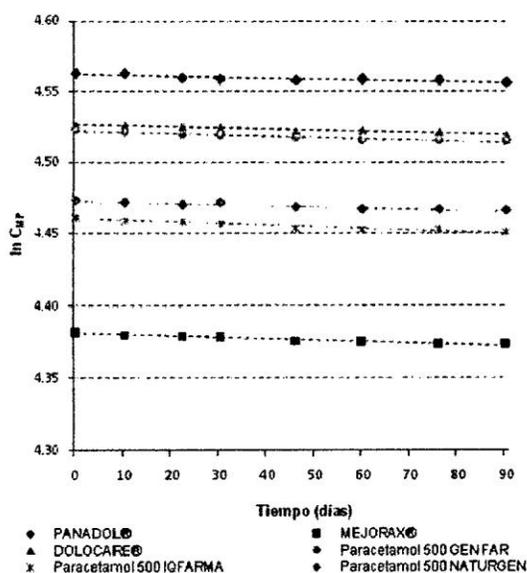


Figura 1. Variación de la concentración del paracetamol en función del tiempo, para una reacción de primer orden, a temperatura ambiente. Ayacucho, 2011.

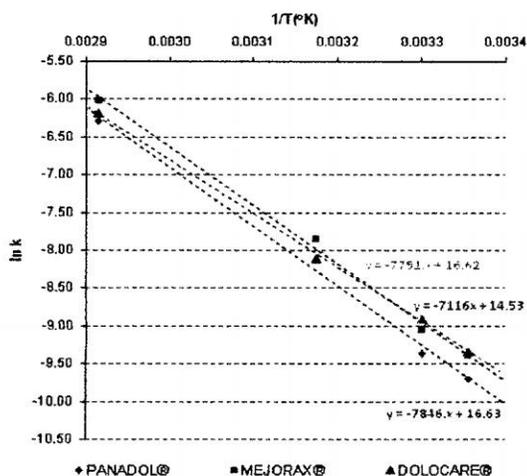


Figura 2. Variación de las constantes de velocidad de reacción de la degradación del paracetamol como especialidad farmacéutica comercial, según la ecuación de Arrhenius. Ayacucho, 2011.

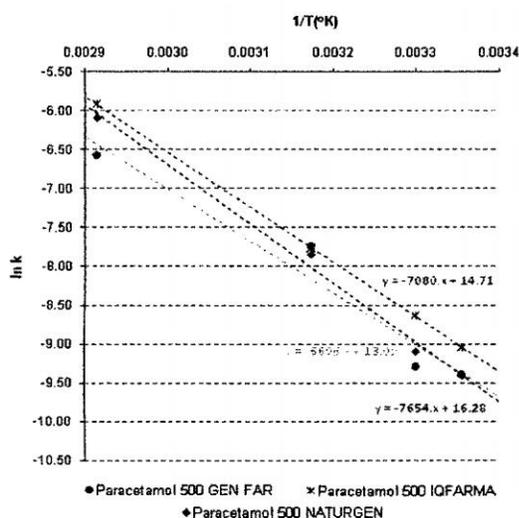


Figura 3. Variación de las constantes de velocidad de reacción de la degradación del paracetamol como especialidad farmacéutica genérica, según la ecuación de Arrhenius. Ayacucho, 2011.

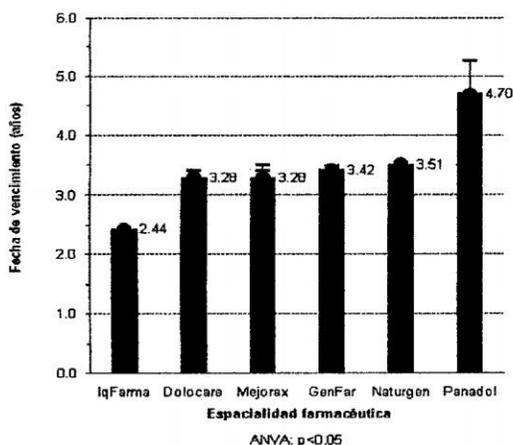


Figura 4. Fecha de vencimiento del paracetamol en diferentes especialidades farmacéuticas comercial y genérico, para un estudio de estabilidad acelerado. Ayacucho, 2011.

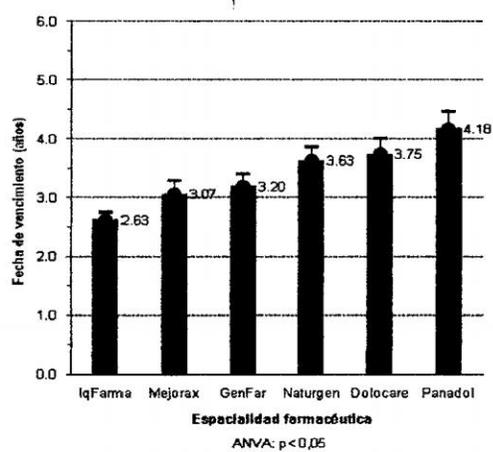


Figura 5. Fecha de vencimiento del paracetamol en diferentes especialidades farmacéuticas para un estudio de estabilidad a largo plazo. Ayacucho, 2011.

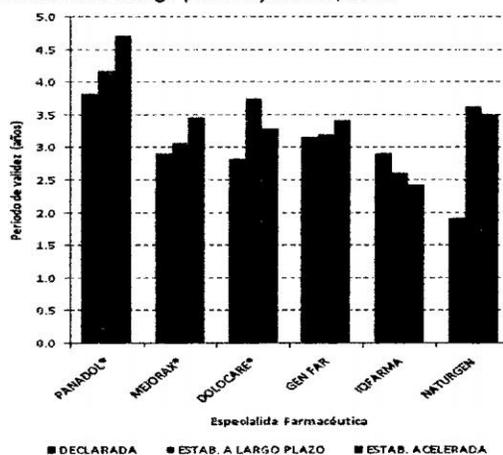


Figura 6. Comparación de la fecha de vencimiento del paracetamol como especialidades farmacéuticas comercial y genérica experimental con la declarada por el fabricante. Ayacucho, 2011.

IV. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha efectuado un estudio comparativo de la estabilidad química de tabletas de paracetamol en especialidades farmacéuticas comercial y genérica de 06 diferentes laboratorios, con la finalidad de determinar si existen diferencias considerables entre ambas especialidades farmacéuticas. Las muestras fueron sometidas a dos tipos de estudios: estabilidad acelerada, sometiendo a la muestra a condiciones exageradas de temperatura (30°C, 42°C y 70°C) y a largo plazo<sup>5</sup> (también denominado por estantería), a temperatura ambiente. De los datos obtenidos se ha podido establecer que durante los 90 días de estudio, el Paracetamol, como especialidad farmacéutica comercial y genérica obedece a una reacción de primer orden ( $r=0.987$ ), lo que concuerda con los resultados obtenidos por Arredondo y *et al*<sup>6</sup>, que la constante de reacción,  $k$ , varía de acuerdo al incremento de la temperatura. Las constantes de velocidad a 25°C (temperatura ambiente teórica) obtenidas permitieron determinar la fecha de caducidad experimental (por estabilidad acelerada) las que difieren de los resultados obtenidos a temperatura ambiente experimental, diferencia que podemos atribuir a las condiciones climáticas a las que fueron expuestas las muestra, que no es similar a la temperatura ambiente teórica, de 25°C, sino que de acuerdo a las directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias

medicamentosas bien establecidas,<sup>7</sup> Ayacucho puede ser tipificado entre la zona climática I: Templada y II: subtropical, ya que en la ciudad de Ayacucho, el clima es sumamente variable (18°C - 21°C durante el tiempo de análisis de las muestras).

De las muestras estudiadas, el paracetamol de IQFarma es el que presenta mayor degradación, siendo de aproximadamente 0.846%, menos que la concentración inicial, seguido del paracetamol de Gen Far, que se ha degradado en un 0.741%, mientras que el Panadol® es el que presenta menor degradación, habiendo disminuido su concentración en un 0.636% (Figura 1). Se ha determinado, por extrapolación, según la ecuación de Arrhenius, la constante de velocidad de reacción de la degradación a temperatura ambiente (25°C), tanto para las muestras de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial (Figura 2) y genérica (Figura 3), siendo para el Panadol®  $k_{25} = 6,1502 \times 10^{-5}$ ; del Mejorax®  $k_{25} = 8,3592 \times 10^{-5}$ ; Dolocare®  $k_{25} = 8,7851 \times 10^{-5}$ ; el paracetamol 500mg Gen Far  $k_{25} = 8,4347 \times 10^{-5}$ ; el de IQFarma  $k_{25} = 1,1857 \times 10^{-4}$ , y para el de Naturgen  $k_{25} = 8,2178 \times 10^{-5}$ .

De ambas figuras apreciamos que el Dolocare® es el que posee mayor velocidad de reacción de la degradación ( $k_{25} = 8,7851 \times 10^{-5}$ ), y que el paracetamol de IQFarma es el de menor velocidad presenta ( $k_{25} = 1,18569 \times 10^{-4}$ ).

En las figuras 4 y 5 se muestran la fecha de vencimiento de las muestras, para un estudio de estabilidad acelerado y a largo plazo respectivamente. Siendo que el Panadol® tarda más tiempo en alcanzar su fecha de vencimiento ( $t_{90\%}$ ), a los 4.7 años por estabilidad acelerada y a los 4.18 años por estabilidad a largo plazo, mientras que el paracetamol de IQFarma, alcanza su fecha de vencimiento en un plazo más corto, a los 2.44 años, por estabilidad acelerada y 2.63 años por estabilidad a largo plazo, mientras que las demás muestras se mantienen dentro de un rango entre los 3.28 y 3.51 años por estabilidad acelerada y entre 3.07 y 3.75 años por estabilidad a largo plazo.

En la figura 6 se muestra la comparación de la fecha de vencimiento del paracetamol, como especialidad farmacéutica comercial y genérica, con el valor declarado por el fabricante; en el caso del paracetamol 500 mg Naturgen se observa que este sobrepasa la caducidad declarada hasta por 18,4 meses; el paracetamol 500mg de IQFarma, no alcanza a cumplir con lo especificado en la etiqueta (caduca aproximadamente cinco meses antes) y el paracetamol 500 mg Gen Far sobrepasa en tres meses a lo especificado por el fabricante.

Estos resultados podrían interpretarse en que las tabletas de paracetamol como especialidad farmacéutica comercial poseen mejor estabilidad química que las de especialidad farmacéutica genérica.

Pero se debe destacar que el Mejorax® y el paracetamol 500 mg Naturgen, establecen un período de validez de tres años posterior a la fecha de fabricación de acuerdo a lo especificado en la etiqueta.

Otro factor a considerar es el contenido de paracetamol de cada una de las muestras en el proceso de fabricación, ya que las normas vigentes aprueban que el porcentaje de principio activo puede oscilar en +/-15%; al inicio del presente estudio, algunas de ellas poseen menor cantidad de principio activo como es el caso del Mejorax® (93.61%) y alcanza a superar el período de validez establecido por el fabricante, mientras que el paracetamol 500 mg IQFarma (113.73%), no alcanza a cumplirla, es decir que su degradación es más rápida, lo cual nos lleva a cuestionar la calidad del principio activo empleado en la producción de ese lote de producto, la materia prima utilizada para la fabricación de medicamentos genéricos puede proceder de cualquier parte del mundo, pese a que los criterios de evaluación y control de calidad, así como los protocolos exigidos por las instancias pertinentes son similares (en caso del Perú, la DIGEMID y el MINSU).<sup>7</sup>

Existen estudios que demuestran que no todas las formulaciones en base a un mismo principio activo (de

marca y genérico) son equivalentes farmacéuticos (Bredan y *et al*<sup>8</sup> y Varillas y *et al*<sup>9</sup>) a pesar de que las muestras cumplen con los estándares de calidad previstos y que sólo algunas cumplen y sobrepasan los límites de caducidad declarados en la etiqueta y el resto no alcanzan a contener la potencia mínima efectiva pese a que inicialmente poseen un porcentaje excesivo de principio activo respecto al reportado, alcanzan y sobrepasan la caducidad especificada en su etiqueta (Folgar<sup>10</sup>).

Otro de los aspectos que también se deben considerar son los aspectos fisicoquímicos de las muestras, referidos a la uniformidad de las tabletas: peso, dimensiones y uniformidad de contenido, ya que no todos cumplen con todos dichos parámetros (Albanes y *et al*<sup>11</sup>). En el presente estudio el Dolocare® resulta ser el menos homogéneo, pero presenta una mejor estabilidad química, mientras que el paracetamol de IQFarma es el que mayor uniformidad presenta, pese a ello las tabletas de posee una mayor velocidad de degradación por lo que caduca antes de la fecha declarada por el fabricante.

Existen diferencias significativas en cuanto al contenido de principio activo, haciendo suponer que la diferencia de peso es atribuible a la cantidad de excipientes empleados en la formulación. Racines<sup>12</sup>, realizó un estudio de estabilidad acelerada de los comprimidos de acetaminofén empleando excipientes diferentes (almidón de maíz y almidón pregelatinizado y el medicamento genérico) demostrando que los excipientes si interfieren en cierta medida en la estabilidad del fármaco.

En nuestro caso no podemos afirmar que los excipientes empleados por cada laboratorio en el proceso de fabricación de las tabletas de paracetamol tengan cierta influencia en la estabilidad química del paracetamol, puesto que ningún fabricante incluye en el inserto informativo del producto, el detalle de los excipientes empleados en la formulación, por lo que no podemos precisar si estos hayan influenciado o no en la mejor o baja estabilidad de las muestras analizadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PLM. Revista Farmaprecios. Perú. 2001;3(33).
2. Carcamo, E. Introducción a la Farmacocinética, Chile: OEA; 1982.
3. FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México: CPFEUM; 1993.
4. Secretaría de Salud Mexicana. Norma Oficial Mexicana NOM-073 SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/073ssa13.html>
5. Arredondo H, García G, Gutiérrez S, Ponce C. Degradación electroquímica de paracetamol mediante procesos de oxidación avanzada. Sociedad mexicana de electroquímica XXV Congreso de la Sociedad Mexicana de Electroquímica; 2010. Disponible en: [http://materiales.azc.uam.mx/area/Ingenieria\\_Materiales/investigacion/C3%B3n/smeq2010CD/discos/EA\\_m/EAm165.pdf](http://materiales.azc.uam.mx/area/Ingenieria_Materiales/investigacion/C3%B3n/smeq2010CD/discos/EA_m/EAm165.pdf)
6. Debasa F, Fernández R, Pérez J. La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda. Disponible en [http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38\\_3\\_04/far10304.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_3_04/far10304.htm).
7. Bredan M, Varillas M, Gonzales N, Pizzorno M. Evaluación de la equivalencia farmacéutica de comprimidos de Ciprofloxacino del mercado argentino. Disponible en: [http://biblioteca.universia.net/html\\_bura/ficha/params/title/evaluacion-equivalencia-farmacologica-comprimidos-ciprofloxacino-mercadoargentino/id/55246978.html](http://biblioteca.universia.net/html_bura/ficha/params/title/evaluacion-equivalencia-farmacologica-comprimidos-ciprofloxacino-mercadoargentino/id/55246978.html)
8. Varillas M, Bredan M, Gonzales N, Sagardoy M y Pizzorno M. Estudio comparativo de comprimidos de Loratadina. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/7647>
9. Folgar, B. Estudio de la degradación acelerada del ácido ascórbico por efecto de la temperatura en

tabletas que comercializa la industria farmacéutica nacional. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/08/08\\_0686\\_Q.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/08/08_0686_Q.pdf)

10. **Albanes M y Valiente D.** Correlación de la calidad Físicoquímica-precio de dos analgésicos comercializados en el municipio de Sonsonate, Año 2012. Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/2775/1/CORRELACION%20DE%20LA%20CALIDAD%20FISICOQUIMICAPRECIO%20DE%20DOS%20ANALGE.pdf>
11. **Racines B.** Influencia del almidón pregelatinizado como desintegrante en el perfil de disolución y estabilidad de comprimidos de acetaminofén. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/1058>