

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**“Perfil de Disolución in vitro de Tabletas de Acetaminofén y Cafeína Comercializadas
en Guatemala para la Determinación de su Calidad”**

Nancy Beatriz Escobar Alvarado

Química Farmacéutica

Guatemala, agosto de 2019

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**“Perfil de Disolución in vitro de Tabletas de Acetaminofén y Cafeína Comercializadas
en Guatemala para la Determinación de su Calidad”**

Informe de Tesis

Presentado por:

Nancy Beatriz Escobar Alvarado

**Para optar al título de
Química Farmacéutica**

Guatemala, agosto de 2019

JUNTA DIRECTIVA

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Byron Enrique Pérez Díaz	Vocal IV
Br. Pamela Carolina Ortega Jiménez	Vocal V

DEDICATORIAS

A DIOS

Por su amor incondicional y por las bendiciones que ha derramado en mi vida, porque me dio la fuerza en los momentos difíciles y la sabiduría para lograr este éxito.

A LA VIRGEN MARÍA

Por ser mi madre, por su amor, por su intercesión y por cuidarme siempre.

A MI PAPÁ

Eduardo Escobar, por su apoyo, por su ejemplo de esfuerzo y superación. Por siempre creer en mí y enseñarme a ser una persona de bien. Gracias por tu esfuerzo porque sin ti nada de esto hubiese sido posible, te amo.

A MI MAMÁ

Lucrecia Alvarado, por apoyarme siempre en todo, por ser un ejemplo de fortaleza, por todas las noches de desvelo en los días que ya no aguantaba. Gracias por tus correcciones, por tu amor y oraciones, te amo.

A MI HERMANA

Pamela, Por ser mi amiga y mi apoyo incondicional, por cada travesura, sonrisa, compañía en mis noches de desvelo, te amo.

A MI HERMANO

Juan Pablo, por que llegaste a nuestra vida para ser alegría y nuestro motorcito de vida. Que este triunfo sea motivación para ti y sepas que puedes lograr todo lo que soñes. Te amo.

A MI HIJO

Santiago, por ser mi ángel, por cuidarme desde el cielo y por ser inspiración y motivación para continuar mi vida, un beso al cielo, te amo.

A MI ABUELA

Por siempre pensar en mí y por su ejemplo de fe. Gracias por siempre llevarme en sus oraciones. Te amo mama.

A MIS TIOS Y TIAS

Alvarado, Pérez y Escobar, por siempre enseñarme que lo más importante es la unión familiar. En especial a Juan Francisco Alvarado, Rodolfo Alvarado, Álvaro Alvarado y Julia Escobar por el apoyo y cariño incondicional que me han dado a lo largo de mi vida.

A MI FAMILIA EN GENERAL

Por estar presente en cada etapa de mi vida, los llevo en el corazón.

A MI NOVIO

Por su amor y apoyo incondicional, por entenderme y tenerme paciencia en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por ser mi casa de estudios para mi formación profesional.

A mis catedráticos, claustro de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Por sus enseñanzas y haber contribuido en mi formación como Química Farmacéutica.

A mi asesora y revisora

Licenciada Julia García y Licenciada Aylin Santizo, por su tiempo, el apoyo, la colaboración y asesoría para esta investigación, y además por su cariño.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	3
3.1 Generalidades del Acetaminofén	3
3.2 Generalidades de la cafeína	3
3.3 Asociación entre acetaminofén y cafeína	4
3.4 Tabletas y comprimidos	4
3.5 Métodos de análisis	6
3.6 Desagregación	7
3.7 Disolución	7
3.8 Pruebas de Disolución	7
3.9 Diseño de equipos de disolución	10
3.10 Perfil de disolución y equivalencia In Vitro	17
3.11 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	21
4. JUSTIFICACIÓN	26
5. OBJETIVOS	27
6. HIPÓTESIS	28
7. MATERIALES Y MÉTODOS	29
7.1. Universo, Población y Muestra	29
7.2. Medios	29
7.3. Métodos	31
7.4. Análisis de Resultados	33
8. RESULTADOS	35
9. DISCUSIÓN	44
10. CONCLUSIONES	48
11. RECOMENDACIONES	49
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
13. ANEXOS	53

1. RESUMEN

En Guatemala, la mayoría de la población utiliza los medicamentos genéricos para el tratamiento de enfermedades, por lo que surge la necesidad de evaluar la equivalencia de las tabletas de acetaminofén con cafeína, por medio de la determinación del perfil de disolución de dichas tabletas que son consumidas en Guatemala, asegurando su uso seguro y eficaz.

Para el desarrollo de la parte experimental de este estudio se trabajó con dos medicamentos genéricos con los mismos principios activos (acetaminofén y cafeína), concentración (500mg y 65mg) y forma farmacéutica (tableta) que el medicamento innovador. Para cada lote se utilizaron 18 tabletas, trabajando así con tres lotes para cada producto. Se realizó la validación del método y se procedió a comparar ambos productos con el innovador mediante perfiles de disolución, ya que según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica descrito por la FDA (Food and Drug Administration), esta es una alternativa viable debido a la correlación in vitro – in vivo cuando el medicamento posee una alta solubilidad como sucede con el acetaminofén. Los ensayos de disolución fueron basados en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP 36, NF 31).

De los dos productos genéricos estudiados, se concluye que solamente el producto genérico A es intercambiable terapéuticamente con el innovador, sin embargo, éste se encuentra muy cercano al límite inferior de aceptación respecto al factor de similitud (50-100) y de diferencia (0-15).

Se recomienda llevar a cabo estudios constantes de perfil de disolución a los medicamentos sólidos comercializados en el país, ya que no todos los productos son intercambiables terapéuticamente; lo cual no garantiza la eficacia del medicamento para el tratamiento de las enfermedades.

2. INTRODUCCIÓN

El acetaminofén es uno de los medicamentos mayormente consumidos por la población, es un analgésico y antipirético eficaz para el control leve o moderado causado por afecciones articulares, otalgias, cefaleas y neuralgias. En la actualidad el acetaminofén puede ser utilizado en combinación con cafeína, la cafeína ayuda a potenciar el efecto del acetaminofén. Las tabletas que contienen acetaminofén y cafeína son utilizadas como analgésico y antipirético, principalmente utilizado en dolores de cabeza intensos y el alivio de los síntomas producidos por la gripe.

Guatemala es un país latinoamericano en vías de desarrollo, por lo que la mayoría de habitantes no cuentan con la capacidad económica de acudir a un médico que diagnostique y prescriba el medicamento que necesita; es por eso que las personas se ven en la necesidad de buscar medicamentos para superar sus problemas de salud.

Debido a que las tabletas de acetaminofén con cafeína son de venta libre y no existe ninguna legislación que obligue a demostrar su biodisponibilidad en nuestro país, es necesario garantizar la disponibilidad biológica del principio activo, por medio del perfil de disolución, en donde se verificará y se comparará la liberación del mismo, así como la solubilidad, la disgregación, la desintegración y uniformidad de disolución, de las marcas comercializadas en el país en relación con el medicamento innovador para predecir su eficacia y seguridad.

3. ANTECEDENTES

3.1 Generalidades del Acetaminofén

3.1.1 Química

- Nombre químico: N-(4-hidroxifenil)etanamida
- Fórmula molecular: $C_8H_9NO_2$
- Peso molecular: 151.17 g/mol

3.1.2 Mecanismo de Acción

Inhibe la síntesis de prostaglandinas en el SNC y bloquea la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Actúa sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura. (Gilman, 2011)

3.1.3 Indicaciones

Fiebre, dolor de cualquier etiología de intensidad leve o moderada.

3.1.4 Acciones

En condiciones y dosis adecuadas no afecta a la mucosa gástrica ya que aumenta levemente el pH gástrico por lo que se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. (Harvey, 2012)

3.2 Generalidades de la cafeína

3.2.1 Química

- Nombre químico: 1,3,7-trimetil- 1H-purina- 2,6(3H,7H)-diona 1,3,7-trimetilxantina
- Fórmula molecular: $C_8H_{10}N_4O_2$
- Peso molecular: 194,19 g/mol

3.2.2 Mecanismo de acción

Bloquea receptores de la adenosina de los subtipos A1, A2A y A2B. Este bloqueo es el responsable de su leve efecto excitante nervioso, ya que la absorción de la

adenosina por las células del sistema nervioso es uno de los mecanismos que desencadenan el sueño y la sedación. (Gilman, 2011)

3.2.3 Indicaciones

Alivio sintomático y ocasional de los estados pasajeros de astenia, apnea primaria de los recién nacidos prematuros.

3.2.4 Acciones

Estimula la secreción gástrica de ácido clorhídrico disminuyendo el pH gástrico. (Harvey, 2012)

3.3 Asociación entre acetaminofén y cafeína

En 1994 se descubrió que la combinación de aspirina, paracetamol y cafeína para el alivio de la cefalea tensional era considerablemente superior al paracetamol sólo. La cafeína potencia el efecto analgésico de la aspirina, paracetamol o de ambas combinaciones en un 40% y de esta manera, la dosis de analgésico necesaria se reduce en un 40%. Es por eso que la cafeína se considera útil como coadyuvante analgésico en numerosos y distintos estados de dolor. Esta aumenta la absorción y biodisponibilidad del acetaminofén por lo tanto su efecto analgésico. Produce efectos aditivos cuando se administra con otros analgésicos, especialmente los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).

3.4 Tabletas y comprimidos

Los medicamentos se administran con más frecuencia por vía oral, por medio de formas farmacéuticas sólidas como los comprimidos, requieren para su fabricación otros materiales además de los componentes activos. Los excipientes se incluyen en las formulaciones para hacer más sencillo el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad y facilitar la liberación del principio activo como tal, en la corriente sanguínea. Estos componentes, supuestamente inertes, así como los métodos de producción y preparación

no deben disminuir la eficacia terapéutica del componente activo (Remington, Farmacia de Remington , 2003)

3.4.1 Definición de comprimidos

Los comprimidos se forman por compresión; consisten en materiales en polvo cristalino o granular. Son preparaciones de consistencia sólida, cada uno de los cuales contiene una unidad de dosificación (dosis) de uno o más principios activos. Al principio activo se le adiciona, o no, sustancias auxiliares como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, reguladores de flujo, colorantes, y aromatizantes autorizados. Los comprimidos generalmente se ingieren o degluten con agua (se mastican, se disuelven, o deben permanecer en la boca para liberar el principio activo). (Remington, Farmacia de Remington , 2003)

3.4.2 Características

Los comprimidos se presentan generalmente en forma de discos circulares sólidos, de extremos planos o convexos y bordes biselados. Pueden llevar incisiones para su división, siglas o cualquier otro tipo de marcas. Pueden estar recubiertos. (Remington, 2003)

3.4.3 Tipos de Comprimidos

3.4.3.1 Comprimidos recubiertos de azúcar

Son comprimidos compactados que contienen una cubierta de azúcar, que puede ser coloreada, enmascara el sabor u olor desagradable, y además protege los materiales sensibles a la oxidación (Remington, 2003)

3.4.3.2 Comprimidos recubiertos de Películas

Son comprimidos compactados que están recubiertos por una fina capa o película de un material soluble en agua. (Remington, 2003)

3.4.3.3 Comprimidos con recubierta entérica

Son comprimidos compactados recubiertos con sustancias que resisten la disolución en el jugo gástrico, pero se desintegran en el intestino. (Remington, 2003)

3.4.3.4 Comprimidos por compresión múltiple

Son comprimidos en los que se realiza más de un ciclo de compresión. (Remington, 2003)

3.4.3.5 Comprimidos en capas o estratificados

Se preparan comprimiendo una granulación adicional para comprimidos sobre otra previamente comprimida. La operación puede repetirse para producir comprimidos múltiples de dos o tres capas. (Remington, 2003)

3.4.3.6 Comprimidos con cubierta compactada

También se denominan con cubierta seca y son preparados con comprimidos previamente prensados en una máquina especial, aplicando otra capa de granulación alrededor de los comprimidos preformados. Estos comprimidos poseen ranuras, inscripciones, desintegración rápida, además enmascaran el sabor desde el núcleo del comprimido, estos detalles anteriormente mencionados son todas sus ventajas en relación a otros. (Remington, 1998)

3.5 Métodos de análisis

3.5.1 Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

Es un tipo de cromatografía en la que se utiliza una fase móvil y una fase estacionaria muy finamente dividida. Para lograr una velocidad de flujo satisfactoria, el líquido debe someterse a una presión de cientos de libras por pulgada cuadrada (psi). (Skoog, Holler, & Neiman, 2008)

3.6 Desagregación

Es el proceso de apartar o separar una cosa de otra. Por ejemplo, la separación por descomposición de los elementos químicos.

3.7 Disolución

Es la mezcla homogénea de dos o más sustancias. La concentración se refiere a la cantidad de soluto que hay en una masa o volumen determinado de solución o de disolvente.

3.7.1 Propiedades Físicoquímicas de la Disolución

3.7.1.1 Propiedades constitutivas: propiedades que dependen de la cantidad de partículas de soluto en disolución y de la naturaleza de las sustancias, como: densidad, solubilidad y viscosidad.

3.7.1.2 Pruebas coligativas: propiedades que sólo dependen del número de partículas de soluto en la disolución y no de la naturaleza o tipo de las partículas.

- Disminución de la presión de vapor
- Elevación de la temperatura de ebullición
- Disminución de la temperatura de congelación
- Presión osmótica (Avila, 2015)

3.8 Pruebas de Disolución

La disolución es el proceso por el cual un sólido con características de solubilidad relativamente buenas entra en solución. La velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida.

A fines de la década de 1960 las pruebas de disolución se convirtieron en un requerimiento obligatorio para diversos preparados. Sin embargo; el papel de la disolución en la absorción de las drogas está lejos de ser comprendido perfectamente. A pesar del éxito informado de diversos estudios de correlación in vitro/in vivo, la disolución no es un predictor de la eficacia terapéutica, más bien es una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa.

La prueba de disolución nos predice acerca de la disponibilidad biológica de una droga así de cómo de la uniformidad entre un lote y otro. Hoy en día la disolución se considera una de las pruebas de control de calidad. (Remington, 2003)

El mecanismo de disolución está ligado a la influencia de fuerzas no reactivas o químicas, una partícula sólida sumergida en un líquido es sometida a dos pasos consecutivos.

- La solución del sólido en la interfase, con la formación de una capa delgada capa estática o película alrededor de la partícula.
- La difusión desde esa capa en el límite con la masa del líquido.

El primer paso, la solución es casi instantáneo; el segundo, la difusión, es mucho más lento y por lo tanto es el paso limitante de la velocidad. Un tercer parámetro es el volumen del medio de disolución.

3.8.1 Condición de sumidero

El término condición de sumidero se originó en un hecho largamente conocido por los farmacólogos en cuanto a que la concentración de una droga a ambos lados de la capa epitelial de la pared intestinal se aproxima al equilibrio en un breve lapso y que el tracto gastrointestinal actúa como un sumidero natural; es decir, la droga es absorbida en forma instantánea en el momento en que se disuelve.

3.8.2 Liberación de una droga a partir de preparados

Deben considerarse diversos procesos fisicoquímicos, éstos incluyen las características de humidificación, la capacidad de penetración del medio de disolución en los preparados, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la desagregación.

La humidificación es el factor limitante en el proceso de disolución. Una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos o agregados, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de desagregación.

Los lubricantes hidrofóbicos, como el talco y el estearato de magnesio, muy a menudo empleados en la preparación de comprimidos, retardan la velocidad de penetración y por lo tanto el proceso de desagregación.

3.8.3 Correlación entre desintegración y disolución

La desintegración ha resultado ser un mal indicador de la biodisponibilidad de la molécula en el organismo, otros factores como la solubilidad, el tamaño de la partícula, y la estructura cristalina, entre otros, afectan la disolución de la sustancia, pero no tienen importancia en cuanto a la desintegración.

3.8.4 Factores que afectan la velocidad de disolución

La solubilidad acuosa de la droga es el principal factor que determina la velocidad de disolución, la reducción del tamaño de partículas por medio de la micronización aumenta el área de superficie y por ende mejora la velocidad de disolución.

3.8.5 Factores que se relacionan con preparados sólidos

La velocidad de disolución se ve afectada cuando se mezcla con diversos aditivos en el proceso de preparados sólidos. Diluyentes y desintegrantes como el almidón, el aumento de este aditivo del 5 al 20% en preparados comprimidos de ácido salicílico dió como resultado un aumento notable de la velocidad de disolución.

Más adelante Finholt sugirió que los cristales de las drogas hidrófobas adquieren una capa superficial de finas partículas de almidón que imparte una propiedad hidrófila, aumentando el área de superficie efectiva y por ende la velocidad de disolución.

El efecto de los fijadores y agentes de granulación, ha demostrado que la granulación húmeda mejora la velocidad de disolución de las drogas escasamente solubles por medio de la adjudicación de propiedades hidrófilas a la superficie de los gránulos. Estudios sugieren que la gelatina (granulados con solución de gelatina) imparte características hidrófilas a la superficie hidrófoba de las drogas, mientras que el polietilenglicol forma un complejo con poca solubilidad y la carboximetilcelulosa de sodio es convertida en su forma ácida menos soluble con el bajo pH del jugo gástrico. (Remington, 2003)

El efecto de los lubricantes sobre la disolución, sugieren que los lubricantes hidrófobos como el estearato de magnesio, el estearato de aluminio, el ácido esteárico y el talco reducen el área de la interfase droga-solvente efectiva por modificación de las características de superficie de los comprimidos lo cual da como resultado una disminución de su capacidad de humidificación, la prolongación de su tiempo de desintegración y la reducción entre el ingrediente activo y el solvente. (Remington, 2003)

3.9 Diseño de equipos de disolución

A medida que el concepto de disolución adquirió importancia durante las últimas décadas. Los métodos y técnicas usados en el procedimiento in vitro han evolucionado considerablemente. Los diversos equipos y técnicas de disolución por lo general se clasifican de acuerdo con su hidrodinámica asociada. (Remington, 2003)

Se utiliza el que se especifica en la monografía individual. Cuando la etiqueta declara que el medicamento tipo tableta tiene recubrimiento entérico, y la monografía incluye una prueba de disolución sin establecer particularmente que se debe aplicar a las tabletas con

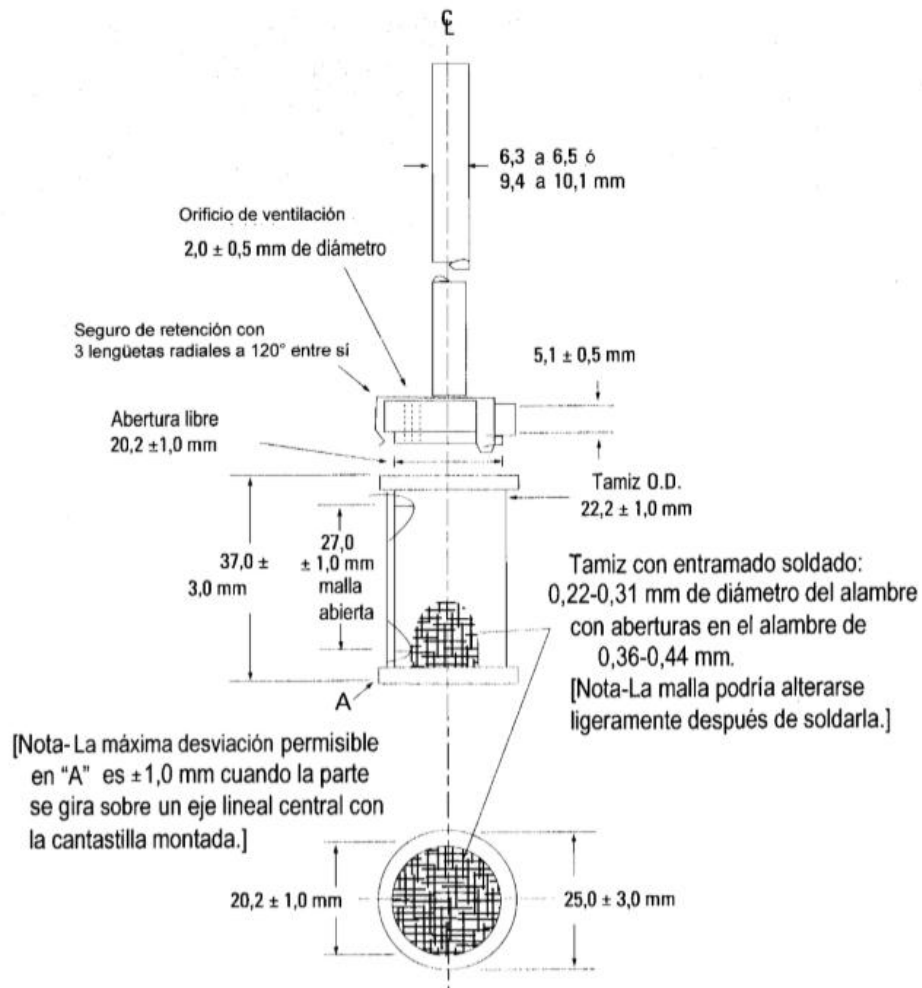
cubierta entérica se aplica la prueba tabletas de liberación retardada en liberación de fármacos.

Para realizar el ensayo de disolución, la Farmacopea Americana No. 36 (USP/NF 31) describe cuatro aparatos: de canasta (Aparato 1), de paletas (Aparato 2), de cilindro oscilante (Aparato 3) y de celda de flujo (Aparato 4).

APARATO 1

El aparato consiste en: un vaso con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado a cualquier dimensión conveniente o se ha colocado una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o la camisa de calentamiento mantiene la temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ y garantiza que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada en la monografía individual con aproximación de $\pm 4\%$. (USP, 2013)

Figura No. 1: Elemento de Agitación de Canastilla

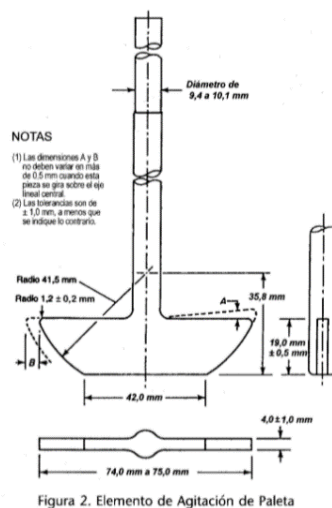


Fuente: Farmacopea Americana No. 36 (USP/NF31)

APARATO 2

Emplear aparato 1 usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. La línea central vertical del aspa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa está nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La distancia entre el fondo interno del vaso y el aspa se mantiene en 25 ± 2 mm durante la prueba. El aspa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad. En algunos casos se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña suelta, de algún material no reactivo, como por ejemplo un par de vueltas de alambre, para evitar que floten (USP, 2013)

Figura No. 2: Dispositivo de sumersión alternativo, del aparato con paleta



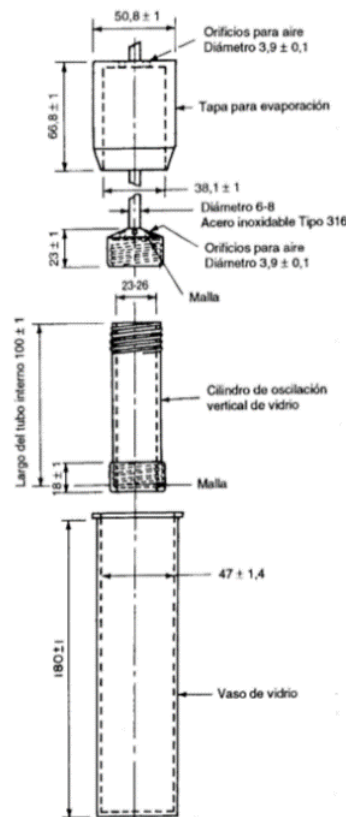
Fuente: Farmacopea Americana No. 36 (USP/NF31)

Todas las dimensiones están expresadas en mm.

APARATO 3

El equipo se compone de un grupo de vasos cilíndricos de vidrio de fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio, accesorios de un material inerte y mallas de un material adecuado no absorbente ni reactivos, que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; un motor y una transmisión que hacen oscilar los cilindros en sentido vertical dentro de los vasos y, de ser necesario, traslada los cilindros oscilantes en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos. Los vasos están parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado de un tamaño conveniente que permita mantener la temperatura a $37 \pm 0.5^\circ$ durante la prueba. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual el equipo está colocado, produce una cantidad importante de movimiento, agitación o vibración, que exceda la oscilación vertical suave del cilindro oscilante. Se utiliza un dispositivo que permite elegir la velocidad de oscilación y mantenerla a la velocidad de inmersión dentro de $\pm 5\%$. (USP, 2013)

Figura No. 3: Aparato 3 (cilindro oscilante)

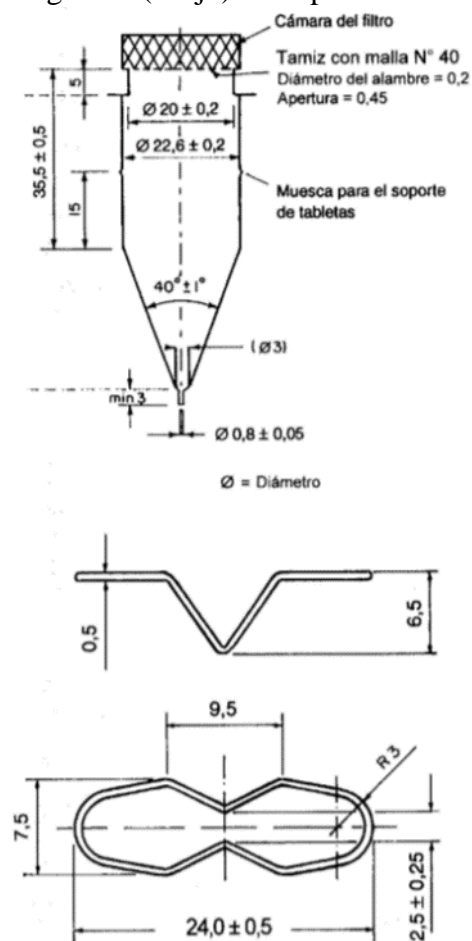


Fuente: Farmacopea Americana No. 36 (USP/NF31)

APARATO 4

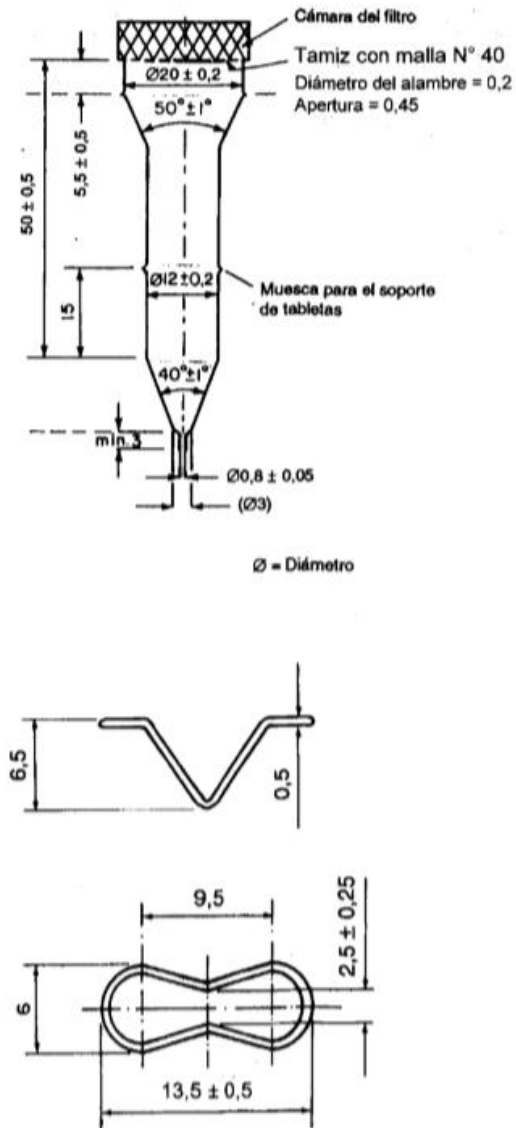
El equipo se compone de un depósito y una bomba para el medio de disolución, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene el medio de disolución a $37 \pm 0.5^\circ$. La bomba desplaza el medio de disolución a través de la celda de flujo en dirección ascendente. La bomba tiene un intervalo de operación de 240mL a 960mL por hora y las velocidades de flujo estándares de 4mL, 8mL y 16mL por minuto. La bomba debe de suministrar un flujo constante; el perfil del flujo tiene un pulsación de 120 ± 10 pulsos por minuto. Se puede usar también una bomba no pulsátil. Los procedimientos de la prueba de disolución en los que se usa una celda de flujo deben estar caracterizados con respecto a la velocidad y a las pulsaciones. (USP, 2013)

Figura No. 4: Celda grande para tabletas y cápsulas (arriba) y portatabletas para la celda grande (abajo) del Aparato 4.



Fuente: Farmacopea Americana No. 36 (USP/NF31)

Figura No. 5: Celda pequeña para tabletas y cápsulas (arriba) y portatabletas para la celda grande (abajo) del Aparato 4.



Fuente: Farmacopea Americana No. 36 (USP/NF31)

3.10 Perfil de disolución y equivalencia In Vitro

La prueba de disolución de un solo punto ha sido utilizada para evaluar cambios luego de su aprobación, como un aumento del tamaño de lote cambios en el sitio de fabricación, cambios en los componentes o en la composición. Un cambio del producto también aplica a disminuir la dosis de un producto previamente aprobado.

En la presencia de cambios menores, la disolución de un solo punto puede ser adecuada para asegurar que no existen cambios en la calidad y en las características del producto. Para mayores cambios, la comparación de perfiles de disolución bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del cambio es recomendable.

Los perfiles de disolución son considerados iguales en virtud de la totalidad de los perfiles y la similitud de cada punto muestreado en el tiempo de disolución. La comparación de los perfiles de disolución puede llevarse a cabo utilizando un modelo independiente (Vecina, 2002)

3.10.1 Modelo de Acercamiento Independientemente a través del factor de Similitud.

Un modelo de acercamiento independiente utiliza el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f1) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas.

$$f_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1} n |R_t - T_t|]}{\sum_{t=1} n R_t} \right\} \times 100$$

En donde:

n = número de puntos en el tiempo

R_t son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo t

T_t son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t.

Cuando se comparan los productos de prueba y de referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud (f_2). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es >50 . Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (10 minutos), y no deberá ser más del 10% en los otros puntos temporales.

Debe notarse que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de f_2 .

Para la validación de las condiciones de disolución se debe preparar uno o más lotes con diferente velocidad de disolución (uno con mayor y otro con menor velocidad que el lote usado en el estudio de disponibilidad y bioequivalencia), medida con el método de disolución seleccionado. Cuando la velocidad de disolución es independiente de las condiciones de prueba, ésta queda definida por una única curva, que se somete a un proceso lineal y continuo para obtener una curva simulada in vivo. Si la curva resulta superponible con la curva plasmática obtenida en el estudio in vivo, entonces hay una correlación punto a punto que es lo que se define como nivel A de correlación.

Para productos de liberación inmediata se ha obtenido muy pocas correlaciones, ya que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción (Poli, 2003)

El método del modelo independiente es el más adecuado para comparar dos curvas cuando hay disponibles tres o cinco tiempos de disolución. Como sugerencia más allá de los acercamientos generales, deben ser consideradas las siguientes recomendaciones:

- Las medidas de los lotes analizados y de referencia se deben de tomar exactamente bajo las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución ambos deben ser los mismos (ej. 10, 20 y 30 minutos).
- Solamente se considera una medición después de la disolución del 85% para ambos productos.
- Para aceptar los datos promedio de la concentración, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos (ej. 10 minutos) no deben ser mayores al 20% y los otros puntos no deben ser mayores del 10%.

3.10.2 Modelo independiente de la Región Multivariada

En casos donde las variaciones dentro del mismo lote son más del 15% CV, el procedimiento de modelo independiente es más adecuado para la comparación de los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:

- Determinar los límites de similitud en términos de estadística de dispersión multivariados (MSD) basados en las diferencias entre la disolución entre lotes analizados como muestra y las de referencia.
- Estimar la MSD entre las medias de disolución del lote analizado y el de referencia.
- Estimar el intervalo de confianza real del 95% de las MSD del lote analizado y el de referencia.

- Comparar los límites superiores del intervalo de confianza con los límites de similitud. El lote analizado se considera similar al de referencia, si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual al límite de similitud.

3.10.3 Modelos Matemáticos de la cinética de Liberación de la Disolución.

Varios modelos matemáticos se han descrito en la literatura para adecuar los perfiles de disolución. Estos modelos se aplican principalmente para comparar perfiles de disolución. La serie de datos obtenidos por medio de los perfiles de disolución se utilizan para encontrar el mejor modelo de liberación del medicamento.

La FDA recomienda modelos con no más de tres parámetros, como el lineal, cuadrático, logística probabilística. Otros sugieren ajustar los datos a los siguientes modelos de cinética de disolución: orden cero, Hixson-Crowel, Higuchi y la ecuación de Weibull. (USP, 2013)

3.10.4 Modelo dependiente de aproximaciones

Para permitir la aplicación de los modelos matemáticos de disolución en la comparación de perfiles, se sugieren los siguientes pasos:

- Seleccionar el modelo apropiado para los perfiles de disolución de los lotes a analizar y el de referencia. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros.
- Utilizando los datos generales de los perfiles para cada unidad, ajuste los datos con el modelo apropiado.
- La región de similitud se establece en base a la variación de los parámetros del modelo calculado de la prueba analizada con la de referencia.
- Calcular las MSD en los parámetros, entre parámetro de los lotes analizados y el de referencia.
- Comparar los límites de la región de confianza con la región de similitud. Si la región de confianza está entre los límites de la región de similitud, la prueba

analizada es considerada a tener un perfil de disolución similar con el lote de referencia.

- Estimar el intervalo del 95% de confianza de la región de diferencia real entre los cuatro productos.

3.11 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

El sistema de clasificación Biofarmacéutica (BCS), es un marco científico para clasificar las sustancias medicamentosas en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto medicamentoso, el BCS toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas orales sólidas: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. Según el BCS, las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera.

- Clase 1: Alta solubilidad – Alta permeabilidad
- Clase 2: Baja solubilidad – Alta permeabilidad
- Clase 3: Alta solubilidad – Baja permeabilidad
- Clase 4: Baja solubilidad – Baja permeabilidad

Además, se clasifican las formas orales sólidas de liberación inmediata por su disolución rápida o lenta. Es posible que las diferencias observadas in vivo entre la velocidad y el alcance de la absorción de un fármaco en dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes se deban a diferencias en la disolución del fármaco in vivo. Sin embargo, cuando la disolución in vivo de una forma oral sólida de liberación inmediata es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el fármaco tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco dependan de la disolución o del tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco. Bajo tales circunstancias, es posible que no haga falta la demostración de biodisponibilidad o bioequivalencia in vivo para los productos medicamentosos que contienen sustancias medicamentosas de la clase 1.

Lo anterior se confirma siempre que los ingredientes activos usados en la forma oral sólida no afecten significativamente la absorción de los ingredientes activos. (Martindale, 2008)

Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la mayor concentración es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7.5.

Se considera que la molécula es altamente permeable cuando se determina que la medida de absorción en el hombre es del 90% o más de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa. Se considera que un producto medicamentoso de liberación inmediata es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada del medicamento se disuelve en 30 minutos.

3.12 Estudios Anteriores Realizados

En la Universidad del Valle de Guatemala, no se encuentran estudios reportados sobre investigaciones de Acetaminofén y Cafeína.

De acuerdo con la revisión bibliográfica efectuada, se determinó que relacionado al tema en Guatemala se han desarrollado los siguientes trabajos de investigación. Citando las siguientes en orden; de la más reciente a la más antigua respectivamente.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

2017, Vásquez Sosa, María Eugenia, Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de acetaminofén o paracetamol genérico 500mg tableta de producción guatemalteca que se expende en farmacias comerciales versus el medicamento innovador a través de perfiles de disolución, concluye que por medio de la curva de calibración se determina la cantidad disuelta de acetaminofén y a su vez se asegura la veracidad de los resultados. Los perfiles de disolución obtenidos muestran que los productos genéricos se diferencian principalmente

del producto innovador en el primer tiempo de muestreo, ya que estos se disuelven en menor proporción y presentan valores de desviación estándar entre lotes menores a 13. Los productos genéricos A y B son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador. El genérico A presenta mayor similitud al producto innovador en cuanto a disponibilidad del principio activo. Todos los productos de acetaminofén cumplieron con el criterio Q, al obtener concentraciones mayores al 80% en un periodo de 30 minutos. (Vásquez, 2017)

2011, Cruz Cabrera, Mayra Alejandra, Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum. Pruebas de disolución de tabletas de acetaminofén elaboradas utilizando almidón de banano como desintegrante en comparación con el estándar (almidón de maíz), concluye que el almidón de banano permitió una disgregación eficaz del principio activo en las tabletas de acetaminofén durante las pruebas de desintegración, ya que los tiempos y la velocidad de desintegración fueron mejores que los de las tabletas elaboradas con almidón con maíz. Se comprobó que el almidón de banano presenta un mejor comportamiento como agente desintegrante en tabletas en comparación con el almidón de maíz al realizar las pruebas de disolución. (Cruz, 2011)

2011, Recinos Ortiz, Ana Gabriela. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum. Evaluación de la utilización de avena (*Avena Sativa L.*) como aglutinante en la formulación de tabletas de acetaminofén, concluye que el almidón de avena requiere menor concentración para presentar la misma viscosidad que el almidón de maíz, y que el almidón de avena puede utilizarse como aglutinante en la formulación de tabletas elaboradas a partir de granulados preparados por vía húmeda utilizando como principio activo acetaminofén. (Recinos, 2011)

2011, Lucas Vásquez, Franklin Julián. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum. Evaluación del desempeño de la cáscara de huevo como relleno en comprimidos de acetaminofén comparado con el carbonato de calcio comercial, concluye que los comprimidos con cáscara de huevo como relleno, y los comprimidos con carbonato de

calcio se comportan de forma similar y que la cáscara de huevo proporciona mejor fluidez en los granulados que el carbonato de calcio y que no existe diferencia estadísticamente significativa en las características físico-mecánicas entre los comprimidos fabricados con cáscara de huevo como relleno y los que utilizan carbonato de calcio. (Lucas, 2011)

2010. Solares Muralles Noelia Susana. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador. Concluye: De tres marcas comerciales producidas por industrias guatemaltecas con el producto innovador, se demostró que el factor de diferencia obtenido para el genérico A y B se encuentra por encima de 15 (0-15), por lo tanto no cumple la condición. Respecto al factor de similitud los genéricos A y B no cumplen, los valores obtenidos se encuentran por debajo del valor de 50 (50-100). El producto genérico C cumplió con los factores de diferencia y similitud. (Solares, 2010)

2009. Castillo Vargas Cristian Alejandro. Químico Farmacéutico. Tesis Ad-Gradum Perfil de disolución de comprimidos de Warfarina sódica de 5 mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder, concluye: que dos de las tres marcas nacionales cumplieron con el criterio de aceptación, lo cual indica que son productos eficaces en su absorción y tienen un tiempo de liberación similar al producto de patente; mientras que la tercera marca genérica no cumplió. (Castillo, 2009)

2007. Sajquim Méndez Silvia Yaneth. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum Evaluación del perfil de disolución de Aciclovir tabletas de 200 mg elaborado por tres diferentes casas farmacéuticas nacionales en comparación con el medicamento innovador. Concluyó: que dos de los tres son equivalentes terapéuticos o intercambiables con el medicamento innovador, de acuerdo con la comparación del factor de similitud f_2 ; y que los tres cumplen con el porcentaje de disolución para los 45 minutos en base a especificaciones de la USP XXIX. (Sajquim, 2007)

2006. Gaitán Cerezo Cira Victoria. Química Farmacéutica. Tesis Ad-Gradum Contribución al estudio de perfil de disolución de fenitoína sódica en cápsulas de 100 mg manufacturadas por laboratorios nacionales. Concluyó: en base al factor de similitud obtenido, sólo un medicamento cumple con la curva de perfil de disolución con el de referencia. Y todos los lotes analizados de cada medicamento cumplieron con el porcentaje de disolución a los 30 minutos según las especificaciones de la USP. (Gaitán, 2006)

4. JUSTIFICACIÓN

En Guatemala existen varias industrias farmacéuticas productoras de medicamentos utilizando una determinada forma farmacéutica con el mismo principio activo, tal es el caso de las tabletas de acetaminofén con cafeína. Las cuales al ser de fácil acceso a la población deben de garantizar la calidad del medicamento en todo momento, cumpliendo con las normativas establecidas como lo son las Buenas Prácticas de Manufactura.

La combinación del acetaminofén más cafeína es más efectiva en el alivio del dolor de cabeza intenso que el acetaminofén solo. Al ser de venta libre puede presentar un consumo desmesurado. Es importante mencionar que existen varias marcas disponibles en el mercado y considerando el nivel económico de la población, incrementa la posibilidad de optar por adquirir un medicamento más barato.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se calcula que la prevalencia mundial de la cafeína en los adultos es de aproximadamente del 50%. Entre la mitad y las tres cuartas partes de los adultos de 18 a 65 años han sufrido una cefalea en el último año, y el 30% o más de este grupo ha padecido migraña. La cefalea que se presenta 15 días o más cada mes afecta de un 1,7% a un 4% de la población adulta del mundo. A pesar de las variaciones regionales, las cefaleas son un problema mundial que afecta a personas de todas las edades, razas, niveles de ingresos y zonas geográficas.

En el sistema de clasificación Biofarmacéutica las tabletas de acetaminofén con cafeína se encuentran dentro de la clase 1 la cual indica que tienen alta solubilidad acuosa y alta permeabilidad intestinal.

En nuestro país, para la obtención del registro sanitario de los medicamentos no es necesario demostrar la bioequivalencia; por lo que estudios como éste aportan a la salud de la población, pues permiten establecer la intercambiabilidad entre las diferentes marcas de medicamentos comercializadas en el país en relación con el producto innovador.

5. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

- 4.1.1 Determinar el perfil de disolución de tabletas de acetaminofén y cafeína de las marcas comerciales que se consumen en Guatemala.

4.2 Objetivos Específicos

- 4.2.1 Validar la metodología analítica de cuantificación de acetaminofén y cafeína por Cromatografía de Alta Resolución (HPLC).
- 4.2.2 Verificar que las tabletas de acetaminofén y cafeína cumplan con las especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, USP 36, en la prueba de perfil de disolución.
- 4.2.3 Determinar el contenido de acetaminofén en las tabletas de acetaminofén y cafeína por medio de cromatografía líquida de alta resolución según la prueba de perfil de disolución establecido en la USP 36.
- 4.2.4 Determinar el contenido de cafeína de las tabletas de acetaminofén y cafeína por medio de cromatografía líquida de alta resolución, según la prueba de perfil de disolución descrito en la USP 36.
- 4.2.5 Evaluar el perfil de disolución de las tabletas de acetaminofén y cafeína que se comercializan en la ciudad de Guatemala.

6. HIPÓTESIS

Las tabletas de acetaminofén y cafeína comercializados en Guatemala cumplen con el perfil de disolución, según la normativa USP 36 NF 31 para esta forma farmacéutica, lo cual indica que se absorben con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Universo, Población y Muestra

- 7.1.1. Universo: tabletas de acetaminofén y cafeína comercializadas en Guatemala.
- 7.1.2. Población: tabletas de acetaminofén y cafeína comercializadas en las farmacias de la ciudad capital.
- 7.1.3. Muestra: tabletas de acetaminofén y cafeína de las marcas que se encuentran registrada en el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, con las mismas concentraciones de ambos activos que el medicamento innovador (Panadol® Ultra 500mg acetaminofén + 65mg cafeína).

7.2. Medios

7.2.1. Recursos Humanos

- Autor: Bachiller Nancy Beatriz Escobar Alvarado
- Asesora: Licenciada Julia Amparo García Bolaños
- Revisora: Licenciada Aylin Santizo Juárez

7.2.2. Recursos Materiales

- Reactivos
 - ~ Metanol
 - ~ Ácido acético glacial
 - ~ Ácido benzoico
 - ~ Agua destilada
 - ~ Agua desmineralizada
 - ~ Estándar de referencia de acetaminofén
 - ~ Estándar de referencia de cafeína
- Cristalería de Laboratorio
 - ~ Balones aforados tipo A de 50mL

- ~ Pizetas
- ~ Pipeta volumétrica de 2mL
- ~ Beackers de 50 mL
- ~ Beackers de 1000mL
- ~ Varillas de vidrio

- Insumos de Laboratorio
 - ~ Bulbos para pipetear
 - ~ Espátulas
 - ~ Rollo de papel aluminio
 - ~ Papel limpia lentes
 - ~ Papel encerado
 - ~ Papel Wathman No. 2

- Equipo de Laboratorio
 - ~ Balanza analítica
 - ~ Estufa
 - ~ Baño de ultrasonido
 - ~ Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución –HPLC- Varian 50
 - ~ Disolutor DT-800 de 8 cubetas

- Recursos Institucionales
 - ~ Departamento de Análisis Aplicado
 - ~ Laboratorio de Fisicoquímica

- Recursos Bibliográficos
 - ~ Centro de documentación biblioteca CEDOBF Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
 - ~ Departamento de Bioestadística
 - ~ Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos CEGIMED

7.3. Métodos

Para conocer las marcas comercializadas en la ciudad capital se tomará en cuenta el listado oficial del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social sobre los medicamentos que se comercializan en forma de tabletas de acetaminofén con cafeína exclusivamente.

Al haber conocido dichos resultados se procederá a seleccionar las marcas comercializadas de las tabletas de acetaminofén con cafeína a la misma concentración que el medicamento innovador. Tomando como innovador al Panadol® Ultra (500mg acetaminofén + 65mg cafeína) ya que es el medicamento que tiene marca registrada y con mayor tiempo de comercialización en Guatemala; además de no poseer parámetros para su comparación.

Luego se procederá a la obtención de las tabletas en las diferentes farmacias de la ciudad capital de Guatemala.

Después de la obtención de las tabletas necesarias se procederá a la determinación de los perfiles de disolución de los productos (12 unidades de cada uno, de tres diferentes lotes cada uno, a tres diferentes tiempos, realizándose el estudio por triplicado), dos medicamentos comercializados en Guatemala y un innovador (Panadol® Ultra 500mg acetaminofén + 65mg cafeína).

Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) utilizando las ecuaciones correspondientes.

Para que las curvas se consideren similares los valores de f1 deben estar cercanos a 0 y los valores de f2 deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de f1 debajo de 15 (0-15) y valores de f2 mayores a 50 (50-100) aseguran la similitud o equivalencia

de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia, presentando una intercambiabilidad terapéutica (FDA, 2007)

7.3.1. Disolución

- Medio: agua destilada; 900mL
- Aparato 2: 100rpm.
- Tiempo: 60 minutos.
- Concentración: 0.1mg/mL acetaminofén y 0.1mg/mL de cafeína
- **Procedimiento:** se determinará la cantidad disuelta de Acetaminofén y cafeína a partir de los resultados que se obtengan de la cromatografía líquida de alta resolución en las porciones filtradas de la solución de análisis, diluida adecuadamente con agua destilada, en comparación con una concentración estándar de Referencia de acetaminofén y estándar de referencia de cafeína preparada en el mismo medio. (USP, 2013).
Se deben medir las concentraciones según las lecturas obtenidas en el aparato de HPLC, midiendo las diluciones de las muestras correspondientes a los 10, 20, 30 y 60 minutos, disueltas en el mismo medio de disolución en comparación con el estándar.
- **Criterio de aceptación:** no menos del 75% (Q) de las tabletas utilizadas de acetaminofén y de cafeína se disuelven en 60 minutos. (USP, 2013)

7.3.2. Valoración

- Fase Móvil: preparar mezcla de agua:metanol:ácido acético glacial (69:28:3).
- Solución estándar interno: Preparar solución de ácido benzoico en metanol (6mg/mL)
- Mezcla de disolventes: mezcla de metanol:ácido acético glacial (95:5).
- Solución madre estándar: solución disuelta en la mezcla de disolventes a 0.25mg/mL de acetaminofén y de cafeína respectivamente.

- Preparación estándar: 20mL de solución madre estándar y 3 mL de solución de estándar interno diluirlo a 50mL con mezcla de disolventes (0.1mg de acetaminofén y 0.1mg de cafeína por mL)
- Preparación de valoración: pesar y reducir a polvo fino no menos de 20 tabletas de acetaminofén y cafeína y pesar con exactitud 250mg en matraz de 100mL agregar 75mL de fase móvil y agitar durante 30 minutos, diluir a volumen con mezcla de disolventes y mezclar. Transferir 2mL y 3mL de solución estándar interno a un matras de 50mL y diluir con fase móvil, mezclar.
- Sistema cromatográfico: equiparlo con detector a 275nm, inyectar la preparación estándar y registrar cromatograma según procedimiento.
- Procedimiento: inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μ L) de preparación estándar y de preparación de valoración, registrar los cromatogramas y medir respuestas de los picos principales. Tiempos de retención aproximados: 0,3min para acetaminofén y 0,5min para cafeína.

7.4. Análisis de Resultados

Para el análisis de los resultados se utilizó como referencia el producto innovador (Panadol® Ultra 500mg acetaminofén + 65mg cafeína), ya que su comportamiento es considerado ideal, debido a que, por ser el primero en salir al mercado debió evaluarse y comprobarse su eficacia y seguridad.

Para la realización de dichos perfiles, se utilizaron tres lotes diferentes para el medicamento innovador y los genéricos. Las curvas de disolución se realizarán por medio de cuatro puntos de muestreo pese a que la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXVI) indica que la prueba de disolución es de 60 minutos.

Para que las curvas se consideren similares, los valores de f1 deberán estar cerca de 0 (entre 0-15), y los valores de f2 deberán estar cerca de 100 (entre 50-100).

En base a los resultados que se obtuvieron, se determinó que las curvas de disolución de los medicamentos genéricos de producción nacional son similares a las del producto innovador, por lo que se pueden considerar intercambiables terapéuticamente. Por lo que se reportó en una tabla si dichos medicamentos “Cumplen” o “No Cumplen” con lo establecido, para así demostrar la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos comercializados en Guatemala cuyos principios activos son acetaminofén 500mg y cafeína 65mg.

8. RESULTADOS

8.1. VALIDACIÓN

Proceso que establece las características de desempeño del procedimiento, que cumplan con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.

La validación del método se basó en el Tabla 13.1 de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXVI) (ver anexos) el cual describe las características de desempeño analítico según se requiera, en este caso se clasificó el análisis en la categoría III que incluye las pruebas de desempeño y disolución.

Tabla 1: *Parámetros evaluados en la Validación de Acetaminofén según metodología descrita por la ICH Q2(R1)*

Parámetro	Punto	Media	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación	Media Global	Desviación Estándar Global	Coefficiente de Variación Global	Porcentaje de Recuperación
Exactitud	50	0.055626	0.000213	0.003837	0.111111	0.039958	0.359626	99.88
	75	0.083025	0.00047	0.005658				
	100	0.111435	0.000548	0.004914				
	125	0.138887	0.000441	0.003177				
	150	0.166583	0.000665	0.003994				
Precisión	80	0.088962	0.000734	0.008253	0.111111	0.019251	0.173255	100.08
	100	0.110965	0.000495	0.00446				
	120	0.133407	0.000165	0.001234				
Linealidad e Intervalo	50	0.055562	0.000696	0.012521	0.111111	0.035707	0.321361	99.94
	75	0.083377	0.001308	0.015682				
	80	0.089012	0.000773	0.008689				
	100	0.111214	0.002287	0.020562				
	120	0.133114	0.000904	0.006789				
	125	0.138444	0.00141	0.010183				
150	0.167054	0.001528	0.009147					

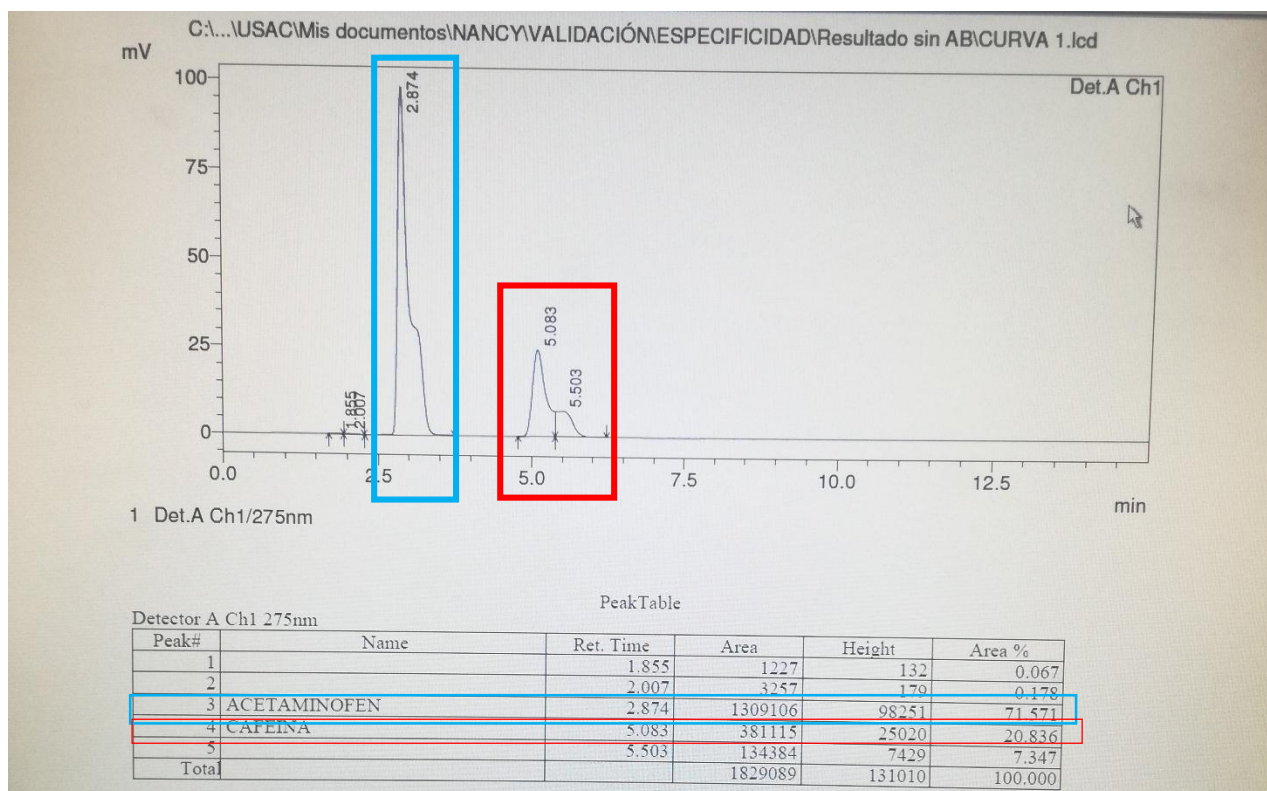
Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 2: *Parámetros evaluados en la Validación de Cafeína según metodología descrita por la ICH Q2(R1)*

Parámetro	Punto	Media	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación	Media Global	Desviación Estándar Global	Coefficiente de Variación Global	Porcentaje de Recuperación
Exactitud	50	0.007122	0.000009	0.001238	0.014444	0.005197	0.359806	100.68
	75	0.011124	0.000070	0.006285				
	100	0.014257	0.000012	0.000836				
	125	0.017962	0.000008	0.000463				
	150	0.021759	0.000016	0.000729				
Precisión	80	0.011618	0.000109	0.009355	0.014444	0.002505	0.173398	100.48
	100	0.014320	0.000084	0.005895				
	120	0.017395	0.000047	0.002689				
Linealidad e Intervalo	50	0.007121	0.000060	0.008470	0.014444	0.004645	0.321582	99.70
	75	0.010743	0.000103	0.009562				
	80	0.011935	0.000035	0.002960				
	100	0.014377	0.000251	0.017455				
	120	0.017061	0.000047	0.002759				
	125	0.018130	0.000134	0.007381				
	150	0.021744	0.000128	0.005871				

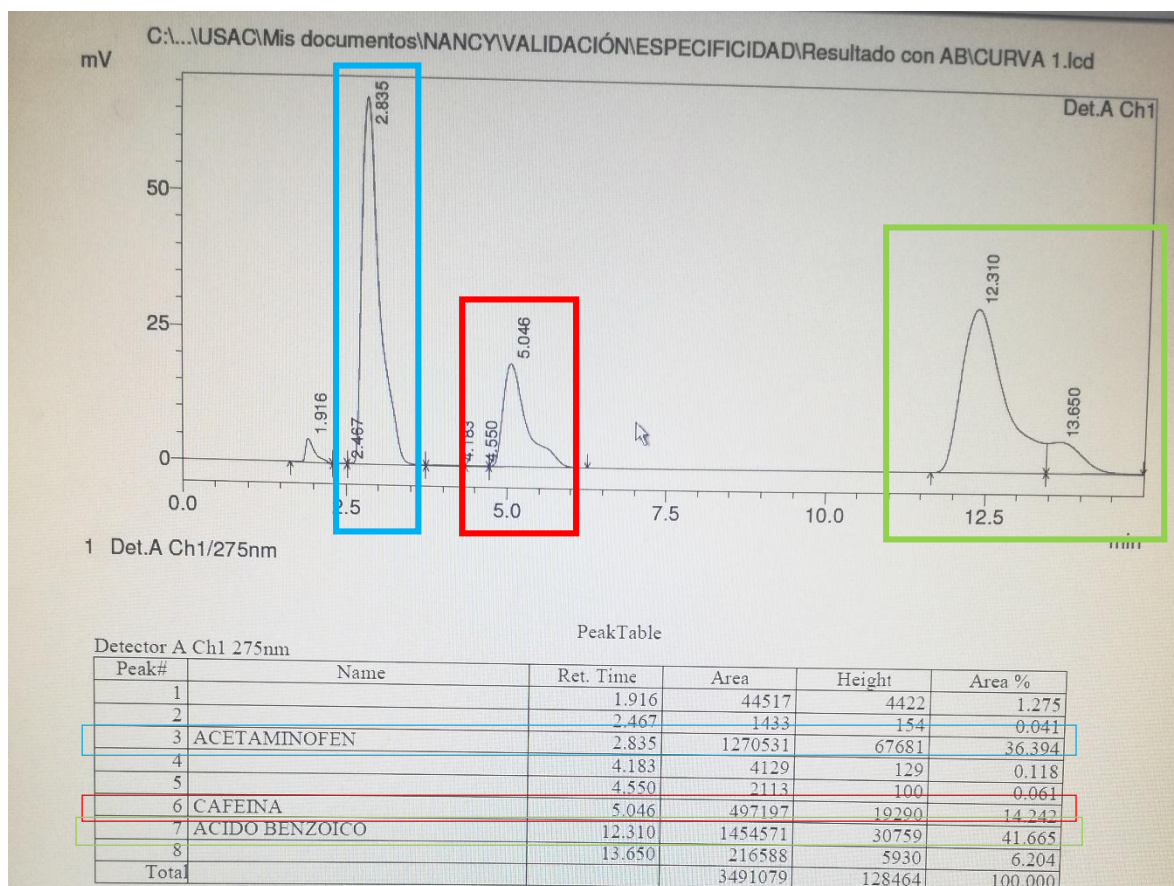
Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Figura 1: Cromatograma sin contaminantes para la evaluación de la Especificidad según metodología descrita por la ICH Q2(R1)



Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Figura 2: Cromatograma con contaminantes para la evaluación de la Especificidad según metodología descrita por la ICH Q2(R1)



Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Los datos obtenidos en la validación demuestran que el método es confiable por lo que los resultados obtenidos en la parte experimental son fiables.

8.2 RESULTADOS EXPERIMENTALES

Tabla 3: *Concentración porcentual promedio de acetaminofén y cafeína para el producto innovador*

Principio Activo	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
Acetaminofén	46.2274	71.6578	82.6978	104.2489
Cafeína	57.7850	91.0597	99.4270	103.1859

La totalidad de mediciones se incluyen en los anexos.

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Los promedios obtenidos de concentración porcentual de acetaminofén y cafeína en el producto innovador cumplen con el porcentaje de disolución especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos (no menos del 75% en 30 minutos).

Tabla 4: *Concentración porcentual promedio de acetaminofén y cafeína para el producto genérico A*

	Principio Activo	Tiempo de muestreo				
		10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos	
Porcentaje disuelto	Lote 1	Acetaminofén	35.5549	66.4675	83.0369	106.7049
		Cafeína	53.7940	90.7966	101.5140	102.7317
	Lote 2	Acetaminofén	36.0278	58.0847	76.7660	105.8996
		Cafeína	55.5749	83.0392	98.3031	101.2628
	Lote 3	Acetaminofén	36.7092	62.8397	77.9381	103.7238
		Cafeína	55.1684	83.1332	95.7219	99.7147
	X	Acetaminofén	36.0973	62.4640	79.2470	105.4428
		Cafeína	54.8458	85.6563	98.5130	101.2364
	SD	Acetaminofén	0.5803	4.2040	3.3340	1.5422
		Cafeína	0.9333	4.4518	2.9017	1.5087

SD = Desviación estándar

La totalidad de mediciones se incluyen en los anexos.

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

En el producto genérico A se observa aumento de la desviación estándar en ambos principios activos al transcurrir el tiempo.

Tabla 5: *Concentración porcentual promedio de acetaminofén y cafeína para el producto genérico B*

		Principio Activo	Tiempo de muestreo			
			10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
Porcentaje disuelto	Lote 1	Acetaminofén	80.8829	83.7987	87.1566	102.7557
		Cafeína	86.8998	91.2466	98.9610	103.5443
	Lote 2	Acetaminofén	89.3458	93.2399	101.4727	103.5171
		Cafeína	86.5489	92.7788	100.3231	104.0233
	Lote 3	Acetaminofén	82.5509	84.8611	94.9704	101.5096
		Cafeína	87.5259	92.8360	99.3450	101.4745
	X	Acetaminofén	84.2599	87.2999	94.5332	102.5941
		Cafeína	86.9915	92.2871	99.5430	103.0140
	SD	Acetaminofén	4.4828	5.1715	7.1681	1.0134
		Cafeína	0.4949	0.9016	0.7023	1.3546

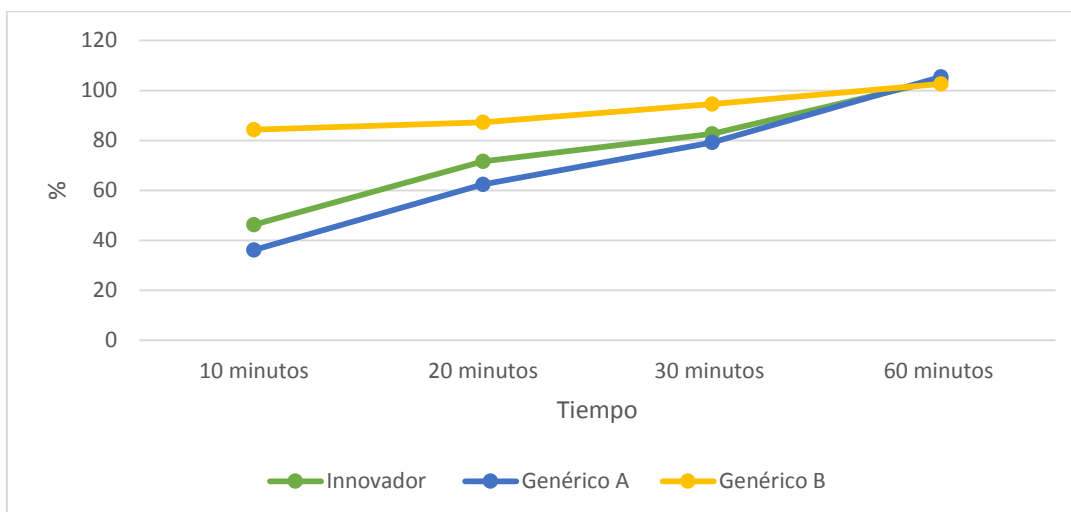
SD = Desviación estándar

La totalidad de mediciones se incluyen en los anexos.

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

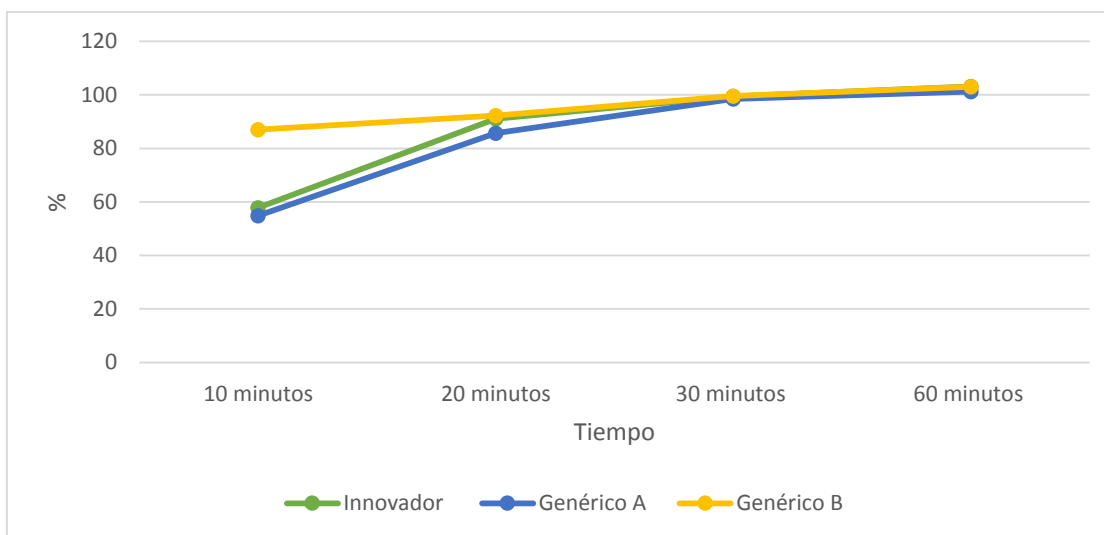
En el producto genérico B se observa que en el primer punto de muestreo la desviación estándar es de 4.4828 para acetaminofén y 0.4949 para cafeína.

Figura 3: Concentración porcentual promedio del producto genérico A y B versus el producto innovador en relación con el acetaminofén



Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Figura 4: Concentración porcentual promedio del producto genérico A y B versus el producto innovador en relación con la cafeína



Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

En ambas gráficas se observa que el producto innovador y genérico A presentar menor liberación de los principios activos en el primer tiempo de muestreo a comparación del producto genérico B, el cual presenta mayor liberación en el primer tiempo de muestreo, dicha diferencia decrece al paso del tiempo, teniendo concentraciones finales similares para los tres productos.

Tabla 6: Factor de similitud (f_2) y de diferencia (f_1) obtenidos de los perfiles de disolución de acetaminofén y cafeína producto innovador comparado con dos productos genéricos de comercialización guatemalteca

Producto	Principio Activo	Factor de Similitud (f_2)	Factor de Diferencia (f_1)	Conclusión
Genérico A	Acetaminofén	57.2852	7.0796	Cumple con factor de similitud y de diferencia
	Cafeína	73.3720	3.1884	
Genérico B	Acetaminofén	33.4431	20.9477	No cumple con factor de similitud (acetaminofén y cafeína) y de diferencia (acetaminofén), Cumple con factor de diferencia (cafeína)*
	Cafeína	41.7071	8.6435	

*El parámetro de factor de diferencia en cafeína cumple con el rango establecido, sin embargo, no cumple ya que se debe de tomar en cuenta el otro principio activo (acetaminofén), ya que la cafeína no llega a actuar con sinergismo junto con el acetaminofén, por lo tanto no produce el efecto coadyuvante analgésico en diferentes estados del dolor.

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Para considerar dos curvas similares el valor de f_1 debe de estar en el intervalo de 0 – 15, y el valor de f_2 en un intervalo entre 50 – 100. Por lo tanto, el producto genérico A es equivalente terapéutico, sin embargo, el producto genérico B no cumple con factores de similitud (acetaminofén y cafeína) y diferencia (acetaminofén) por lo que no es equivalente terapéutico.

9. DISCUSIÓN

La presente investigación se basó en la determinación de la intercambiabilidad terapéutica del producto innovador de tabletas de acetaminofén 500 mg con cafeína 65 mg con dos productos genéricos de comercialización guatemalteca, según datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Para ello se llevó a cabo la comparación de los perfiles de disolución.

El acetaminofén al pertenecer a la clase I según la clasificación BCS, es una sustancia con alta solubilidad y alta permeabilidad, se puede llevar a cabo la bioexención y este estudio in vitro es suficiente para asegurar la intercambiabilidad terapéutica.

Para ello, se realizó la validación de la metodología, clasificando la prueba de disolución como una prueba de desempeño, y por tanto evaluar los parámetros de exactitud, precisión, especificidad, linealidad e intervalo. Como se observa en el Tabla 1 para el acetaminofén en los parámetros evaluados a diferentes concentraciones, la desviación estándar es de 0.039958 para la exactitud, 0.019251 para la precisión y 0.035707 para la linealidad e intervalo; y para la cafeína, la desviación estándar es de 0.005197 para la exactitud, 0.002505 para la precisión y 0.004645 para la linealidad e intervalo; además como se puede observar en el anexo, Tablas 2 a 9, los coeficientes de correlación y los r^2 son muy cercanos a 1, indicando la linealidad y confiabilidad de los datos obtenidos.

En las figuras 1 y 2 se puede observar el parámetro de especificidad del método, en el cual se comprueba que algún contaminante no va a interferir en la identificación tanto del acetaminofén como de la cafeína.

Se realizaron seis curvas de calibración, tanto de acetaminofén como de cafeína, la cuales incluyen cinco concentraciones diferentes (0.056, 0.083, 0.111, 0.139, 0.167 mg/mL de acetaminofén y 0.007, 0.011, 0.014, 0.018, 0.022 mg/mL de cafeína) asegurando que todas las lecturas provenientes de la cuantificación de acetaminofén y cafeína, innovador y

genérico se incluyan dentro del rango de lectura de la misma. A partir de estos resultados se realizó una curva de calibración obteniendo un coeficiente de correlación mayor a 0.99 según establece la Oficina de Acreditación Guatemalteca -OGA- para la Validación de Métodos Analíticos, pudiendo así aplicar el modelo matemático para determinar la cantidad de acetaminofén y cafeína disuelta.

Se desarrolló el perfil de disolución para las marcas evaluadas, determinando la concentración disuelta de cada producto en intervalo de 10, 20, 30 y 60 minutos, utilizando 18 tabletas para cada uno de los tres lotes de cada marca analizada.

En el Tabla 4, se muestra la concentración porcentual promedio de acetaminofén y cafeína obtenidas del producto genérico A, a diferentes tiempos de muestreo para cada uno de los lotes, obteniendo así el valor de la desviación estándar, el valor obtenido a los 20 minutos (4.2040) evidencia que los lotes que el laboratorio produce no son homogéneos por lo que varían de un lote a otro, afectando así la calidad del producto, ya que dicho problema se puede deber al uso de materia prima de diferente proveedor, la mala técnica de pesado, el tipo de excipientes utilizados así como la ausencia de un proceso estandarizado de producción.

Por el contrario, en el Tabla 5, se observan las concentraciones porcentuales del producto genérico B en donde se observa una desviación estándar mayor al minuto 30 (7.1681) presentando una menor homogeneidad en el proceso de su fabricación.

En la gráfica 3 y 4 se demuestra el comportamiento de concentraciones porcentuales de los productos genéricos A y B versus el producto innovador, en donde se observa que el producto genérico B libera mucho más rápido sus principios activos que el producto genérico A y el innovador. Este fenómeno se puede deber a factores de formulación y fabricación de medicamento los cuales influyen directamente en la disolución de los principios activos tomando en cuenta las propiedades fisicoquímicas, los procedimientos y composición y selección de los excipientes. Otro factor fundamental es el tamaño de partícula; ya que la reducción de tamaño aumenta la superficie y por lo tanto la velocidad de disolución. Sin

embargo, las partículas muy pequeñas pueden presentar dificultad de humectación por su tendencia a la aglomeración y al desarrollo de cargas electrostáticas, influyendo en los procesos de mezclado, aglutinación y fuerza de compresión, influyendo en la disolución del medicamento. (Giarcovich, 2003)

Tomando en cuenta la especificación de disolución establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXVI), los productos genéricos A y B cumplen con el porcentaje de disolución del principio activo ya que presentan más del 75% disuelto en un periodo de 60 minutos. Inclusive se puede observar que a los 30 minutos ya se ha liberado más del 75% de los principios activos, comprobando de esta manera la clasificación del acetaminofén, el cual pertenece a la clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), siendo altamente soluble.

En la gráfica 4 se puede observar que el comportamiento del producto genérico B es diferente al innovador, y el producto genérico A se asemeja más, por lo que por medio del modelo de factor de similitud y de diferencia se determinó la intercambiabilidad de cada uno.

La Tabla 6 establece que el producto genérico A es intercambiable terapéuticamente, con un factor de similitud (f_2) de 57.28 para acetaminofén y 73.37 para la cafeína, y con un factor de diferencia (f_1) de 7.08 y 3.19 para acetaminofén y cafeína respectivamente. De acuerdo con la información obtenida, para que un producto sea intercambiable terapéuticamente debe de presentar una similitud (f_2) superior a 50 (50 – 100) y una diferencia (f_1) menor a 15 (0 – 15).

Se observa que el producto genérico B no cumple con las especificaciones del factor de similitud (f_2) de 33.44 para acetaminofén y 41.71 para la cafeína, y de diferencia (f_1) con 20.95 para acetaminofén y 8.64 para cafeína respectivamente; lo cual indica que el factor de diferencia para la cafeína si cumple con las especificaciones menor a 15 (0-15), sin embargo la cafeína no llega a cumplir el efecto deseado (sinergismo) junto al acetaminofén, por lo que no es un producto intercambiable terapéuticamente.

En base a los resultados obtenidos, se recomienda el uso del producto genérico A el cual obtuvo un factor de similitud aceptable, por lo que puede resultar útil en el tratamiento analgésico, principalmente de cefaleas intensas, ya que la cafeína actúa como coadyuvante analgésico en distintos estados del dolor, aumentando la absorción y biodisponibilidad del acetaminofén y por lo tanto su efecto analgésico.

10. CONCLUSIONES

- 10.1** La metodología analítica utilizada para la cuantificación de acetaminofén y cafeína demostró ser exacta, lineal y precisa, además de cumplir con los parámetros de especificidad y amplitud.
- 10.2** Los productos genéricos A y B y el producto innovador cumplen con la especificación del criterio $Q = 75\%$ en un periodo de 60 minutos.
- 10.3** El contenido de acetaminofén en las tabletas de acetaminofén y cafeína del producto genérico A es 105.4428 y del producto genérico B es 102.5941 según la prueba de perfil de disolución establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXVI).
- 10.4** El contenido de cafeína en las tabletas de acetaminofén y cafeína del producto genérico A es 101.2364 y del producto genérico B es 103.0140 según la prueba de perfil de disolución establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXVI).
- 10.5** El perfil de disolución obtenido demuestra que el producto genérico A es intercambiable terapéuticamente comparado con el innovador.
- 10.6** El producto genérico B no es intercambiable terapéuticamente, se puede deber a las variaciones en la formulación, tecnología utilizada o ausencia de un proceso estandarizado en su fabricación.

11. RECOMENDACIONES

Debido a los resultados visualizados en este estudio, se recomienda promulgar una ley que obligue a los laboratorios farmacéuticos a cumplir con esta prueba para poder comercializar los medicamentos genéricos, obligándolos a garantizar la seguridad, eficacia e intercambiabilidad terapéutica de los mismos.

Promulgar ante el Ministerio de salud Pública y Asistencia Social la constante evaluación aleatoria de la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos para que cumplan con las especificaciones establecidas, garantizando la eficacia y seguridad de los mismos.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. (14 de Abril de 2006). *Acerca de nosotros: Cofepris Mexico*. Obtenido de Guía de Farmacovigilancia para el Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas / Eventos Adversos Espontáneos: http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/guia_espont.pdf
- Avila, A. (2015). *Fisicoquímica*. Rosario : Universidad Nacional de Rosario .
- Castillo, C. A. (2009). *Perfil de disolución de comprimidos de Warfarina sódica de 5mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca lider*. Guatemala: USAC.
- Cruz, M. (2011). *Pruebas de disolución de tabletas de acetaminofen elaboradas utilizando almidón de banano como desintegrante en comparación al estándar (almidón de maíz)*. Guatemala: USAC.
- DIGI. (05 de 08 de 2015). *Acerca de nosotros: Dirección General de Investigación*. Obtenido de Dirección General de Investigación Web Site: <http://digi.usac.edu.gt/sitios/puiis/bioetica.html>
- FDA. (2007). *Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid oral Dosage Form*. USA: CDER.
- Gaitán, C. V. (2006). *Contribución al estudio de perfil de disolución de fenitoína sódica en cápsulas de 100mg manufacturadas por laboratorios naturales*. Guatemala: USAC.
- Giarovich, S. A. (2003). *Implementación de Estudios de Bioequivalencia en las Américas*. Estudio Diagnostico: Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RPARF).
- Gilman, G. (2011). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ciudad de México : McGraw Hill.
- Harvey, B. (2012). *Farmacología*. Barcelona : Lippincott Williams & Wilkins.

- ICH Q2(R1). (2005). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. *International Conference on Harmonisation of Technical* .
- Katzung, B. (2012). *Farmacología Básica y Clínica* . México : MacGraw-Hill.
- Lucas, F. (2011). *Evaluación del desempeño de la cáscara de huevo como relleno en comprimidos de acetaminofén comparado con el carbonato de calcio comercial*. Guatemala: USAC.
- Martindale. (2008). *Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica*. Barcelona: Pharma editores, S.L.
- OFFARM. (2008). Analgésicos. *Educación Sanitaria* , 68-74.
- Organización Mundial de la Salud . (26 de Febrero de 2007). *Lista Modelo de Medicamentos Esenciales* . Obtenido de http://www.who.int/medicines/publications/08_SPANISH_FINAL_EML15.pdf
- Poli, J. (2003). In vitro-in vivo relationship of several immediate release tablets containing a low. *Permeability Drug and Exp. Med. Biol.*, 191-198.
- Recinos, A. (2011). *Evaluación de la utilización de avena (Avena Sativa L.) como aglutinante en la formulación de tabletas de acetaminofen*. Guatemala: USAC.
- Remington. (1998). *Farmacología de Rémington* . Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Remington. (2003). *Farmacología de Rémington* . Buenos Aires : Editorial Médica Panamericana.
- Sajquim, S. Y. (2007). *Evaluación del perfil de disolución de Aciclovir tabletas de 200mg elaborado por tres diferentes casas farmacéuticas nacionales en comparación con el medicamento innovador* . Guatemala: USAC.
- Saravia, A. (2005). *Manual de ensayos toxicológicos y farmacológicos experimentales in vivo e in vitro*. Guatemala: Editorial Universitaria.

- Skoog, D., Holler, F., & Neiman, T. (2008). *Principios de Análisis Instrumental* . México: Cengage Learning 45 editores.
- Solares, N. S. (2010). *Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador*. Guatemala: USAC.
- USP. (2013). *USP 36th The Unites States Pharmacopeia NF 31 The National Formulary*. USA: United States Pharmacopeial Convention.
- Vásquez, M. E. (2017). *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de acetaminofén o paracetamol genérico 500mg tableta de producción guatemalteca que se expande en farmacias comerciales versus el medicamento innovador a través de perfiles de disolución*. Guatemala: USAC.
- Vecina, F. (2002). *Guidance for Disolution Testing of oral Inmerelase Dosage Forms*. Official Journal: Volumen II.
- Vidal Vademecul Spain . (23 de Febrero de 2016). *Acerca de nosotros: Vademecum* . Obtenido de Vidal Vademecum Spain: <http://www.vademecum.es/principios-activos-irbesartan-c09ca04>
- Vidal, V. (29 de Septiembre de 2015). *Vidal VAdecum Spain* . Obtenido de Vademecum.es.: <http://www.vademecum.es>
- Wisse, B. (24 de 07 de 2015). *Acerca de nosotros: MedlinePlus*. Obtenido de MedlinePlus: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003591.htm>

13. ANEXOS

Tabla 1: *Datos requeridos para la Validación*

Característica de Desempeño analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Análisis Cuantitativos	Pruebas de límite		
Exactitud	Sí	Sí	*	*	No
Precisión	Sí	Sí	No	Sí	No
Especificidad	Sí	Sí	Sí	*	Sí
Límite de Detección	No	No	Sí	*	No
Límite de Cuantificación	No	Sí	No	*	No
Linealidad	Sí	Sí	No	*	No
Intervalo	Sí	Sí	*	*	No

*Pueden requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

Fuente: Tabla obtenida de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXVI).

Tabla 2: Exactitud del método de Acetaminofén según metodología descrita por la ICH Q2(R1).

Porcentaje	Concentración Teórica	Área	Promedio	Concentración Obtenida	Porcentaje de Recuperación
50	0.056	1309310	1308706.5	0.0556513	99.38
50	0.056	1298655		0.0551998	98.57
50	0.056	1312022		0.0557662	99.58
50	0.056	1311022		0.0557239	99.51
50	0.056	1311568		0.0557470	99.55
50	0.056	1309662		0.0556662	99.40
75	0.083	1941361	1955311.33	0.0824334	99.32
75	0.083	1948426		0.0827328	99.68
75	0.083	1958173		0.0831458	100.18
75	0.083	1948435		0.0827332	99.68
75	0.083	1969759		0.0836368	100.77
75	0.083	1965714		0.0834654	100.56
100	0.111	2607701	2625779.83	0.1106685	99.70
100	0.111	2625164		0.1114085	100.37
100	0.111	2616441		0.1110388	100.03
100	0.111	2624843		0.1113949	100.36
100	0.111	2640407		0.1120544	100.95
100	0.111	2640123		0.1120423	100.94
125	0.139	3277692	3273660.67	0.1390583	100.04
125	0.139	3256159		0.1381458	99.39
125	0.139	3287104		0.1394571	100.33
125	0.139	3278299		0.1390840	100.06
125	0.139	3269515		0.1387118	99.79
125	0.139	3273195		0.1388677	99.90
150	0.167	3916801	3927273.67	0.1661395	99.48
150	0.167	3943279		0.1672614	100.16
150	0.167	3905396		0.1656562	99.20
150	0.167	3918604		0.1662159	99.53
150	0.167	3939629		0.1671068	100.06
150	0.167	3939933		0.1671196	100.07
				MEDIA	99.88

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

$$y = mx + b$$

$$m = 23599741.2$$

$$b = -4047.06667$$

$$r = 0.999986272$$

$$r^2 = 0.999972545$$

$$y = 23599741.2x + (-4047.066667)$$

Tabla 3: Exactitud del método de Cafeína según metodología descrita por la ICH Q2(R1).

Porcentaje	Concentración Teórica	Área	Promedio	Concentración Obtenida	Porcentaje de Recuperación
50	0.007	324991	325310.167	0.0071163	101.66
50	0.007	325241		0.0071206	101.72
50	0.007	324521		0.0071081	101.54
50	0.007	325843		0.0071311	101.87
50	0.007	325809		0.0071305	101.86
50	0.007	325456		0.0071244	101.78
75	0.011	551281	555223	0.0110552	100.50
75	0.011	559724		0.0112021	101.84
75	0.011	555942		0.0111363	101.24
75	0.011	554443		0.0111102	101.00
75	0.011	559644		0.0112007	101.82
75	0.011	550304		0.0110382	100.35
100	0.014	735753	735204.333	0.0142662	101.90
100	0.014	735408		0.0142601	101.86
100	0.014	734054		0.0142366	101.69
100	0.014	735893		0.0142686	101.92
100	0.014	734776		0.0142491	101.78
100	0.014	735342		0.0142590	101.85
125	0.018	947916	948051.833	0.0179591	99.77
125	0.018	947554		0.0179528	99.74
125	0.018	948554		0.0179702	99.83
125	0.018	948304		0.0179659	99.81
125	0.018	948518		0.0179696	99.83
125	0.018	947465		0.0179513	99.73
150	0.022	1165065	1166190.33	0.0217389	98.81
150	0.022	1167028		0.0217731	98.97
150	0.022	1166084		0.0217567	98.89
150	0.022	1167423		0.0217800	99.00
150	0.022	1166156		0.0217579	98.90
150	0.022	1165386		0.0217445	98.84
				MEDIA	100.68

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

$$y = mx + b$$

$$m = 57450161.54$$

$$b = -83839.73333$$

$$r = 0.999436822$$

$$r^2 = 0.998873961$$

$$y = 57450161.54x + (-83839.73333)$$

Tabla 4: Precisión del método de Acetaminofén según metodología descrita por la ICH Q2(R1)

Porcentaje	Concentración Teórica	Área	Promedio	Concentración Obtenida	Porcentaje de Recuperación
80	0.089	2137220		0.089731	100.82
80	0.089	2118158	2119834.33	0.088888	99.87
80	0.089	2104125		0.088268	99.18
100	0.111	2605889		0.110445	99.50
100	0.111	2618847	2617640.33	0.111018	100.02
100	0.111	2628185		0.111431	100.39
120	0.133	3124348		0.133361	100.27
120	0.133	3129518	3125384	0.133589	100.44
120	0.133	3122286		0.133270	100.20
				MEDIA	100.07

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

$$y = mx + b$$

$$m = 22624867.5$$

$$b = 107078.722$$

$$r = 0.99998372$$

$$r^2 = 0.99996744$$

$$y = 22624867.5x + (107078.722)$$

Tabla 5: *Precisión del método de Cafeína según metodología descrita por la ICH Q2(R1).*

Porcentaje	Concentración Teórica	Área	Promedio	Concentración Obtenida	Porcentaje de Recuperación
80	0.012	674886		0.011742	97.85
80	0.012	668645	671061.667	0.011539	96.16
80	0.012	669654		0.011572	96.43
100	0.014	751528		0.014228	101.63
100	0.014	754936	754367.333	0.014339	102.42
100	0.014	756638		0.014394	102.81
120	0.017	850120		0.017427	102.51
120	0.017	847496	849153.333	0.017342	102.01
120	0.017	849844		0.017418	102.46
				MEDIA	100.48

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

$$y = mx + b$$

$$m = 30823557.7$$

$$b = 312964.944$$

$$r = 0.99930814$$

$$r^2 = 0.99861675$$

$$y = 30823557.7x + (312964.944)$$

Tabla 6: Linealidad e Intervalo del método de Acetaminofén según metodología descrita por la ICH Q2(R1)

Porcentaje	Concentración Teórica	Área	Promedio	Concentración Obtenida	Porcentaje de Recuperación
50	0.056	1310134	1321506	0.055073	98.35
50	0.056	1349279		0.056754	101.35
50	0.056	1309780		0.055058	98.32
50	0.056	1332770		0.056045	100.08
50	0.056	1316729		0.055357	98.85
50	0.056	1310344		0.055082	98.36
75	0.083	1934777	1969288.167	0.081895	98.67
75	0.083	2000883		0.084734	102.09
75	0.083	1961229		0.083031	100.04
75	0.083	2004399		0.084885	102.27
75	0.083	1977933		0.083748	100.90
75	0.083	1936508		0.081970	98.76
80	0.089	2087220	2100509	0.088441	99.37
80	0.089	2118158		0.089770	100.86
80	0.089	2104125		0.089167	100.19
80	0.089	2123392		0.089994	101.12
80	0.089	2092861		0.088683	99.64
80	0.089	2077298		0.088015	98.89
100	0.111	2563275	2617567.833	0.108883	98.09
100	0.111	2615585		0.111129	100.12
100	0.111	2650189		0.112615	101.45
100	0.111	2649803		0.112598	101.44
100	0.111	2606345		0.110732	99.76
100	0.111	2620210		0.111328	100.30
120	0.133	3124348	3127593.833	0.132975	99.98
120	0.133	3119518		0.132768	99.83
120	0.133	3152286		0.134175	100.88
120	0.133	3153851		0.134242	100.93
120	0.133	3102565		0.132040	99.28
120	0.133	3112995		0.132488	99.61
125	0.139	3200987	3251718.333	0.136266	98.03
125	0.139	3275712		0.139475	100.34
125	0.139	3283111		0.139792	100.57
125	0.139	3277906		0.139569	100.41
125	0.139	3229453		0.137488	98.91
125	0.139	3243141		0.138076	99.34
150	0.167	3875515	3917992.83	0.165230	98.94
150	0.167	3930256		0.167580	100.35
150	0.167	3960420		0.168876	101.12
150	0.167	3951646		0.168499	100.90
150	0.167	3881052		0.165468	99.08
150	0.167	3909068		0.166671	99.80
				MEDIA	99.94

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

$$y = mx + b$$

$$m = 23288527$$

$$b = 27553.92$$

$$r = 0.9999757$$

$$r^2 = 0.9999514$$

Tabla 7: Linealidad e Intervalo del método de Cafeína según metodología descrita por la ICH Q2(R1)

Porcentaje	Concentración Teórica	Área	Promedio	Concentración Obtenida	Porcentaje de Recuperación
50	0.007	389330	391571.667	0.0070774	97.99
50	0.007	396833		0.0072237	100.02
50	0.007	389817		0.0070869	98.13
50	0.007	389106		0.0070730	97.93
50	0.007	390548		0.0071011	98.32
50	0.007	393796		0.0071645	99.20
75	0.011	569882	577359.167	0.0105974	97.82
75	0.011	579141		0.0107779	99.49
75	0.011	582827		0.0108498	100.15
75	0.011	582358		0.0108407	100.07
75	0.011	577569		0.0107473	99.21
75	0.011	572378		0.0106461	98.27
80	0.012	638214	638489.667	0.0119296	99.41
80	0.012	635479		0.0118763	98.97
80	0.012	640143		0.0119672	99.73
80	0.012	639248		0.0119498	99.58
80	0.012	640267		0.0119697	99.75
80	0.012	637587		0.0119174	99.31
100	0.014	750911	763751.833	0.0141268	97.80
100	0.014	775667		0.0146094	101.14
100	0.014	744598		0.0140037	96.95
100	0.014	773341		0.0145641	100.83
100	0.014	770961		0.0145177	100.51
100	0.014	767033		0.0144411	99.98
120	0.017	900471	901411.667	0.0170426	100.25
120	0.017	900878		0.0170505	100.30
120	0.017	905678		0.0171441	100.85
120	0.017	902609		0.0170843	100.50
120	0.017	899851		0.0170305	100.18
120	0.017	898983		0.0170136	100.08
125	0.018	950718	956222.167	0.0180222	99.82
125	0.018	967829		0.0183558	101.66
125	0.018	958837		0.0181805	100.69
125	0.018	957941		0.0181630	100.60
125	0.018	952776		0.0180623	100.04
125	0.018	949232		0.0179932	99.65
150	0.022	1145707	1141630.83	0.0218237	100.72
150	0.022	1142134		0.0217540	100.40
150	0.022	1147415		0.0218570	100.88
150	0.022	1147357		0.0218559	100.87
150	0.022	1134534		0.0216059	99.72
150	0.022	1132638		0.0215689	99.55
				MEDIA	99.70

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

$$y = mx + b$$

$$m = 51292609$$

$$b = 26312.047$$

$$r = 0.9991426$$

$$r^2 = 0.998286$$

Tabla 8: *Curva de calibración para verificar el método de acetaminofén*

[mg/mL]	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
0.056	1270134	1349279	1309780	1332770	1316729	1290344
0.083	1934777	2000883	1961229	2004399	1977933	1936508
0.111	2563275	2615585	2650189	2649803	2606345	2620210
0.139	3200987	3275712	3283111	3277906	3229453	3243141
0.167	3875515	3930256	3960420	3951646	3881052	3909068

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

$$y = mx + b$$

$$m = 23383454$$

$$b = 15453.1$$

$$r = 0.999975$$

$$r^2 = 0.99995$$

Tabla 9: Curva de calibración para verificar el método de cafeína

[mg/mL]	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
0.007	379324	396833	380817	388106	390548	393796
0.011	569882	579141	582827	582358	577569	572378
0.014	730911	775667	744598	773341	770961	767033
0.018	930718	967829	958837	957941	952776	949232
0.022	1125707	1162134	1167415	1147357	1134534	1132638

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

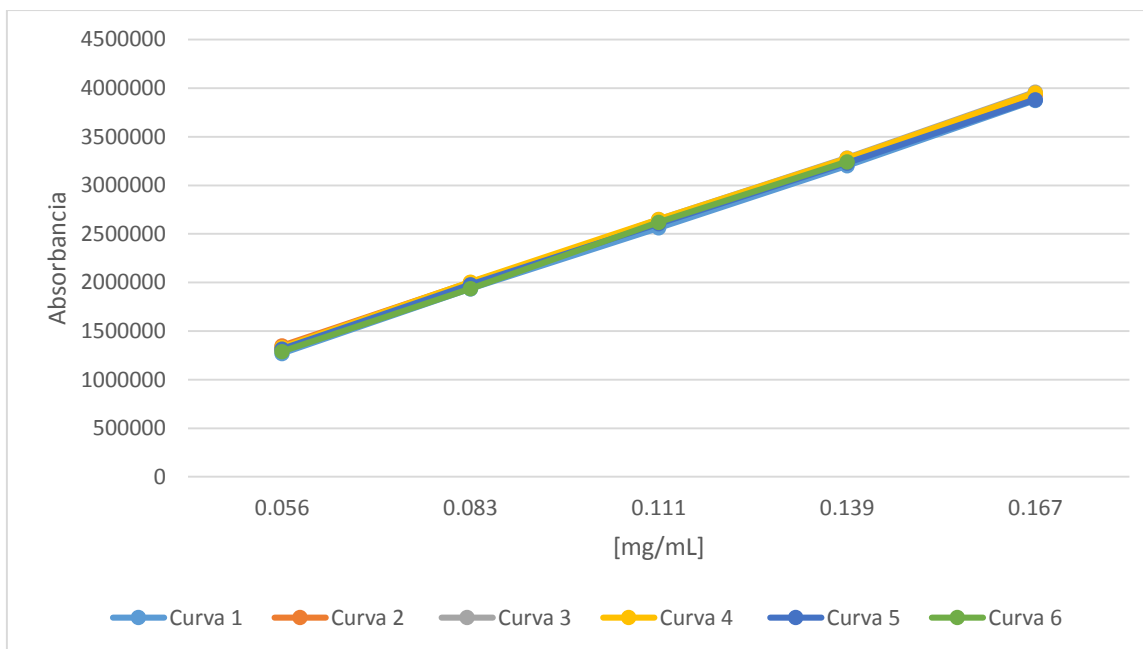
$$y = mx + b$$

$$m = 52310308$$

$$b = 9180.2667$$

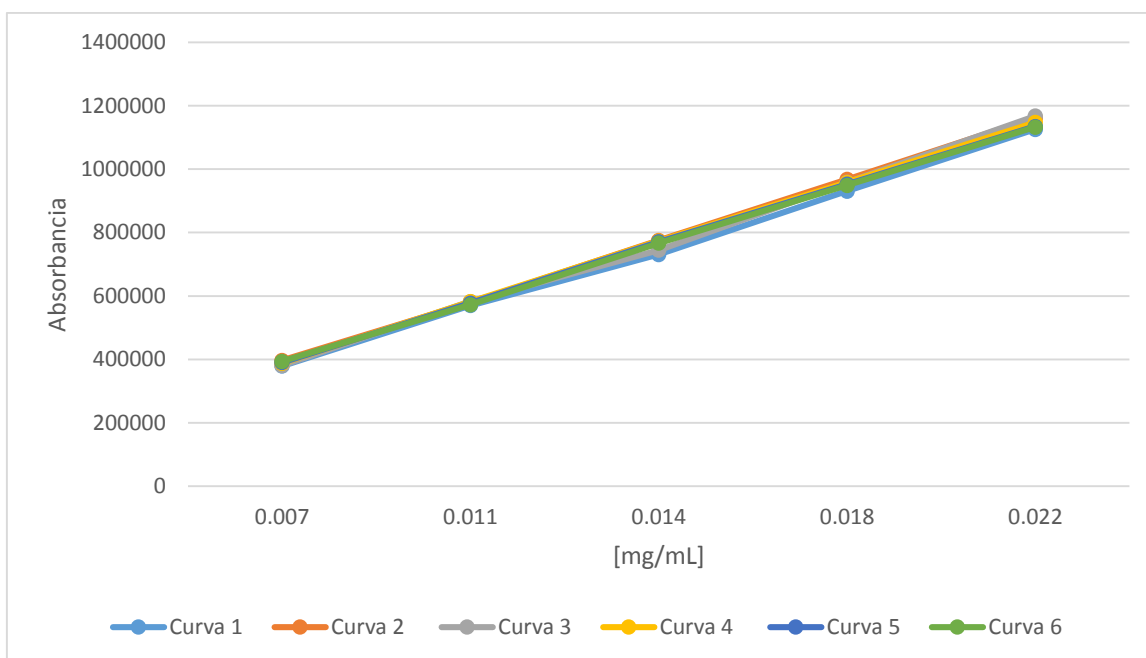
$$r = 0.9999592$$

$$r^2 = 0.9999185$$

Figura 1: Curva de calibración para verificar el método de Acetaminofén

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Figura 2: Curva de calibración para verificar el método de Cafeína



Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 10: Absorbancias obtenidas por el lote 1 del producto innovador de acetaminofén

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	1526248	1993100	2204944	2752484
2	1426046	1891999	2128843	2646383
3	1471374	1942226	2189070	2750610
4	1393981	1931461	2189752	2814844
5	1293779	1830360	2113651	2708743
6	1339107	1880587	2173878	2812970
7	1039117	1949494	2215484	2838051
8	938915	1848393	2139383	2731950
9	984243	1898620	2199610	2836177
10	1023014	1847125	2319690	2870923
11	922812	1746024	2243589	2764822
12	968140	1796251	2303816	2869049
13	1088211	1971464	2335173	2750017
14	988009	1870363	2259072	2643916
15	1033337	1920590	2319299	2748143
16	1087163	1930790	2373544	2886819
17	986961	1829689	2297443	2780718
18	1032289	1879916	2357670	2884945
x	1141263.667	1886580.667	2242439.5	2782864.667

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 11: *Absorbancias obtenidas por el lote 1 del producto innovador de cafeína*

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	457027	674861	745767	784592
2	442395	668438	731135	769960
3	409062	681284	735444	772902
4	415069	649500	737855	771106
5	400437	643077	723223	756474
6	367104	655923	727532	759416
7	406188	619654	730785	767806
8	391556	613231	716153	753174
9	454153	626077	741108	779496
10	435485	642953	718745	719554
11	420853	636530	704113	704922
12	483450	649376	729068	731244
13	445884	665779	781628	785103
14	431252	659356	766996	770471
15	493849	672202	791951	796793
16	457458	662539	789462	790055
17	442826	656116	774830	775423
18	505423	668962	799785	801745
x	436637.2778	652547.6667	746976.6667	766124.2222

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 12: Absorbancias obtenidas por el lote 2 del producto innovador de acetaminofén

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	1432849	1937544	2154863	2856256
2	1327647	1831443	2068762	2752155
3	1388104	1882670	2100989	2803382
4	1407158	1918317	2214589	2786529
5	1301956	1812216	2128488	2682428
6	1362413	1863443	2160715	2733655
7	1272552	1899458	2126533	2808292
8	1167350	1793357	2040432	2704191
9	1227807	1844584	2072659	2755418
10	1352849	1904826	2092857	2777208
11	1247647	1798725	2006756	2673107
12	1308104	1849952	2038983	2724334
13	1364417	1908546	2115486	2794163
14	1259215	1802445	2029385	2690062
15	1319672	1853672	2061612	2741289
16	1341658	1885475	2254866	2840258
17	1236456	1779374	2168765	2736157
18	1296913	1830601	2200992	2787384
x	1311931.5	1855369.333	2113207.333	2758126

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 13: *Absorbancias obtenidas por el lote 2 del producto innovador de cafeína*

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	441685	752684	724627	765476
2	427053	745160	709995	750844
3	488506	760208	734577	758037
4	395462	734668	728546	767948
5	380830	727144	713914	753316
6	442283	742192	718596	760509
7	425814	715886	731428	789248
8	411182	708362	716796	774616
9	472635	723410	741378	796687
10	436337	728626	761458	792367
11	421705	721102	746826	777735
12	483158	736150	771408	799806
13	426852	714892	732972	765928
14	412220	707368	718340	751296
15	473673	722416	742922	773367
16	428627	702846	825647	781485
17	413995	695322	811015	766853
18	475448	710370	835597	788924
x	436525.8333	724933.6667	748113.4444	773024.5556

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 14: Absorbancias obtenidas por el lote 3 del producto innovador de acetaminofén

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	1248565	1942586	2186553	2714895
2	1154003	1836485	2120451	2609794
3	1206691	1857712	2131679	2661008
4	1173937	1968527	2246571	2684559
5	1079375	1862426	2180469	2579458
6	1132063	1883653	2191697	2630672
7	1098624	1927367	2134484	2641566
8	1004062	1821266	2068382	2536465
9	1056750	1842493	2079610	2587679
10	1368529	1998273	2076528	2686574
11	1273967	1892172	2010426	2581473
12	1326655	1913399	2021654	2632687
13	1224859	1892849	2198542	2649587
14	1130297	1786748	2132440	2544486
15	1182985	1807975	2143668	2595700
16	1314855	1957432	2180054	2678226
17	1220293	1851331	2113952	2573125
18	1272981	1872558	2125180	2624339
x	1192749.5	1884180.667	2130130	2622905.167

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 15: *Absorbancias obtenidas por el lote 3 del producto innovador de cafeína*

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	405219	664528	704427	754928
2	391594	656004	689795	740296
3	421677	673052	719273	745576
4	423675	618652	708546	766592
5	410050	610128	693914	751960
6	407217	627176	693700	757240
7	402952	674926	734551	768512
8	389327	666402	719919	753880
9	419410	683450	749397	777864
10	409866	668521	712567	751429
11	396241	659997	697935	736797
12	426324	677045	727413	760781
13	438624	662483	725764	752657
14	424999	653959	711132	738025
15	455082	671007	740610	762009
16	468529	614912	724983	761437
17	454904	606388	710351	746805
18	484987	623436	739829	770789
x	423926.5	650670.3333	716894.7778	755420.9444

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 16: Absorbancias obtenidas por el lote 1 del producto genérico A de acetaminofén

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	993982	1659206	2041726	2806090
2	893780	1558105	1965625	2699989
3	939108	1608332	2025852	2804216
4	957690	1776718	2163895	2853213
5	857488	1675617	2087794	2747112
6	902816	1725844	2148021	2851339
7	1041046	1845120	2212245	2720956
8	940844	1744019	2136144	2614855
9	986172	1794246	2196371	2719082
10	946206	1781401	2259577	2878540
11	846004	1680300	2183476	2772439
12	891332	1730527	2243703	2876666
13	967210	1748169	2178909	2801897
14	867008	1647068	2102808	2695796
15	912336	1697295	2163035	2800023
16	1033832	1937297	2351965	2865532
17	933630	1836196	2275864	2759431
18	978958	1886423	2336091	2863658
x	938302.3333	1740660.167	2170727.833	2785046.333

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 17: *Absorbancias obtenidas por el lote 1 del producto genérico A de cafeína*

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	395085	609597	740859	757190
2	380453	603174	726227	742558
3	347120	616020	730536	745500
4	412891	663915	729944	748507
5	398259	657492	715312	733875
6	364926	670338	719621	736817
7	430597	749438	787764	787880
8	415965	743015	773132	773248
9	478562	755861	798087	799570
10	369083	634391	761510	775161
11	354451	627968	746878	760529
12	417048	640814	771833	786851
13	403669	697016	762605	765095
14	389037	690593	747973	750463
15	451634	703439	772928	776785
16	404789	690385	755373	756819
17	390157	683962	740741	742187
18	452754	696808	765696	768509
x	403137.7778	674123.6667	752612.1667	761530.2222

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 18: Absorbancias obtenidas por el lote 2 del producto genérico A de acetaminofén

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	984236	1548256	1995248	2795352
2	879034	1442155	1909147	2691251
3	939491	1493382	1941374	2742478
4	985236	1452365	2015634	2854862
5	880034	1346264	1929533	2750761
6	940491	1397491	1961760	2801988
7	995728	1523654	2105652	2798757
8	890526	1417553	2019551	2694656
9	950983	1468780	2051778	2745883
10	1015823	1657422	2043284	2865374
11	910621	1551321	1957183	2761273
12	971078	1602548	1989410	2812500
13	996854	1623895	2025455	2785946
14	891652	1517794	1939354	2681845
15	952109	1569021	1971581	2733072
16	1025476	1654829	2142456	2798532
17	920274	1548728	2056355	2694431
18	980731	1599955	2088582	2745658
x	950576.5	1523078.5	2007963.167	2764145.5

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 19: *Absorbancias obtenidas por el lote 2 del producto genérico A de cafeína*

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	405874	615232	724587	742561
2	391242	607708	709955	727929
3	452695	622756	734537	735122
4	398567	598879	702549	725482
5	383935	591355	687917	710850
6	445388	606403	692599	718043
7	402563	621457	765485	784629
8	387931	613933	750853	769997
9	449384	628981	775435	792068
10	425746	629854	742856	761518
11	411114	622330	728224	746886
12	472567	637378	752806	768957
13	385426	605874	702264	733282
14	370794	598350	687632	718650
15	432247	613398	712214	740721
16	414527	632584	752841	781467
17	399895	625060	738209	766835
18	461348	640108	762791	788906
x	416180.1667	617313.3333	729097.4444	750772.3889

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 20: Absorbancias obtenidas por el lote 3 del producto genérico A de acetaminofén

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	1034582	1765286	2115745	2754862
2	940020	1659185	2049643	2649761
3	992708	1680412	2060871	2700975
4	998527	1645286	2052678	2784731
5	903965	1539185	1986576	2679630
6	956653	1560412	1997804	2730844
7	985729	1605838	2025684	2854296
8	891167	1499737	1959582	2749195
9	943855	1520964	1970810	2800409
10	1012584	1742658	2096359	2684610
11	918022	1636557	2030257	2579509
12	970710	1657784	2041485	2630723
13	1011583	1705276	2106528	2746749
14	917021	1599175	2040426	2641648
15	969709	1620402	2051654	2692862
16	1039451	1796583	2075274	2738745
17	944889	1690482	2009172	2633644
18	997577	1711709	2020400	2684858
x	968264	1646496.167	2038386	2707669.5

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 21: *Absorbancias obtenidas por el lote 3 del producto genérico A de cafeína*

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	425289	635482	725684	751483
2	411664	626958	711052	736851
3	441747	644006	740530	742131
4	405824	608267	704215	732567
5	392199	599743	689583	717935
6	389366	616791	689369	723215
7	399587	598695	700548	731854
8	385962	590171	685916	717222
9	416045	607219	715394	741206
10	415634	615872	712761	742851
11	402009	607348	698129	728219
12	432092	624396	727607	752203
13	416792	614823	701584	736459
14	403167	606299	686952	721827
15	433250	623347	716430	745811
16	421396	634871	725843	764427
17	407771	626347	711211	749795
18	437854	643395	740689	773779
x	413202.6667	618001.6667	710194.2778	739435.2778

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 22: Absorbancias obtenidas por el lote 1 del producto genérico B de acetaminofén

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	2180306	2243171	2356279	2691350
2	2074205	2137070	2280178	2585249
3	2125432	2188297	2301405	2636476
4	2135929	2217159	2302577	2589467
5	2029828	2111058	2226476	2483366
6	2081055	2162285	2247703	2534593
7	2129556	2192900	2243676	2575552
8	2023455	2086799	2167575	2469451
9	2074682	2138026	2188802	2520678
10	2192374	2291048	2387166	2544624
11	2086273	2184947	2311065	2438523
12	2137500	2236174	2332292	2489750
13	2204217	2277455	2333221	3044459
14	2098116	2171354	2257120	2938358
15	2149343	2222581	2278347	2989585
16	2168486	2243223	2304975	2971751
17	2062385	2137122	2228874	2865650
18	2113612	2188349	2250101	2916877
x	2114819.667	2190501	2277657.33	2682542.17

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 23: *Absorbancias obtenidas por el lote 1 del producto genérico B de cafeína*

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	666058	691568	731453	792946
2	651426	684044	751426	751426
3	674090	699092	744090	774090
4	627196	655696	735683	797483
5	612564	648172	721051	782851
6	635228	663220	748320	778627
7	654533	681585	730007	775707
8	639901	674061	715375	761075
9	646501	689109	717370	794563
10	639188	672512	742508	757884
11	624556	664988	727876	743252
12	631156	680036	729871	776740
13	672777	684293	746505	749425
14	658145	676769	731873	734793
15	664745	691817	733868	768281
16	648384	678863	743491	757096
17	633752	671339	728859	742464
18	640352	686387	730854	775952
x	645586.22	677419.5	733915.56	767480.8333

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 24: Absorbancias obtenidas por el lote 2 del producto genérico B de acetaminofén

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	2344371	2426339	2519638	2577447
2	2239169	2320238	2433537	2473346
3	2299626	2371465	2465764	2524573
4	2429497	2572681	2812258	2846393
5	2324295	2466580	2726157	2742292
6	2384752	2517807	2758384	2793519
7	2366335	2474009	2705926	2758211
8	2261133	2367908	2619825	2654110
9	2321590	2419135	2652052	2705337
10	2355445	2492271	2757722	2777284
11	2250243	2386170	2671621	2673183
12	2310700	2437397	2703848	2724410
13	2427314	2506636	2779638	2784625
14	2322112	2400535	2693537	2680524
15	2382569	2451762	2725764	2731751
16	2383808	2463330	2600217	2783819
17	2278606	2357229	2514116	2679718
18	2339063	2408456	2546343	2730945
x	2334479.333	2435552.7	2649241.5	2702304.8

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 25: *Absorbancias obtenidas por el lote 2 del producto genérico B de cafeína*

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	655274	695586	744148	777483
2	651426	688062	751426	762851
3	674090	703110	744090	770144
4	623406	691370	743094	783958
5	608774	683846	728462	769326
6	642222	698894	743036	776619
7	657921	691377	756311	757342
8	643289	683853	741679	742710
9	639105	698901	756369	764681
10	654767	688259	742004	775600
11	640135	680735	727372	760968
12	635951	695783	742062	782939
13	648489	683240	740434	775483
14	633857	675716	725802	760851
15	629673	690764	740492	782822
16	656454	682011	759275	780440
17	641822	674487	744643	765808
18	637638	689535	759333	787779
x	643016.278	688640.5	743890.667	770989.1111

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 26: Absorbancias obtenidas por el lote 3 del producto genérico B de acetaminofén

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	2258641	2341561	2458172	2557485
2	2154079	2235460	2392070	2452384
3	2216767	2256687	2403298	2503598
4	2164223	2215487	2564135	2613418
5	2059661	2109386	2498033	2508317
6	2122349	2130613	2509261	2559531
7	2254486	2325897	2654981	2754967
8	2149924	2219796	2588879	2649866
9	2212612	2241023	2600107	2701080
10	2231452	2314456	2543679	2759484
11	2126890	2208355	2477577	2654383
12	2189578	2229582	2488805	2705597
13	2145235	2246023	2452158	2754198
14	2040673	2139922	2386056	2649097
15	2103361	2161149	2397284	2700311
16	2187523	2246985	2451648	2779624
17	2082961	2140884	2385546	2674523
18	2145649	2162111	2396774	2725737
x	2158114.667	2218076.5	2480470.17	2650200

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 27: *Absorbancias obtenidas por el lote 3 del producto genérico B de cafeína*

	10 minutos	20 minutos	30 minutos	60 minutos
1	646422	682145	732652	765743
2	632797	673621	741426	751111
3	662880	690669	744090	756391
4	635211	705241	735685	754852
5	621586	696717	721053	740220
6	618753	713765	747123	764204
7	651521	692588	745442	755482
8	637896	684064	730810	740850
9	667979	701112	734004	764834
10	664218	685843	748623	755475
11	650593	677319	733991	740843
12	680676	694367	737185	764827
13	665443	685886	741241	744552
14	651818	677362	726609	729920
15	681901	694410	729803	753904
16	643517	682652	745812	754628
17	629892	674128	731180	739996
18	659975	691176	734374	763980
x	650171	689059.167	736727.944	752322.8889

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 28: Cálculos para factor de similitud del producto genérico A para acetaminofén

R_t (Innovador)	T_t (Genérico)	Σ_{t=1ⁿ} (R_t-T_t)²
46.2274	36.0973	102.61954
71.6578	62.4640	84.526696
82.6978	79.2470	11.90773
104.2489	105.4428	1.4254059
		200.47938

1 + (1/n) x 200.47938	Exp -0.5	x 100	Log	F₂ = 50 x Log
51.1198438	0.1398638	13.986377	1.14570524	57.285262

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 29: Cálculos para factor de similitud del producto genérico A para cafeína

R_t (Innovador)	T_t (Genérico)	Σ_{t=1ⁿ} (R_t-T_t)²
57.7850	54.8458	8.6388465
91.0597	85.6563	29.196004
99.4270	98.5130	0.835405
103.1859	101.2364	3.8006582
		42.470913

1 + (1/n) x 200.47938	Exp -0.5	x 100	Log	F₂ = 50 x Log
11.617728	0.293386	29.338601	1.4674394	73.37197

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 30: Cálculos para factor de similitud del producto genérico B para acetaminofén

R_t (Innovador)	T_t (Genérico)	Σ_{t=1ⁿ} (R_t-T_t)²
46.2274	84.2599	1446.4672
71.6578	87.2999	244.67434
82.6978	94.5332	140.07859
104.2489	102.5941	2.7381339
		1833.9583

1 + (1/n) x 200.47938	Exp -0.5	x 100	Log	F₂ = 50 x Log
459.4895672	0.0466511	4.6651131	0.66886217	33.4431086

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 31: Cálculos para factor de similitud del producto genérico B para cafeína

R_t (Innovador)	T_t (Genérico)	Σ_{t=1ⁿ} (R_t-T_t)²
57.7850	86.9915	853.02353
91.0597	92.2871	1.506636
99.4270	99.5430	0.0134637
103.1859	103.0140	0.0295515
		854.57319

1 + (1/n) x 200.47938	Exp -0.5	x 100	Log	F₂ = 50 x Log
214.6433	0.0682561	6.8256078	0.8341413	41.707067

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 32: Cálculos para factor de diferencia del producto genérico A para acetaminofén

$ R_t - T_t $	R_t	$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n R_t - T_t] / \sum_{t=1}^n R_t\} \times 100$
10.1301	46.2274	7.0795836
9.1938	71.6578	
3.4508	82.6978	
1.1939	104.2489	
21.5808	304.8318	

Nota: el valor resultado de $|R_t - T_t|$ es un valor absoluto.

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 33: Cálculos para factor de diferencia del producto genérico A para cafeína

$ R_t - T_t $	R_t	$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n R_t - T_t] / \sum_{t=1}^n R_t\} \times 100$
2.9392	57.7850	3.1884522
5.4033	91.0597	
0.9140	99.4270	
1.9495	103.1859	
11.2061	351.4576	

Nota: el valor resultado de $|R_t - T_t|$ es un valor absoluto.

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 34: Cálculos para factor de diferencia del producto genérico B para acetaminofén

$ R_t - T_t $	R_t	$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n R_t - T_t] / \sum_{t=1}^n R_t\} \times 100$
38.0324	46.2274	20.947703
15.6421	71.6578	
11.8355	82.6978	
1.6547	104.2489	
63.8553	304.8318	

Nota: el valor resultado de $|R_t - T_t|$ es un valor absoluto.

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.

Tabla 35: *Cálculos para factor de diferencia del producto genérico B para cafeína*

$ R_t - T_t $	R_t	$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n R_t - T_t] / \sum_{t=1}^n R_t\} \times 100$
29.2066	57.7850	8.6434744
1.2275	91.0597	
0.1160	99.4270	
0.1719	103.1859	
30.3781	351.4576	

Nota: el valor resultado de $|R_t - T_t|$ es un valor absoluto.

Fuente: Datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC.



Nancy Beatriz Escobar Alvarado

Tesista



Julia Amparo Garcia Bolaños, M.A.

Asesora



Aylin Evelyn Santizo Juárez, M.A.

Revisora



Lucrecia Martínez de Haase, M.A.

Directora de Escuela



Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.

Decano