



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

Calidad biofarmacéutica de tabletas de paracetamol de 500 mg genéricos con respecto a un comercial como medicamento de referencia

**GONZALEZ GUILLEN ELDER ROMARIO
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**CHALEN QUIÑONEZ DEYNER ELIAN
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**MACHALA
2023**



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**Calidad biofarmacéutica de tabletas de paracetamol de 500 mg
genéricos con respecto a un comercial como medicamento de
referencia**

**GONZALEZ GUILLEN ELDER ROMARIO
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**CHALEN QUIÑONEZ DEYNER ELIAN
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**MACHALA
2023**



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

TRABAJOS EXPERIMENTALES

**Calidad biofarmacéutica de tabletas de paracetamol de 500 mg
genéricos con respecto a un comercial como medicamento de
referencia**

**GONZALEZ GUILLEN ELDER ROMARIO
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**CHALEN QUIÑONEZ DEYNER ELIAN
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

ZAMBRANO CABRERA CRISTHIAN ARTURO

**MACHALA
2023**

CALIDAD BIOFARMACÉUTICA
DE TABLETAS DE
PARACETAMOL DE 500 mg
GENÉRICOS CON RESPECTO A
UN COMERCIAL COMO
MEDICAMENTO DE
REFERENCIA

por Deyner Elian Chalen Quiñonez

Fecha de entrega: 01-mar-2024 03:55p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2309172714

Nombre del archivo: FINAL_2024.docx (927.53K)

Total de palabras: 9184

Total de caracteres: 49914

CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE TABLETAS DE PARACETAMOL DE 500 mg GENÉRICOS CON RESPECTO A UN COMERCIAL COMO MEDICAMENTO DE REFERENCIA

INFORME DE ORIGINALIDAD

3%

INDICE DE SIMILITUD

3%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

0%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

idoc.pub

Fuente de Internet

3%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 3%

Excluir bibliografía

Apagado

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

Los que suscriben, GONZALEZ GUILLEN ELDER ROMARIO y CHALEN QUIÑONEZ DEYNER ELIAN, en calidad de autores del siguiente trabajo escrito titulado Calidad biofarmacéutica de tabletas de paracetamol de 500 mg genéricos con respecto a un comercial como medicamento de referencia, otorgan a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tienen potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

Los autores declaran que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

Los autores como garantes de la autoría de la obra y en relación a la misma, declaran que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asumen la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.



GONZALEZ GUILLEN ELDER ROMARIO

1150430203



CHALEN QUIÑONEZ DEYNER ELIAN

0707026548

RESUMEN

El amplio comercio que supone la venta libre de tabletas de paracetamol conlleva una responsabilidad ética y legal por parte de la industria farmacéutica para garantizar su calidad, seguridad y eficacia. No obstante, surge la preocupación acerca de si las tabletas genéricas conservan los mismos estándares de calidad que las comerciales, resaltando la importancia de investigar la calidad biofarmacéutica para garantizar la equivalencia terapéutica entre las tabletas genéricas y comerciales. La investigación examinó parámetros organolépticos (apariencia, color, olor, textura) y fisicoquímicos (friabilidad, desintegración, dureza, peso medio, disolución, valoración), a través de controles de calidad en distintos ensayos en tabletas de paracetamol de 500 mg tomadas de un único lote proveniente de cinco empresas farmacéuticas distintas. Se observó que todas las tabletas cumplían con los parámetros organolépticos, aunque se observaron variaciones en dureza y desintegración entre formulaciones. Los perfiles de disolución mostraron diferencias, con algunas formulaciones disolviéndose más rápido que otras. Se observó que las formulaciones A, B y D presentaban una disolución más rápida en comparación con el perfil de referencia X, mientras que la formulación C mostraba una disolución más lenta. Al comparar con estándares establecidos por la USP 41, todas las formulaciones cumplían con los criterios de disolución. Sin embargo, se determinó que la formulación C no era bioequivalente a la marca de referencia X. Estos hallazgos sugieren la necesidad de un control de calidad biofarmacéutico más riguroso para garantizar la eficacia terapéutica del paracetamol.

PALABRAS CLAVES: *paracetamol, parámetros organolépticos y fisicoquímicos, calidad biofarmacéutica, bioequivalencia, perfil de disolución.*

SUMMARY

The widespread trade involving the over-the-counter sale of acetaminophen tablets carries with it an ethical and legal responsibility on the part of the pharmaceutical industry to ensure their quality, safety and efficacy. However, concern arises as to whether generic tablets retain the same quality standards as commercial ones, highlighting the importance of investigating biopharmaceutical quality to ensure therapeutic equivalence between generic and commercial tablets. The research examined organoleptic (appearance, color, odor, texture) and physicochemical (friability, disintegration, hardness, average weight, dissolution, titration) parameters through quality controls in different assays on 500 mg paracetamol tablets taken from a single batch from five different pharmaceutical companies. It was observed that all tablets complied with the organoleptic parameters, although variations in hardness and disintegration were observed between formulations. Dissolution profiles showed differences, with some formulations dissolving faster than others. Formulations A, B and D were observed to dissolve faster compared to the reference profile X, while formulation C showed slower dissolution. When compared to standards established by USP 41, all formulations met the dissolution criteria. However, formulation C was found not to be bioequivalent to reference brand X. These findings suggest the need for more rigorous biopharmaceutical quality control to ensure the therapeutic efficacy of acetaminophen.

KEY WORDS: *paracetamol, organoleptic and physicochemical parameters, biopharmaceutical quality, bioequivalence, dissolution profile.*

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO I	11
1. MARCO TEÓRICO.....	11
1.1 Medicamentos genéricos	11
1.2 Medicamentos comerciales.....	11
1.3 Medicamento Innovador.....	11
1.4 Biodisponibilidad	11
1.5 Bioequivalencia	11
1.6 Sistema de clasificación Biofarmacéutica.....	12
1.7 Paracetamol	12
1.7.1 Mecanismo de acción	12
1.7.2 Dosis	12
1.7.3 Propiedades farmacológicas	13
1.7.4 Propiedades físicas.....	13
1.8 Tabletas	13
1.8.1 Diluyentes	15
1.8.2 Absorbentes	15
1.8.3 Disgregantes.....	15
1.8.4 Agentes antifricción.....	15
1.8.5 Solventes de humectación	16
1.8.6 Colorantes.....	16
1.8.7 Saborizantes y aromatizantes	16
1.8.8 Otros coadyuvantes	16
1.9 Elaboración de las Tabletas	16
1.9.1 Compresión directa	16
1.9.2 Granulación Húmeda	17
1.9.3 Granulación Seca.....	17
1.10 Control de calidad	17
1.10.1 Altura y diámetro de la tableta.....	17
1.10.2 Parámetros organolépticos	17
1.10.3 Parámetros físicos	17

1.10.4	Parámetros químicos	19
CAPÍTULO II		21
2	METODOLOGÍA	21
2.1	Lugar de la investigación.....	21
2.2	Tipo y diseño de Investigación	21
2.3	Enfoque de la investigación	21
2.4	Población:	22
2.5	Hipótesis	22
2.6	Variables	22
2.6.1	V. dependientes:	22
2.6.2	V. independientes:	22
2.7	Muestreo:	22
2.7.1	Muestreo probabilístico	22
2.7.2	Aleatorio simple.....	22
2.8	Técnicas de recolección de datos:	22
2.8.1	Parámetros organolépticos	22
2.8.2	Parámetros físicos	23
2.8.3	Parámetros químicos	23
2.9	Instrumentos de recopilación.....	23
2.9.1	Procedimientos	23
2.10	Fase de laboratorio	23
2.10.1	Parámetros organolépticos	23
2.10.2	Altura y diámetro de la tableta.....	23
2.10.3	Peso Medio	24
2.10.4	Dureza	24
2.10.5	Friabilidad	24
2.10.6	Disgregación	24
2.10.7	Velocidad de disolución	24
2.10.8	Perfil de disolución	25
2.10.9	Curva de calibración	25
2.10.10	Valoración	26
CAPITULO III		27

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
3.1 Parámetros organolépticos de tabletas de paracetamol de 500 mg	27
3.2 Peso promedio de formulaciones de paracetamol.....	28
3.3 Análisis de dureza de 5 formulaciones.	29
3.4 Estudio de friabilidad de 5 formulaciones de paracetamol de 500 mg.....	30
3.5 Tiempo de desintegración de tabletas de 500 mg	31
3.6 Curva de calibración.....	33
3.7 Valoración de 5 formulaciones de paracetamol de 500 mg.	34
3.8 Ensayo de disolución y perfil de disolución de paracetamol de 500 mg.	36
4. CONCLUSIONES.....	39
5. RECOMENDACIONES	40
ANEXOS	46

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Excipientes generalmente usados en la formulación de comprimidos con sus principales funciones.	14
Tabla 2 Parámetros organolépticos de las tabletas de paracetamol de 500 mg	28
Tabla 3 Máximos y mínimos del peso medio de las 5 formulaciones de trabajo.	28
Tabla 4 Kruskal-Wallis de peso promedio	29
Tabla 5 Cuadro de resultados de ensayo de dureza (Newton).	30
Tabla 6 P-Valor de dureza con T-student	30
Tabla 7 Valores de friabilidad de 5 formulaciones de paracetamol de 500 mg.	31
Tabla 8 Prueba T-Student en parámetro de friabilidad.	31
Tabla 9 Resultados de ensayo de desintegración de formulaciones de paracetamol 500 mg.	32
Tabla 10 Prueba de T-Student en parámetro de desintegración.	33
Tabla 11 Resultados de valoración de formulaciones de paracetamol de 500 mg.	35
Tabla 12 Análisis de Kruskal-Wallis con datos de valoración.	36
Tabla 13 Resultados de F1 y F2 de formulaciones de paracetamol de 500mg	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Diluciones para curva de calibración.	26
Figura 2 Curva de calibración del estándar de paracetamol.	34
Figura 3 Perfil de disolución de formulaciones de paracetamol de 500 mg en búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 5,8.	37

INTRODUCCIÓN

La comercialización de tabletas de paracetamol en farmacias implica una responsabilidad ética y legal por parte de las industrias farmacéuticas para respaldar su seguridad y eficacia de los medicamentos ofrecidos. Dada la amplia utilización del paracetamol en forma de tabletas, que constituye un porcentaje significativo de los medicamentos consumidos, es imperativo que estos productos cumplan con los estándares de calidad establecidos (Pérez y Rojas, 2017). La importancia de investigar y estudiar la calidad biofarmacéutica de las tabletas de paracetamol genéricas de 500 mg radica en la necesidad de garantizar la seguridad y eficacia de estos medicamentos, particularmente se considera que el paracetamol es uno de los medicamentos de venta libre o sin receta más consumidos (Hernández et al., 2020).

Las tabletas genéricas de paracetamol son una opción económica para muchos pacientes y sistemas de salud en especial del servicio público, lo cual las convierte en una alternativa atractiva a las tabletas comerciales. Sin embargo, la percepción de la calidad y la equivalencia terapéutica entre los productos genéricos y comerciales a menudo se cuestiona, planteando inquietudes legítimas sobre la seguridad y la efectividad de los medicamentos genéricos (Hernández et al., 2020). La existencia de estudios previos que sugieren discrepancias en la calidad biofarmacéutica entre tabletas genéricas y comerciales, como los sugeridos en el estudio de Priego et al (2021). Los hallazgos de investigaciones anteriores resaltan la importancia de abordar esta preocupación en la comunidad científica y médica (Domínguez et al., 2000).

La investigación pretende evaluar la calidad biofarmacéutica de las tabletas genéricas de paracetamol de 500 mg en comparación con una tableta comercial como de referencia, con enfoque específico en parámetros organolépticos, y fisicoquímicos. Al abordar esta problemática, se busca proporcionar evidencia científica sólida que contribuya a fortalecer la confianza y la seguridad en el suministro de medicamentos, así como a garantizar tratamientos efectivos y seguros para los pacientes.

➤ **Objetivos**

Objetivo General

- Evaluar de manera biofarmacéutica tabletas de paracetamol 500 mg genéricos con respecto a un comercial como medicamento de referencia, mediante análisis de calidad, para la demostración de su bioequivalencia farmacéutica.

Objetivos específicos

- Evaluar parámetros organolépticos y fisicoquímicos en tabletas de paracetamol de 500 mg genéricos y comercial.
- Evaluar el comportamiento de disolución de tabletas de paracetamol de 500 mg.

- Analizar los perfiles de disolución de las tabletas de paracetamol de 500 mg genéricos en comparación con el medicamento comercial.
- Determinar la bioequivalencia *in vitro* de tabletas de paracetamol de 500 mg genéricos y comercial.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Medicamentos genéricos

Los medicamentos genéricos, especialidades farmacéuticas genéricas o genéricos intercambiables son todos los medicamentos que presentan bioequivalencia al innovador. Así mismo cumple con igualdad de dosificación, vía de administración, seguridad, calidad y potencia (Priego et al., 2021).

Dentro de las ventajas que presentan estos medicamentos es el costo, debido que al tratarse de una molécula que ya tiene estudios, su procedimiento de elaboración sería menos compleja (Aranda y Rosasco, 2019).

1.2 Medicamentos comerciales

Los medicamentos comerciales o de marca son los elaborados por empresas farmacéuticas y presentan una patente. Las compañías dedicadas a la industria farmacéutica realizan importantes inversiones en el proceso de investigación y desarrollo de fármacos, por tal razón suelen ser más costoso a diferencia de los genéricos (Piña y Sánchez, 2020).

1.3 Medicamento Innovador

Un fármaco innovador es el que obtuvo autorización por primera vez con documentación legal demostrando su eficacia y seguridad clínica. Pasa por todas las etapas del desarrollo (fase preclínica y clínicas I, II, III) que contiene un nuevo producto medicinal, no comercializado hasta ese momento (Rodríguez et al., 2021).

1.4 Biodisponibilidad

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la biodisponibilidad se refiere a la porción activa del medicamento, en forma farmacéutica que se absorbe y llega al torrente sanguíneo donde está disponible para ejercer su efecto terapéutico (Aranda y Rosasco, 2019).

Según Palma y Barreiro (1992) "Biodisponibilidad significa la velocidad y cantidad en la que el fármaco activo o molécula terapéutica de un farmacéutico está disponible (accesible) en el sitio de acción o en un medio biológico que refleja accesibilidad al sitio de acción".

1.5 Bioequivalencia

La bioequivalencia es una comparación entre la biodisponibilidad de dos o más fármacos que contengan el mismo principio activo y forma farmacéutica, tomando en cuenta los parámetros fisicoquímicos y biofarmacéutico, estos estudios pueden ser *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo* (Rodríguez et al., 2021). Según la OMS, un fármaco se considera equivalente cuando, al administrarse a la misma dosis molar, produce efectos esperados similares

en términos de biodisponibilidad y efectividad (Aranda y Rosasco, 2019). La situación requiere que un producto equivalentemente terapéuticamente sea intercambiable, junto con un registro sanitario actualizado y un proceso de manufactura validado (Quiñones y Salas, 2021).

1.6 Sistema de clasificación Biofarmacéutica

El sistema de clasificación Biofarmacéutica (SBC) sirve para clasificar un fármaco según su solubilidad acuosa relativa a la dosis y su permeabilidad intestinal. También considera la disolución del medicamento, que son los tres factores principales que determinan la rapidez y cantidad de absorción de un ingrediente farmacéutico activo (IFA), especialmente en la forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata. Los ensayos de disolución *in vitro* pueden reemplazar las pruebas de bioequivalencia *in vivo*, lo que se conoce como bioexención (Pérez et al., 2019).

1.7 Paracetamol

“El paracetamol o también conocido como acetaminofén es un analgésico, antipirético con más de 129 años de uso clínico; ha sido capaz de aliviar cientos de cuadros febriles y síndromes dolorosos en prácticamente todo el mundo” (Hernández, 2016).

Su mecanismo de acción no está claramente definido ya que no es considerado AINE (antiinflamatorio no esteroideo), aun así, se conoce que actúa inhibiendo la ciclooxigenasa 1 y 3, por lo que reduce la producción de prostaglandinas (Burgos et al., 2019).

1.7.1 Mecanismo de acción

El acetaminofén se clasifica como un medicamento no AINE y actúa al inhibir las prostaglandinas a nivel central, demostrando un efecto antipirético. Además, posee otros mecanismos de acción sobre los receptores cannabinoides. El principal mecanismo de acción radica en la inhibición de las ciclooxigenasas (COX-1, 2 y 3) participa en el sistema endocannabinoide y las vías serotoninérgicas. Se ha señalado que el paracetamol afecta los canales de potencial de receptor transitorio (TRP) y los canales de potasio Kv7 dependientes de voltaje e inhibe los canales de calcio Cav3.2 de tipo T. Además, ejerce un impacto sobre la L-arginina en la vía de síntesis del óxido nítrico (NO). No obstante, la confirmación de todos estos efectos no ha sido completamente establecida (Matute y Montero, 2021).

1.7.2 Dosis

La dosis máxima diaria de paracetamol es de 4000 mg. Las presentaciones comerciales comunes son de 500 mg a 1000 mg, y se administran cada 4 a 6 horas. Es importante tener en cuenta que, en ancianos, se recomienda reducir la dosis en un 25% (Vademécum, 2022).

1.7.3 *Propiedades farmacológicas*

- Analgésico: El paracetamol actúa como analgésico, ayuda a aliviar el dolor.
- Antipirético: El paracetamol también es eficaz para reducir la fiebre. Ayuda a modular la temperatura corporal en el hipotálamo, una región del cerebro encargada de regular la temperatura corporal (Sánchez et al., 2024).

1.7.4 *Propiedades físicas*

El peso molecular del paracetamol es de 151,2 g/mol, mientras que su solubilidad en agua a 25°C alcanza los 13,85 mg/mL. En términos de temperatura, su punto de fusión se sitúa en 169°C (336 °F). Además, su pKa, un indicador de su ionización, se registra en 9,38. Estas propiedades ofrecen una comprensión detallada de la naturaleza del paracetamol desde una perspectiva fisicoquímica (Bernal et al., 2018).

1.8 **Tabletas**

Las tabletas representan unidades sólidas de dosificación farmacéutica. Su forma se consigue a través de un proceso de compresión energética de granulados o mezclas pulverizadas (Velázquez et al., 2015); durante la fabricación de la tableta, el principio activo se mezcla con excipientes y se compacta hasta adquirir la forma final. La producción de estas tabletas es diversa, con una gran variedad de formas, tamaños y marcas inscritas en su superficie (USP, 2023). Se estima que, aproximadamente, un 35% de los medicamentos adoptan esta forma farmacéutica, convirtiéndolo en la más utilizada (Martínez, 2017).

Entre las ventajas que presentan las tabletas encontramos las siguientes: variedad con lo que respecta a formas y tamaños, exactitud en la dosificación permitiendo una liberación controlada, facilidad en el manejo, envasado, almacenamiento, y administración. Sus propiedades permiten una producción a escala industrial, enmascarar propiedades organolépticas poco agradables mediante el recubrimiento pelicular, grajeado, incorporación de colorantes, entre otros (Lozano et al., 2012).

Entre las desventajas que presentan los comprimidos destacan, la farmacocinética se altera debido a los desafíos asociados con la obtención de formulaciones completamente solubles para producir tabletas de alta calidad con ciertos principios activos, sobre todo cuando se requieren dosis elevadas y hay restricciones para mejorar las propiedades de compresibilidad con excipientes. Una limitación adicional de los comprimidos es el alto costo asociado con la maquinaria necesaria para su control y fabricación (Lozano et al., 2012).

➤ Forma, tamaño y peso

La forma, tamaño y peso suele variar, sin embargo, el tamaño fluctúa entre 5-17 mm, peso 0,1-1,0 g con dependencia del principio activo (p.a.), su uso y características. Con lo que respecta a su forma pueden ser, oblonga, ovoide, biconvexa, redonda, rómbica, entre otras. Para su identificación las tabletas pueden llevar grabado su denominación, dosis, marcas adecuadas para su personalización y una ranura la cual permita su división con mayor facilidad (Martínez, 2017).

➤ Componentes de la formulación

Según Martínez (2017) los excipientes juegan un papel crucial en la fabricación de tabletas al asegurar la estabilidad, mejorar la manipulación y facilitar la administración del medicamento. Aunque no contienen los ingredientes activos, estos componentes influyen considerablemente en la calidad, eficacia y seguridad de las tabletas. La **Tabla 1** examina los excipientes habitualmente empleados en la elaboración de tabletas, resaltando sus funciones principales y algunos ejemplos. Desde aglutinantes hasta lubricantes, cada excipiente tiene una función específica en la fabricación y rendimiento de las tabletas. Comprender su utilidad resulta fundamental para diseñar y desarrollar formulaciones farmacéuticas eficientes y seguras (Villafuerte, 2011).

Tabla 1 Excipientes generalmente usados en la formulación de comprimidos con sus principales funciones.

Excipientes	Funciones	Ejemplos
Diluyentes	Material de carga	Lactosa, manitol, sorbitol, sacarosa, celulosa microcristalina, sales de calcio.
Aglutinantes	Aumenta la cohesión	Polímeros, gomas, almidón, celulosas sintéticas, polivinilpirrolidona (PVP)poli metacrilatos.
Deslizantes	Aumenta el flujo	Derivados de sílice, estearato de magnesio, talco.
Lubricantes	Disminuye la fricción entre gránulos y partículas con matrices	Insolubles en agua: estearatos metálicos, ácido esteárico, talcos.

		Solubles en agua: cloruro sódico, laurilsulfato sódico o magnesio, polietilenglicol 400 o 600.
Antiadherentes	Disminuye la adherencia punzones	Talco, almidón de maíz, estearatos metálicos, laurilsulfato sódico.
Disgregantes	Aumenta la disgregación	Almidón y derivados (crospovidona), arcillas, celulosa cristalina, alginatos, gomas, agentes tensoactivos.
Colorantes	Facilita la identificación y mejora la estética	Pigmentos naturales, colorantes sintéticos.
Aromatizantes y edulcorantes	Mejora al paladar	Manitol, aspartamo.

Fuente: (Martínez, 2017).

1.8.1 Diluyentes

Un diluyente tiene que ser química y físicamente inerte para formar una mezcla homogénea, para garantizar la uniformidad de dosificación, una alta capacidad de comprensión, ser fácilmente digerible, económico y tener un buen gusto al paladar. Es utilizado en dosis bajas siendo inferiores a 50 mg, en la producción de comprimidos con un diámetro mayor a 5 mm (Martínez, 2017).

1.8.2 Absorbentes

Son capaces de incorporar líquidos y retener ciertos componentes volátiles, aparentando mantener un estado seco. Resultando fundamental cuando se requiere comprimir fármacos de índole líquida o de consistencia pastosa (Martínez, 2017).

1.8.3 Disgregantes

Los disgregantes actúan contrarrestando las fuerzas de cohesión en el comprimido para ayudar a liberar el principio activo afectando de forma directa en la biodisponibilidad (Lozano et al., 2012). Resaltando su funcionalidad en el paso del fármaco por el tracto gastrointestinal de lo contrario lo atravesará sin liberar completamente el medicamento (Martínez, 2017).

1.8.4 Agentes antifricción

Cumplen la función de evitar los problemas originados por las fases del ciclo de compresión, provocando un flujo deficiente. Según su función se clasifican en: deslizantes que facilitan el flujo y reducen la fricción entre los granulados; antiadherentes que evitan la adherencia de la mezcla de polvos a los punzones, y lubricantes que

ayudan a reducir la fricción con las paredes de la matriz durante el proceso de compresión (Martínez, 2017).

1.8.5 Solventes de humectación

La granulación por vía húmeda se realiza, principalmente, usando agua, pero por problemas de hidrólisis se usan alternativas de bajo coste como alcohol isopropílico y alcohol etílico. La naturaleza del polvo es fundamental a la hora de elegir el disolvente de humectación pues una humectación excesiva produce una aglomeración de partículas, mientras que un déficit produce una baja cohesión en la granulación (Vila, 2001).

1.8.6 Colorantes

Su uso se encuentra restringidos a aquellos que están certificados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) (Martínez, 2020). Entre los colorantes se incluyen pigmentos sintéticos “sus lacas (pigmentos adsorbidos, generalmente sobre hidróxido de aluminio) y ciertos colorantes naturales y derivados, aunque estos últimos suelen ser mucho menos estables” (Vila, 2001, p.102).

1.8.7 Saborizantes y aromatizantes

Un granulado puede aceptar entre 0,5 y 0,75% de aceite sin afectar las características de comprensibilidad; se aplican por atomización en forma de solución alcohólica. Los saborizantes más empleados son los fenoles (timol, mentol, etc.), algunos aldehídos aromáticos, esencias frutales (Vila, 2001).

1.8.8 Otros coadyuvantes

Su uso se rige a situaciones específicas cómo es el caso de agentes humectantes y tensoactivos para contrarrestar las propiedades hidrofóbicas de ciertos componentes o la adición de sustancias tampón (citratos de sodio, carbonatos, fosfatos, y aminoácidos, calcio, etc.) su finalidad es proteger al fármaco de variaciones del pH o la reducción del efecto irritante del fármaco sobre las mucosas (Martínez, 2017).

1.9 Elaboración de las Tabletas

Existen diversas formas de elaboración entre las que encontramos:

1.9.1 Compresión directa

Se refiere a la compresión de fármacos en forma de polvo o de mezclas de éstos con coadyuvantes, sin tratamiento previo. Solo un número limitado de sustancias pueden comprimirse directamente con resultados satisfactorios, como el bromuro y cloruro sódicos, yoduro potásico, entre otros (Vila, 2001).

1.9.2 Granulación Húmeda

Los procesos implican la pulverización y posterior mezcla con algunos excipientes. La humectación del polvo mezclado tiene como propósito agregar un disolvente a las partículas para conferirles características de adhesión que faciliten la formación de una masa apropiada para la granulación (Martínez, 2017).

1.9.3 Granulación Seca

Cuando los ingredientes del comprimido son susceptibles a la humedad, no soportan altas temperaturas durante el secado, son altamente solubles en los líquidos de humectación empleados y tienen propiedades cohesivas adecuadas, se elige el método en seco para producir el granulado (Lozano et al., 2012).

1.10 Control de calidad

Los controles aplicados sobre las formas sólidas orales son variados y difieren en su naturaleza, afectando a las características físicas, químicas e indicadores de tipo biofarmacéutico; su finalidad es verificar la calidad del producto (Saavedra et al., 2021). A partir de un plan de muestreo adecuado se toma la muestra, sobre las cuales se llevará a cabo una variedad de ensayos (Lozano et al., 2012). Por lo tanto, implica un alto nivel de exigencia y una evaluación continua de diversas áreas, que incluyen las materias primas, personal, instalaciones, proceso, equipos, envasado y controles, que son llevados a cabo durante y después de la preparación, con el fin de monitorear su estabilidad a largo plazo y determinar su fecha de caducidad (Vera et al., 2014).

1.10.1 Altura y diámetro de la tableta

El tamaño de los comprimidos varía entre 5-17 mm y su peso entre 0,1-1,0 g, según la dosis del principio activo, sus propiedades y el propósito para el que se destina. Para su control se utiliza una muestra de entre 6 a 10 tabletas, Además, se debe tomar en cuenta que la variación no debe ser mayor al 5% del valor estandarizado (USP, 2023).

1.10.2 Parámetros organolépticos

Los parámetros organolépticos en tabletas se refieren a las propiedades sensoriales que pueden ser detectadas por los sentidos humanos al observar, tocar, oler, saborear. Los parámetros organolépticos son el aspecto, color, olor, textura y sabor (Martínez, 2017).

1.10.3 Parámetros físicos

➤ Determinación de la dureza

Para evaluar la dureza de los comprimidos, se ejerce sobre ellos una fuerza diametral, la necesaria para producir la falla es decir la rotura. El ensayo se realiza en el durómetro, que aplica una fuerza diametral progresiva y uniforme (Martínez, 2017); la velocidad de movimiento que ejerce la platina y la de aplicación de la fuerza de compresión (la velocidad de carga) deben mantenerse constantes, excluyendo las dimensiones y la

configuración física de las tabletas (Pérez y Rojas, 2017). La interpretación de los datos de la fuerza de rotura debe considerar el valor medio sino la coherencia de los resultados (Martínez, 2017). La resistencia de la tableta puede ser afectada por varios factores, incluyendo el tamaño y la forma de la tableta. Las tabletas pueden relajarse o verse influenciadas por las condiciones ambientales (por ejemplo, humedad relativa) por lo tanto se deben especificar las condiciones de almacenamiento de las tabletas y el tiempo de almacenamiento (USP, 2019).

Los rangos de referencia son de 7-14 kgf: para el criterio de aceptación el valor de la dureza que no se encuentra dentro del intervalo entonces las tabletas no satisfacen los estándares de calidad (USP, 2023).

➤ Uniformidad en las unidades de dosificación

La uniformidad de contenido según lo definido en la monografía 905 de la USP (2023) se refiere al nivel de consistencia en la cantidad de sustancia farmacológica entre las unidades de dosificación; para asegurar la coherencia de las unidades de dosificación, cada unidad dentro de un lote debe contener la sustancia farmacológica dentro de un rango estrecho; implica evaluar la variabilidad en la cantidad del principio activo presente en las unidades que sirven como muestra de un lote específico (Pérez y Rojas, 2018).

Si el contenido del ingrediente activo es muy bajo (menos del 2% o menos de 2 mg de la masa total del comprimido), la prueba de homogeneidad de la masa no es válida y se requiere una prueba de homogeneidad del contenido. En esta prueba se analizan 10 comprimidos individualmente y se determina el contenido promedio; tomando en consideración que su variación no tiene que ser mayor al 6% (Lozano et al., 2012).

➤ Peso medio

El peso medio de las tabletas se tiene que encontrar dentro del intervalo establecido. Si más de una tableta tiene un peso que es menor del 85% o mayor al 115% del peso medio, entonces las tabletas no satisfacen los estándares de calidad requeridos. (USP, 2023).

➤ Friabilidad

El ensayo de friabilidad pretende determinar la pérdida de masa de los comprimidos por abrasión (Lozano et al., 2012). Según la monografía 1216 de la USP (2023), este método es utilizado en la mayoría de las tabletas. La evaluación de la friabilidad de las tabletas se la realiza en un friabilómetro y complementa otras mediciones de fuerza física, como la fuerza de rotura de la tableta.

La prueba se realiza en una única ocasión. Si se presentan tabletas agrietadas, con divisiones o roturas en la muestra después de agitarlas, la muestra no cumple con la

prueba. Si los valores de pérdida son elevados, se repetirá la prueba dos veces más y se calculará el promedio de las tres pruebas. Se considerará aceptable un nivel de pérdida no superior al 0,8-1%.

➤ Disgregación

Con este ensayo determinamos la capacidad de los comprimidos para disgregarse en un medio líquido en el tiempo indicado (Lozano et al., 2012). Una disgregación deficiente resultará como una restricción para la disolución y absorción del fármaco como resultado la respuesta terapéutica será inadecuada (Vila, 2001). El tiempo de disgregación depende de numerosos factores como la presencia y naturaleza de los excipientes, el procedimiento de elaboración, la fuerza de compresión aplicada, entre otros (Martínez, 2017).

Según lo que establece la (USP, 2019) el criterio de aceptación es un tiempo menor o igual de 30 minutos de disgregación mientras que la Real Farmacopea Española (RFE) establece un tiempo menor a los 15 min.

1.10.4 Parámetros químicos

➤ Disolución

El ensayo de disolución "*in vitro*" se realiza en medicamentos sólidos orales como tabletas y cápsulas, bajo condiciones controladas en el laboratorio. Su objetivo es asegurar que el principio activo se disuelva al menos en la cantidad mínima permitida, según las especificaciones establecidas en la monografía individual de cada medicamento, según lo descrito en la farmacopea oficial (Pérez, 2014).

El ensayo permite realizar una apreciación de los niveles de absorción oral que se obtendrán en estudios *in vivo*, ya que la disolución del principio activo suele ser un factor importante en la absorción (Lozano et al., 2012). Es así como se ha comprobado que un mismo principio activo, empleado en diferentes formulaciones de comprimidos y que cumpla con todos los estándares de disolución establecidos, no siempre presenta la misma efectividad terapéutica (Vila, 2001).

En el caso de no existir ningún procedimiento de parte de la USP disponible, se puede usar el método de la autoridad reguladora; al no existir ninguno de los dos métodos anteriormente mencionados, se presenta un informe del desarrollo del método de disolución puede presentarse con la validación adecuada de todos los métodos utilizados (FDA, 2000).

➤ Perfil de disolución

El perfil de disolución se describe como el método *in vitro* reconocido o aceptado para evaluar la intercambiabilidad entre un medicamento de marca y su equivalente genérico

(Vásquez, 2014). La importancia de implementar este método radica en que un fármaco puede cambiar con frecuencia durante el almacenamiento, pudiendo comprometer su biodisponibilidad (Lozano et al., 2012). Para el perfil de disolución se tomará en cuenta los parámetros descritos en la monografía de tabletas de paracetamol de la USP (Peng et al., 2006).

Al presentarse cambios menores, la evaluación de la disolución en un solo punto puede ser apropiada para asegurar que no exista alteraciones en la calidad y en las características del producto. Sin embargo, para cambios más significativos, se recomienda comparar los perfiles de disolución bajo las mismas condiciones, tanto antes como después del cambio (Escobar, 2019).

CAPÍTULO II

2 METODOLOGÍA

2.1 Lugar de la investigación

La investigación se llevó a cabo en los laboratorios de la Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, de la Universidad Técnica de Machala. Las tabletas con las que se trabajó se las obtuvo de una farmacia en el casco central de la Ciudad de Machala de la provincia de El Oro.

2.2 Tipo y diseño de Investigación

El diseño de la investigación es no experimental, ya que no se manipulo ni controlo ninguna de las variables independientes. En su lugar, se analizaron los valores que se obtuvieron de cada ensayo para comparar resultados evaluando la calidad de las tabletas y la bioequivalencia que estas presentan. Así mismo se aplicó un estudio transversal, según Calderón y Alzamora (Calderon & Alzamora, 2018): "Son aquellos que implican la recolección de datos en un solo corte en el tiempo"(p.73).

Se trata de un estudio de tipo comparativo, descriptivo, exploratorio y correlacional.

- Comparativo porque se busca determinar si existe relación o diferencia entre el medicamento genérico y el comercial.
- Descriptivo porque se expone cada procedimiento de los parámetros de control de calidad y bioequivalencia efectuados durante el estudio.
- Correlacional por que mide el grado de relación entre los parámetros organolépticos y fisicoquímicos en relación con los laboratorios fabricantes.

Se considera exploratoria pues se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos cómo: Elsevier, Scielo, PubMed; además de motores de búsqueda como Google académico, la USP. La búsqueda se centró en la recopilación de información de bioequivalencia y control de calidad de parámetros organolépticos y fisicoquímicos, para obtener datos de referencia para las pruebas que se aplicaron.

2.3 Enfoque de la investigación

El enfoque de la investigación del presente trabajo es de tipo mixto ya que se combina métodos cuantitativos y cualitativos, lo que garantiza mayor información y comprensión desde diferentes perspectivas.

- Métodos Cuantitativos: Se emplea para recopilar y analizar datos numéricos sobre los parámetros físicos y químicos cuantificables de las tabletas. Esto podría implicar la medición de estas características en un número significativo de tabletas y el uso de técnicas estadísticas para analizar los resultados.

- Métodos Cualitativos: Los métodos cualitativos se usan para obtener percepciones de las tabletas al evaluar parámetros organolépticos como color, olor, aspecto y textura. Donde se expresará sus experiencias con las tabletas, sus preferencias, o cualquier otro comentario que no pueden ser fácilmente cuantificado (Sánchez, 2019).

2.4 Población:

En este trabajo de investigación se tomó como muestra tabletas de paracetamol en presentaciones genéricas y comerciales, se adquirieron los medicamentos en una farmacia elegida al azar en el casco urbano de la ciudad de Machala.

2.5 Hipótesis

Ha: La calidad biofarmacéutica de tabletas genéricas de paracetamol de 500 mg no es similar a la de las tabletas de marca.

Ho: La calidad biofarmacéutica de tabletas genéricas de paracetamol de 500 mg es similar a la de las tabletas de marca.

2.6 Variables

2.6.1 V. dependientes:

- Parámetros organolépticos
- Parámetros fisicoquímicos

2.6.2 V. independientes:

- Tableta genérica de paracetamol de 500 mg.
- Tableta comercial de paracetamol de 500 mg.

2.7 Muestreo:

2.7.1 Muestreo probabilístico

Las tabletas que se escogieron para el estudio pasaron por una selección con muestreo probabilístico.

2.7.2 Aleatorio simple

Se escogió una farmacia en el que se seleccionó un lote de cada medicamento en presentación genérica y comercial aleatoriamente para realizar los respectivos ensayos.

2.8 Técnicas de recolección de datos:

2.8.1 Parámetros organolépticos

- Apariencia
- Color
- Olor
- Textura

2.8.2 *Parámetros físicos*

- Friabilidad
- Desintegración
- Dureza
- Peso Medio
- Disolución

2.8.3 *Parámetros químicos*

- Valoración

2.9 Instrumentos de recopilación

2.9.1 *Procedimientos*

En este trabajo de investigación se seleccionó aleatoriamente una farmacia en el casco urbano de la ciudad de Machala. El medicamento de estudio es el paracetamol en presentación genérica y comercial. Se trabajo con 4 presentaciones genéricas de diferentes laboratorios fabricantes y 1 comercial con mayor influencia de venta el cual será nuestro innovador. De tal forma, las presentaciones genéricas se codificaron con las letras mayúsculas A, B, C, D. Por el contrario, la presentación comercial se codifico con la letra mayúscula X.

Para el análisis de datos se usó el programa estadístico JAMOVI, donde se llevaron a cabo diversas técnicas y procedimientos para comprender y extraer información relevante de los datos recopilados. Además del análisis descriptivo que da una visión de las características de las variables estudiadas, se hicieron otros análisis estadísticos para explorar relaciones, identificar patrones y obtener conclusiones significativas. Se uso análisis inferencial que utiliza pruebas de hipótesis estadísticas para inferir conclusiones sobre la población a partir de la muestra recopilada. Esto puede incluir pruebas de *t-student*, análisis de varianza (ANOVA), pruebas de correlación, entre otras.

2.10 Fase de laboratorio

2.10.1 *Parámetros organolépticos*

Se tomo 10 tabletas de cada muestra y observaron sus características organolépticas (aspecto, color, olor, textura) de manera cuidadosa utilizando los órganos de los sentidos. Este ensayo se realizó con cada laboratorio fabricante.

2.10.2 *Altura y diámetro de la tableta*

Se selecciono 10 tabletas de cada muestra para posteriormente calcular altura y diámetro usando un tornillo micrométrico o también conocido como vernier. Posteriormente se obtuvo la media de todos los valores obtenidos mediante ecuaciones matemáticas.

2.10.3 *Peso Medio*

Se tomo una muestra aleatoria de 20 tabletas por cada muestra para ser pesadas en una balanza analítica de marca OHAUS individualmente y registrar su peso. El cálculo se llevó a cabo a través de una sumatoria de los pesos de cada tableta y dividido para el número de muestras utilizadas.

$$\text{Peso medio} = \frac{\Sigma(\text{peso de las tabletas})}{\# \text{ de tabletas}} \quad (1)$$

2.10.4 *Dureza*

Para determinar dureza se tomaron al azar 10 tabletas por cada muestra, donde se utilizó un durómetro de marca ERWEKA modelo TBH 28 serie 57416, calibrado a una velocidad constante. Y posteriormente se registró el valor de cada tableta. También se calculó la media de los valores obtenidos con ecuaciones matemáticas.

2.10.5 *Friabilidad*

Este procedimiento se realizó en el friabilómetro de roche marca Erweka modelo DT con número de serie 658, el cual utiliza un tambor, con un diámetro interior entre 283- 291 mm y una profundidad entre 36 y 40 mm, de color transparente. El ensayo se hizo con 20 tabletas previamente pesadas y luego se colocaron en el tambor giratorio. Transcurrido el tiempo de ensayo de 4 minutos, se vuelve a pesar los comprimidos y se calcula la pérdida de masa conjunta expresada en porcentaje con respecto al peso total inicial (Marzouk et al., 2021).

$$\text{Friabilidad (\%)} = \frac{P1-Pf}{P1} * 100 \quad (2)$$

P1: Peso inicial de la tableta libre de polvo.

Pf: Peso final de comprimidos después de razonamiento.

2.10.6 *Disgregación*

El ensayo se realizó utilizando un equipo de disgregación marca Erweka modelo ZT-2, con agua destilada a una temperatura de $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ que fue ajustada previamente con la ayuda de una cocineta eléctrica y un termómetro, como método in vitro. Se tomaron 6 tabletas por muestra, colocadas en cada tubo del equipo de manera correcta. Luego se comprobó que todas las unidades se disgreguen registrando el tiempo que tarda la tableta en desintegrarse para registrar los datos obtenidos (Lozano et al., 2012).

2.10.7 *Velocidad de disolución*

Para determinar la velocidad de disolución se preparó el medio de acuerdo describe la monografía (USP, 2023). Luego se analizó el tiempo de disolución en comprimidos de paracetamol 500 mg genéricos y comerciales.

- Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH $5,8 \pm 0,05$.

Preparación del medio: Para la preparación de fosfato de potasio, monobásico, 0,2 molar se disuelve 27,22 g de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) en agua y se afora con agua hasta 1000 mL (USP 30, 2007).

Para la elaboración de la Solución Amortiguadora de Fosfato, se trasvasan 50 mL de la solución de fosfato monobásico de potasio 0,2 M a un matraz volumétrico de 200 mL, se adicionan 3,6 mL de NaOH 0,2 M y se completa el volumen con agua.

Procedimiento: Se examinaron seis tabletas de paracetamol de cada variante utilizando el dispositivo II (paleta) del equipo. En el recipiente del equipo se colocaron 900 mL de solución amortiguadora de fosfato con un pH de $5,8 \pm 0,05$; luego se ajustó la temperatura a $37 \pm 0,5$ °C. Se añadió un comprimido de paracetamol de 500 mg y se ajustó la velocidad de agitación del equipo a 50 rpm. Después de 30 minutos, se tomó una muestra de 1 mL de la disolución, filtrada mediante filtros de jeringas de Naylon de $0,45 \mu\text{m}$, y se transfirió a un balón volumétrico de 50 mL, al que se le añadió agua destilada hasta alcanzar una concentración de 10 ppm. Finalmente, se determinó la concentración utilizando espectrofotometría UV-Visible (243 nm). Se considera que es aceptable que menos del 80 ± 5 % de la cantidad indicada en el envase se disuelva en un lapso de 30 minutos.

2.10.8 Perfil de disolución

Las condiciones experimentales y de cuantificación coincidieron con las especificadas en el ensayo previo (velocidad de disolución). Aunque esta prueba no está oficialmente descrita en la farmacopea americana, la FDA la recomienda como un ensayo que proporciona información sobre el rendimiento de los comprimidos. Se llevó a cabo mediante muestreo secuencial de cada vaso a intervalos de 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 45 minutos para el paracetamol. En cada punto del ensayo se calculó el porcentaje de fármaco liberado (%).

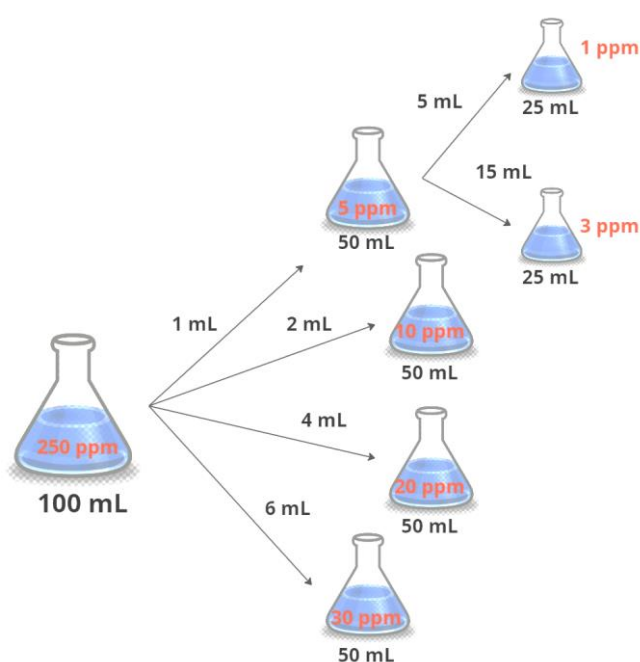
2.10.9 Curva de calibración

- Método: Espectrofotométrico UV -Visible con celdas de cuarzo emparejadas (1cm).
- Absorbancia de lectura: 243λ máx.
- Productos químicos: Estándar de paracetamol, metanol, agua destilada.
- Preparación de la solución madre: En este proceso, se pesaron 25 mg de paracetamol en la balanza analítica, se verificó que la balanza estuviera limpia y nivelada. Posteriormente, se transfirió el paracetamol a un balón de aforo de 100 mL y se le agregaron 5 mL de metanol. Se homogenizó la solución hasta que el

paracetamol se disolviera completamente. Finalmente, se aforó la solución con agua destilada.

- Diluciones: Las diluciones se realizaron de manera muestra la **Figura 1**. Para determinar la Abs y realizar la respectiva curva de calibración. Que nos permitirá obtener la ecuación de linealidad y regresión. Este proceso se realizó por triplicado. Por último, se analizará el coeficiente de correlación que debe ser cercano a 1.

Figura 1 Diluciones para curva de calibración.



2.10.10 Valoración

Se realizó una evaluación experimental de las cinco marcas de laboratorio distintas a una concentración de 10 ppm. Diez tabletas de cada formulación se molieron con la ayuda de un mortero y se pesó cada una para obtener una cantidad equivalente a 25 mg de paracetamol. Luego, se agregaron 5 mL de metanol para asegurar la completa disolución del principio activo. Posteriormente, la solución se diluyó con agua destilada y se filtró utilizando papel de filtro cuantitativo número 2 para eliminar los excipientes insolubles. Se tomó una porción de 1 ml de cada muestra en balones de 50 ml para alcanzar una concentración teórica equivalente al porcentaje estimado. Los balones se llenaron hasta el tope con agua destilada. Por último, se midió la absorbancia en el espectrofotómetro UV y se determinaron los miligramos de acetaminofén presentes, así como el porcentaje de la cantidad indicada en cada caso.

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Parámetros organolépticos de tabletas de paracetamol de 500 mg

La evaluación de parámetros organolépticos permitió analizar de manera macroscópica las 5 formulaciones de paracetamol 500 mg, usando los órganos de los sentidos. Físicamente las tabletas se encontraron libres de partículas extrañas aun así se logró visualizar que 2 tabletas presentaron pequeñas grietas, moteadas y estrías en el caso de la formulación C.- Lo que puede deberse a una combinación de factores que incluyen la manipulación, las condiciones ambientales, el proceso de fabricación y la calidad del blíster.

En la ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., se indican todos los resultados obtenidos en los parámetros organolépticos evaluados. Todas las tabletas de paracetamol presentan características iguales en su forma, color y apariencia; excepto la formulación A que presenta forma de cápsula, por eso no se evaluó el diámetro, por el contrario, se analizó el largo obteniéndose un resultado de 1,70 cm.

El espesor, diámetro y ancho de las tabletas presentan resultados similares demostrando su relación en las características organolépticas de todas las formulaciones evaluadas al ser de la misma forma farmacéutica. Así mismo se describe que todos los parámetros organolépticos cumplen con las especificaciones de la USP 39.

El estudio llevado a cabo por Quiroz (2019) donde se analizaron parámetros organolépticos de seis formulaciones (tres industrias farmacéuticas multinacionales y tres ecuatorianas) de paracetamol de 500 mg, reveló que todas exhibían un color uniforme, carecían de olor perceptible y presentaban una apariencia completamente satisfactoria. No se observaron puntos negros, desprendimiento de polvo ni resquebrajamientos que pudiesen comprometer la calidad del medicamento, lo que sugiere que los comprimidos fueron envasados adecuadamente.

Pérez et al. (2017), menciona que la calidad de los medicamentos se puede ver afectada por factores como la temperatura alterando sus características físicas y estabilidad del fármaco, lo que provoca un aumento o disminución de la actividad terapéutica.

Tabla 2 Parámetros organolépticos de las tabletas de paracetamol de 500 mg

Parámetros	Referencia	Medicamentos Genéricos			
	X	A	B	C	D
Forma	Redonda plana	En forma de capsula	Redonda plana	Redonda plana	Redonda plana
Diámetro (cm)	1,15	-	1,30	1,30	1,28
Espesor (cm)	0,58	0,56	0,59	0,55	0,63
Largo (cm)	-	1,70	-	-	-
Ancho (cm)	0,49	0,55	0,40	0,38	0,41
Apariencia	Lisa con ranura	Lisa con ranura	Lisa con ranura	Lisa con ranura	Lisa con ranura
Color	Blanco homogéneo	Blanco homogéneo	Blanco homogéneo	Blanco homogéneo	Blanco homogéneo

3.2 Peso promedio de formulaciones de paracetamol

Como se puede observar en la **Tabla 3**, todas las tabletas analizadas están dentro de los parámetros especificados. En ninguna de las 5 formulaciones se presentó un peso fuera del máximo y mínimo determinado, como se observa en el **Anexo 1**, el rango mínimo y máximo se obtuvo de la desviación de 5% del promedio como establece la USP 39 para tabletas superiores de 324 mg. Bonilla, menciona en su trabajo, en donde evaluaron tres lotes de tabletas fabricadas con almidón de maíz sin modificar, que el análisis de ANOVA para peso promedio con una P-Valor menor de 0,05 significa que existe diferencia en cuanto al peso promedio de las formulaciones analizadas. Así mismo se puede evidenciar la p de nuestro trabajo como muestra en la **Tabla 4** lo que de igual manera significa que existe diferencia significativa en los resultados de peso promedio de las 5 formulaciones.

Tabla 3 Máximos y mínimos del peso medio de las 5 formulaciones de trabajo.

Parámetros	Referencia	Medicamentos Genéricos			
	X	A	B	C	D
Peso promedio (mg)	580	560	590	550	627
DS	12	3	8	7	5
Índice de 5% de la media	29	28	29	27	31
Resultado	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

El resultado presentado corresponde a una prueba estadística denominada *Kruskal-Wallis*, que se utiliza para determinar si hay diferencias significativas entre las medianas de tres o más grupos independientes. Dado que el valor de P es menor que el nivel de

significancia típico de 0.05, se puede concluir que hay diferencias significativas en los pesos medios entre las cinco formulaciones evaluadas. En otras palabras, al menos uno de los grupos tiene un peso medio significativamente diferente de los otros grupos.

Tabla 4 *Kruskal-Wallis* de peso promedio

Kruskal-Wallis			
	χ^2	gl	P
Peso medio (mg)	88.0	4	< .001

3.3 Análisis de dureza de 5 formulaciones.

Un porcentaje de dureza ideal está en el rango de 68,64-137,29 Newton (7-14 Kgf) como lo menciona Quiroz (2019). Por lo tanto, los resultados obtenidos están fuera del rango. A excepción fe la formulación B. Así mismo el análisis la prueba de *T-student* se observó que existe diferencia significativa con respecto a la dureza de las 5 formulaciones como lo muestra la **Tabla 5**, ya que con el programa estadístico se obtuvo una P-Valor menor de 0,05. Lo que corrobora la diferencia que existe entre los resultados de dureza de las 5 formulaciones.

Los resultados que se encuentran fuera del rango permitido pueden estar estrechamente relacionados con otros aspectos de calidad del producto. Por ejemplo, la uniformidad de peso de las tabletas puede verse afectada por variaciones significativas en la dureza, ya que tabletas más densas tienden a tener un peso mayor. Asimismo, la disolución y la desintegración de las tabletas pueden ser influenciadas por su dureza, ya que tabletas demasiado duras pueden disolverse más lentamente y desintegrarse de manera inadecuada en el tracto gastrointestinal. Además, la apariencia física de las tabletas, incluyendo la presencia de grietas o defectos visuales, puede ser impactada por una dureza inadecuada.

El parámetro de dureza de paracetamol es variable. Como ejemplo Quiroz (2019) evaluó la calidad de 6 formulaciones de paracetamol en donde el lote 3 de su estudio presento mayor dureza y el 2 menor dureza. Aun así, estuvieron los resultados dentro del rango establecido.

Tabla 5 Cuadro de resultados de ensayo de dureza (Newton).

Parámetros	Referencia	Medicamentos Genéricos			
	X	A	B	C	D
Dureza (Newton)	154,4	164	70,8	138,7	255,7
DS	14,25	9,09	6,43	9,88	15,08
Resultado	No cumple	No cumple	Cumple	No cumple	No cumple

DS: Desviación estándar

La **Tabla 6** presenta los resultados de una prueba *t de Student* en una muestra para evaluar la dureza en *Newtons*. El estadístico *t* calculado es de 18.2, con 49 grados de libertad, y el valor *p* asociado es menor que 0.001. Esto indica una diferencia significativa en los resultados de dureza de las formulaciones.

Tabla 6 P-Valor de dureza con *T-student*

Prueba T en Una Muestra

		Estadístico	gl	p
Dureza (Newton)	T de Student	18.2	49.0	< .001

Nota. $H_a \mu \neq 0$

3.4 Estudio de friabilidad de 5 formulaciones de paracetamol de 500 mg.

Los resultados de la evaluación de la friabilidad se observan en la **Tabla 7** en donde los índices de friabilidad en los laboratorios X, A, B, C y D se sitúan por debajo del umbral de aceptación establecido por la USP, que es inferior al 1%. Por lo tanto, todos los productos sometidos al análisis cumplen con los estándares de friabilidad exigidos y son considerados apropiados para su distribución y uso.

El laboratorio X exhibe una tasa de friabilidad del 0,05%, mientras que los laboratorios A, C y D registran valores aún más bajos, con un índice de 0,01%. Aunque el laboratorio B presenta una cifra algo más elevada, con un 0,64%, sigue dentro del rango aceptable definido por la USP.

La relación entre el resultado de friabilidad de la formulación B y su dureza se evidencia por el hecho de que esta última muestra un valor bajo en comparación con las demás formulaciones. Una tableta con una dureza insuficiente puede desintegrarse con facilidad durante la prueba de friabilidad.

En el estudio realizado por Guachún et al. (2023), se observó una variación significativa en los valores de friabilidad, a pesar de que las seis formulaciones de paracetamol de 500 mg mostraron valores idénticos en términos de dureza. Este hallazgo se respalda y se confirma con los resultados del parámetro de desintegración, donde tampoco se observaron muchas diferencias entre los resultados de las formulaciones. Por otra parte, Milanovic et al. (2020) en su estudio observó que al incrementar la presión de compresión de 104 MPa a 173 MPa mejoró la friabilidad de los comprimidos elaborados a partir de gránulos de HMC. Este hallazgo sugiere una relación directa entre la presión de compresión durante la fabricación de tabletas y el nivel de friabilidad.

Tabla 7 Valores de friabilidad de 5 formulaciones de paracetamol de 500 mg.

Parámetros	Referencia	Medicamentos Genéricos			
	X	A	B	C	D
Friabilidad (%)	0,05	0,01	0,64	0,35	0,01
Resultado	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

La **Tabla 8** muestra los resultados de una prueba *T* en una muestra para evaluar la friabilidad, utilizando el estadístico *T* de Student. El valor obtenido del estadístico es 1.70, con 4 grados de libertad y un valor p de 0.164. Con un valor p de 0.164, no se encuentra suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula, lo que sugiere que la diferencia en la friabilidad no es estadísticamente significativa.

Tabla 8 Prueba T-Student en parámetro de friabilidad.

Prueba T en Una Muestra				
		Estadístico	gl	p
Friabilidad (%)	T de Student	1.70	4.00	0.164

Nota. $H_a \mu \neq 0$

3.5 Tiempo de desintegración de tabletas de 500 mg.

Los resultados del análisis de desintegración de tabletas de paracetamol indican que todas las muestras evaluadas cumplen con el estándar establecido por la USP, que generalmente especifica que el tiempo de desintegración no debe exceder los 30 minutos en condiciones de prueba específicas.

Los tiempos de desintegración registrados para las tabletas de paracetamol en los laboratorios X, A, B, C y D son 7,52 minutos, 2,29 minutos, 4,12 minutos, 5,52 minutos y 6,42 minutos respectivamente. Estos valores están muy por debajo del límite de 30 minutos fijado por la USP.

Los resultados elevados de X y D podrían estar asociados con el alto porcentaje de dureza que presentan, lo que probablemente contribuye a un tiempo de desintegración más prolongado. Esta relación sugiere que la dureza de las tabletas puede influir significativamente en su capacidad para desintegrarse dentro del tracto gastrointestinal. Cuando las tabletas son más duras, es probable que requieran más tiempo para desintegrarse completamente, lo que puede afectar la liberación y absorción de los ingredientes activos en el cuerpo.

La desintegración rápida de las tabletas es crucial para garantizar la liberación oportuna del principio activo y, por lo tanto, su eficacia terapéutica.

En términos de calidad y conformidad con las regulaciones farmacéuticas, los resultados son muy alentadores. La rápida desintegración de las tabletas de paracetamol sugiere un proceso de fabricación efectivo y la selección adecuada de excipientes. Esto es crucial para garantizar la consistencia en la calidad del producto y la satisfacción del paciente.

En el estudio llevado a cabo por Guachún et al. (2023) , se encontró una consistencia notable en los resultados de desintegración entre las siete formulaciones evaluadas. Además, se observó que la dureza y la friabilidad de estas formulaciones también mostraron similitudes. Este hallazgo respalda la existencia de una estrecha relación entre la desintegración, la dureza y la friabilidad de las tabletas. Esta coherencia en los resultados sugiere que los tres parámetros están interconectados y pueden influirse mutuamente durante el proceso de formulación y fabricación de las tabletas.

Por otra parte, en el estudio de Fredholt et al. (Fredholt et al., 2022). donde se examinó el tiempo de desintegración del paracetamol mediante un método *in vivo*, se observaron resultados notables. Esto destaca la existencia de variaciones entre los métodos *in vivo* e *in vitro* para evaluar el tiempo de desintegración del medicamento.

Tabla 9 Resultados de ensayo de desintegración de formulaciones de paracetamol 500 mg.

Parámetros	Referencia	Medicamentos Genéricos			
	X	A	B	C	D
Desintegración (min)	7,52	2,29	4,12	5,52	6,42
Resultado	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

La Tabla 10 exhibe los resultados de una prueba T en una muestra que evalúa el tiempo de desintegración, empleando el estadístico *T de Student*. El valor calculado para el estadístico es 5.68, con 4 grados de libertad y un valor p de 0.005. Con un valor p de 0.005, se rechaza la hipótesis nula, señalando que existe una diferencia significativa en el tiempo de desintegración.

Tabla 10 Prueba de *T-Student* en parámetro de desintegración.

Prueba T en Una Muestra				
		Estadístico	gl	p
Desintegración (min)	T de Student	5.68	4.00	0.005

Nota. $H_a \mu \neq 0$

3.6 Curva de calibración

La Figura 2 exhibe la curva de calibración del paracetamol, donde se destaca un coeficiente de determinación (R^2) de 0,9982, indicando un ajuste excepcional de los datos a la línea de regresión. Esto señala una relación lineal entre la concentración del analito y la respuesta instrumental, lo que sugiere la idoneidad de la técnica analítica empleada para la cuantificación del paracetamol en la muestra. En consecuencia, se infiere que la respuesta instrumental es directamente proporcional a la cantidad de paracetamol presente en la muestra dentro del rango de concentraciones evaluado.

La construcción exitosa de la curva de calibración del paracetamol es fundamental para la cuantificación precisa de este analito en muestras desconocidas. La linealidad de la curva sugiere que la técnica analítica es sensible y precisa en el rango de concentraciones analizadas.

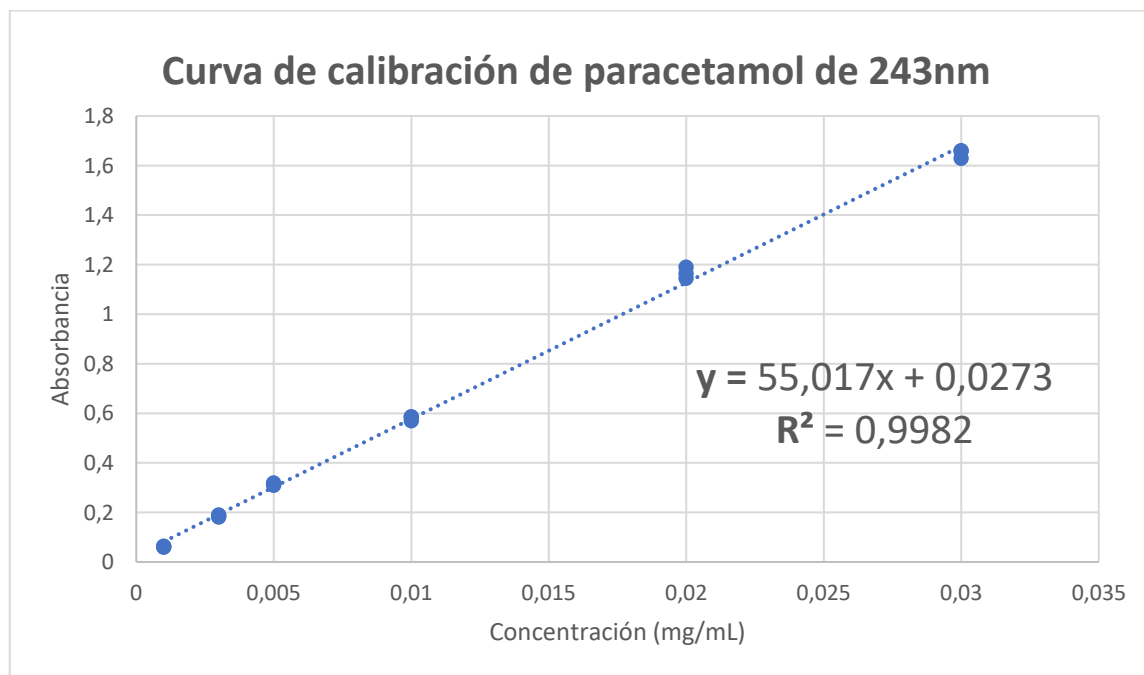
Además, la inclinación de la curva de calibración suministra datos acerca de la sensibilidad del método analítico. Una inclinación elevada denota una mayor sensibilidad, lo que implica que incluso pequeñas fluctuaciones en la concentración del analito pueden ser detectadas con facilidad. En contraste, una inclinación reducida puede sugerir una menor sensibilidad, requiriendo concentraciones más altas para una detección precisa. (Pérez y Rojas, 2016).

En el estudio de Romero y Benalcázar, (2021) usando método de voltamperometría, realizó cuantificación de paracetamol con medio de disolución una solución buffer de acetato 0,1 mol L^{-1} (pH 5,5). En su gráfica se observó que las corrientes eléctricas

aumentaron proporcionalmente al incrementarse la concentración del analito en el medio electrolítico, lo que indica una fuerte relación lineal entre la concentración del analito y la intensidad de la corriente. En cambio, en el estudio de Pérez & Rojas (2016), la curva de calibración con medio HCl 0,1 molar en donde se obtuvo un coeficiente de correlación (R^2) igual a 1 en las gráficas, lo que significa que hay linealidad en el método. Por lo que se concluye que existe varios métodos para cuantificar paracetamol con equipo espectrofotométrico.

En el estudio realizado por Abebe et al. (2020) se construyó una curva de calibración para el paracetamol utilizando un espectrofotómetro UV-visible a una longitud de onda de 243 nm, similar al enfoque adoptado en nuestra investigación. Sin embargo, se emplearon concentraciones diferentes que abarcaron un rango de 1 a 10 g/L. A partir de estos datos, se derivó una ecuación de regresión de la forma $Y = 0.0802X + 0.0158$, y se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.9971, lo que sugiere una correlación positiva entre la absorbancia y la concentración de la muestra de referencia. Esto respalda la eficacia del método analítico utilizado en el estudio de Pedro.

Figura 2 Curva de calibración del estándar de paracetamol.



3.7 Valoración de 5 formulaciones de paracetamol de 500 mg.

En cuanto a los resultados de la valoración **Tabla 11** muestra que los porcentajes promedio de disolución para todos los laboratorios (X, A, B, C y D) están dentro del rango establecido por la USP, que es del 90% al 110%. Esto significa que, en general,

los productos evaluados cumplen con los estándares de disolución establecidos por la USP.

Para el laboratorio X, el porcentaje promedio de disolución es del 106,09%, lo que indica que el producto tiene una tasa de disolución satisfactoria y cumple con los requisitos de la USP.

Los laboratorios A, B, C y D también muestran porcentajes promedio de disolución dentro del rango especificado por la USP. Los valores promedio para A, B, C y D son del 102,82%, 103,07%, 103,43% y 102,76% respectivamente.

Es importante tener en cuenta que, aunque los promedios están dentro del rango aceptable, algunas repeticiones individuales pueden estar ligeramente por encima o por debajo del límite del 90% al 110%. Sin embargo, la variabilidad dentro de los datos parece estar dentro de un rango aceptable. Por lo tanto, se concluye que los resultados de la valoración, todos los productos cumplen con los estándares de disolución establecidos por la USP y pueden considerarse aceptables para su comercialización y uso.

En el estudio de Abebe et al. (2020) que examinó productos de paracetamol, los resultados obtenidos se situaron dentro del rango del 90% al 110%, conforme lo estipulado por la USP. Esto indica que las marcas cumplen con los estándares de seguridad y satisfacen el límite de control de calidad establecido. De manera similar a nuestra investigación, estos hallazgos sugieren que el paracetamol contenido en las tabletas presenta una concentración adecuada de principio activo.

Tabla 11 Resultados de valoración de formulaciones de paracetamol de 500 mg.

Parámetros	Referencia	Medicamentos Genéricos			
	X	A	B	C	D
Repeticiones N	105,37	103,73	104,64	102,82	102,64
	108,46	102,64	102,64	102,82	102,28
	104,46	102,10	101,91	104,64	103,37
Promedio (%)	106,09	102,82	103,06	103,42	102,76
DS	2,097	0,830	1,413	1,051	0,555
Resultado	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

EL análisis estadístico de *Kruskal-Wallis* con respecto al promedio porcentaje de valoración indica una P-valor mayor de 0,05 como lo indica la **Tabla 12**, lo que se significa que en el parámetro de valoración no existe diferencia significativa en los datos.

Tabla 12 Análisis de *Kruskal-Wallis* con datos de valoración.

Kruskal-Wallis			
	χ^2	gl	p
Concentración (%)	6.68	4	0.154

3.8 Ensayo de disolución y perfil de disolución de paracetamol de 500 mg.

La **Figura 3** demuestra el perfil de disolución de las 5 formulaciones, en donde el comportamiento de disolución muestra variaciones en la velocidad y la extensión de la disolución de los fármacos evaluados. Los perfiles A, B y D exhiben una disolución más rápida en comparación con el perfil X, evidenciando un potencial para una liberación más rápida del fármaco en el medio. Por otro lado, el perfil C muestra una disolución mucho más lenta que el de referencia X y también que las otras formulaciones. La estabilización de la disolución en los perfiles X, A, B y D sugiere una posible eficiencia en la liberación del fármaco una vez alcanzado cierto punto, mientras que el perfil C continúa disolviéndose de manera constante. Aun así, confirman que el parámetro de disolución de las 5 formulaciones examinadas cumple con los estándares, dado que todas ellas se disuelven en más del 80% dentro de los 30 minutos, tal como lo prescribe la USP 41. Este cumplimiento riguroso subraya la eficacia y la consistencia de las formulaciones en cuanto a su capacidad de disolución, lo que fortalece la confianza en la calidad y la efectividad de los productos evaluados.

Operto et al. (2008), menciona que estudios han intentado correlacionar los perfiles de disolución de tabletas de paracetamol con datos *in vivo*, con diferencia en grado de éxito. Por tal motivo, se recomienda realizar más estudios y ser más exhaustivo en el control de calidad biofarmacéutica de este medicamento, lo que garantizara un eficaz efecto terapéutico en la población.

Según Operto et al. (2008), el perfil de disolución de un ingrediente farmacéutico se refiere a la representación gráfica que muestra cómo se disuelve dicho ingrediente con el paso del tiempo. Esencialmente, es la curva que describe la cantidad acumulada del principio activo disuelto a lo largo del tiempo.

Los resultados de tiempo de disolución en el estudio de Operto et al. (2008), se puede evidenciar que las 10 marcas de paracetamol estudiadas cumplieron con el parámetro que establece la USP 41. En el Anexo 4 Porcentajes de disolución de 5 formulaciones de paracetamol con tiempos de 0 - 45 minutos **Anexo 4** se evidencia que las 5 formulaciones de nuestro estudio cumplen con el parámetro establecido.

Los análisis de Bioequivalencia confirman que hay una equivalencia en la calidad biofarmacéutica entre el medicamento genérico y el medicamento de marca, lo que

facilita la conexión entre los estudios preclínicos y los ensayos clínicos relacionados con el medicamento original. (Saravia y Daza, 2020).

Con base en los datos del **Anexo 4**, se procedió a comparar el perfil de disolución entre las formulaciones A, B, D y C con respecto a la formulación X. Se observó que la formulación X mostró una tasa de disolución superior al 85% a los 15 minutos, mientras que la formulación C no cumplió con este parámetro. Por consiguiente, se determinaron los factores F1 de similitud y F2 de diferencia para la formulación C, con resultados de 30.23% y 31.20%, respectivamente, como se detalla en la **Tabla 13**. En consecuencia, se concluye que la formulación C no es bioequivalente con nuestra marca de referencia X.

En el estudio de Grande et al. (2019), donde realizaron perfil de disolución de amoxicilina se evidenciaron diferencias que puede deberse a los distintos métodos de manufactura y formulación. Así mismo, Reis et al. (Reis et al., 2023), describe en su estudio con rivaroxabán que los medicamentos equivalentes podrían producir el mismo efecto farmacológico, por lo que son terapéuticamente equivalentes y pueden intercambiarse sin problemas.

Figura 3 Perfil de disolución de formulaciones de paracetamol de 500 mg en búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 5,8.

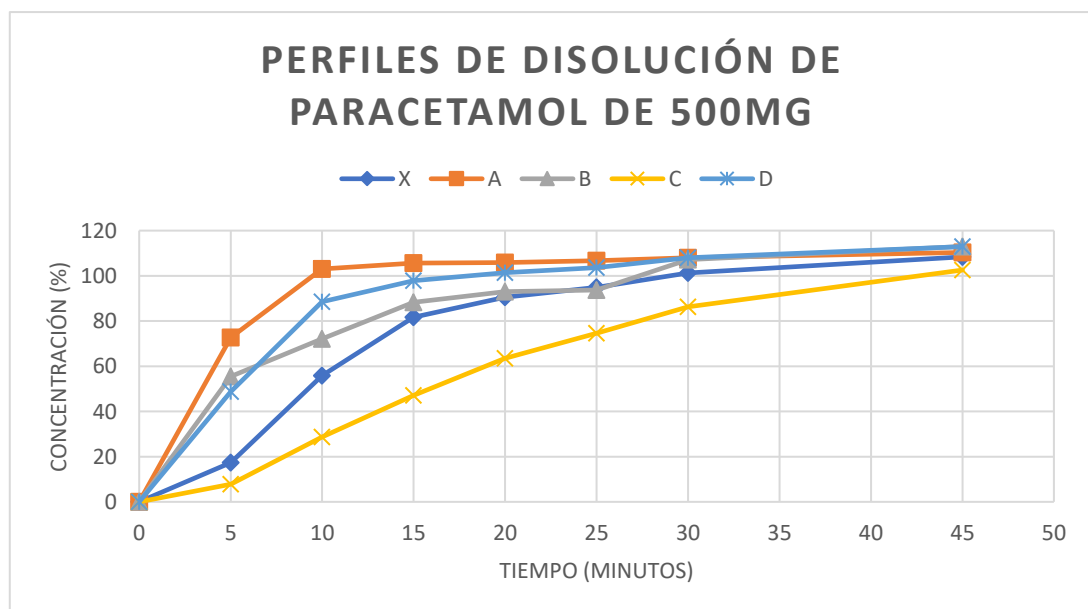


Tabla 13 Resultados de F1 y F2 de formulaciones de paracetamol de 500mg

Parámetros	Medicamentos genéricos			
	A	B	C	D
F1	-	-	30,23	-
F2	-	-	31,20	-

CAPITULO IV

4. CONCLUSIONES

- Los parámetros organolépticos y fisicoquímicos examinados de las 5 formulaciones de paracetamol genérico y comercial de 500 mg cumplieron con los estándares requeridos para las tabletas de paracetamol.
- De la evaluación del comportamiento de disolución de las tabletas de paracetamol de 500 mg se comprobó que todas las formulaciones se disuelven más del 80% a los 30 minutos como lo establece la USP 41.
- Del análisis de perfil de disolución de las tabletas de paracetamol genéricas en comparación con el comercial, demostró que la formulación A presenta una disolución más rápida que las demás formulaciones.
- El estudio in vitro de bioequivalencia de las formulaciones de paracetamol, indico que la formulación C no es bioequivalente al medicamento de referencia.

5. RECOMENDACIONES

- Ampliar los estudios de bioequivalencia del medicamento C con diferentes lotes.
- Promover los estudios de bioequivalencia de otros medicamentos analgésico que se encuentren dentro del cuadro nacional básico de medicamentos del Ecuador.
- Realizar estudios de bioequivalencia de tabletas de paracetamol de todos los medicamentos multifuentes a tres pH diferentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Abebe, K., Beressa, T. B., & Yimer, B. T. (2020). In-vitro evaluations of quality control parameters of paracetamol tablets marketed in Gondar City, Northwest Ethiopia. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 12, 273–279. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S282420>
- Aranda, M., & Rosasco, M. A. (2019). La farmacia de los medicamentos genéricos. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas(Colombia)*, 48(2), 357–371. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v48n2.82714>
- Bernal, V., Giraldo, L., & Moreno, J. (2018). *Adsorción de acetaminofén sobre carbones activados a diferente pH. Entalpía y entropía del proceso.* <https://www.redalyc.org/articulo.oa?>
- Burgos, K., Asmat, A., & Espejo, R. (2019). Efectividad Analgésica de Paracetamol Post-Cirugía Mucogingival: Ensayo Clínico Aleatorizado Paralelo. In *Int. J. Odontostomat* (Vol. 13, Issue 2).
- Calderon, J., & Alzamora, L. (2018). Diseños de investigación para tesis de posgrado. *Revista Peruana de Psicología y Trabajo Social*, 7, 71–76.
- Domínguez, A. R., Medina, R. L., & Hurtado, M. P. (2000). Bioequivalence Study of Paracetamol Tablets: In Vitro-In Vivo Correlation. In *Drug Development and Industrial Pharmacy* (Vol. 26, Issue 8). www.dekker.com
- Escobar, N. (2019). *Perfil de Disolución in vitro de Tabletas de Acetaminofén y Cafeína Comercializadas.* <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/tesis/QF1525.pdf>
- FDA. (2000, September 1). *Administración de alimentos y medicamentos de los estados unidos (FDA)*. Guidance for Industry. Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral.
- Fredholt, F., Di Meo, C., Sloth, S., Müllertz, A., & Berthelsen, R. (2022). Direct visualizing of paracetamol immediate release tablet disintegration in vivo and in vitro. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 180, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.09.007>
- Grande, M., Taipe, S., Villodas, C., Rodríguez, J., & Moreno, L. (2019). Therapeutic equivalence evaluated by in vitro studies of multisource pharmaceutical products: Case studies of amoxicillin, doxycycline and fluconazole in Lima, Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 36(1), 74–80. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.3912>
- Guachún, Y., Parra, M., Andrade, D., & Baculima, J. (2023). *Evaluación de dureza, friabilidad, disgregación y disolución en comprimidos de paracetamol de 500 mg.* 1–13. <https://doi.org/10.23857/pc.v8i5>

- Hernández, A., Miranda, C., Garay, C., Cabellero, H., Pérez, D., & Fernandez, M. (2020). *Calidad farmacéutica de tabletas de metronidazol y cápsulas de amoxicilina disponibles en el mercado hondureño*. 8, 1–20.
- Hernández, E. (2016). *Acetaminofén: el medicamento más usado en pediatría*.
- Lozano, C., Córdoba, D., & Córdoba, M. (2012). *Manual de tecnología farmacéutica* (Elsevier).
- Lozano, M. del C., Córdoba, D., & Córdoba, M. (2012). *Manual de Tecnología Farmacéutica* (Issue 1). Elsevier.
- Martínez, R. (2017). *Tratado de tecnología farmacéutica. Formas de Dosificación: Vol. III* (R. Martínez, Ed.; Editorial Síntesis). <https://visorweb.utpl.edu.ec/library/publication/tratado-de-tecnologia-farmaceutica-volumen-iii-formas-de-dosificacion>
- Martínez, R. (2020). *Tratado de tecnología farmacéutica. Volumen III Formas de dosificación: Vol. III* (Síntesis). <https://visorweb.utpl.edu.ec/reader/tratado-de-tecnologia-farmaceutica-volumen-iii-formas-de-dosificacion?location=4>
- Marzouk, M. A., Osman, D. A., & Mohamed, O. S. (2021). In vitro and in vivo evaluation of taste-masked or dispersible tablets of fluoxetine hydrochloride for the treatment of depression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(4), 645–653. <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1908336>
- Matute, M., & Montero, A. (2021). Review of the pharmacological treatment of osteoarthritis pain with paracetamol, non-steroid anti-inflammatory (NSAIDSS) and selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIB). In *Revista de la Sociedad Española del Dolor* (Vol. 28, pp. 43–48). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.20986/resed.2021.3864/2020>
- Milanovic, A., Aleksic, I., Ibric, S., Parojcic, J., & Cvijic, S. (2020). Tableting of hot-melt coated paracetamol granules: Material tableting properties and quality characteristics of the obtained tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 142. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105121>
- Operto, M., Castellano, P., & Kaufman, T. (2008). Evaluación y Análisis de Parámetros de Calidad de Comprimidos de Paracetamol. *Latin American Journal of Pharmacy*, 27(4).
- Palma, J., & Barreiro, O. (1992). Biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos. In *Revista de la Facultad de Medicina* (Vol. 35, pp. 1–6).
- Peng, Y., Geraldrajan, M., Chen, Q., Sun, Y., Johnson, J., & Shukla, A. (2006). Prediction of dissolution profiles of acetaminophen beads using artificial neural networks. *Pharmaceutical Development and Technology*, 11(3), 337–349. <https://doi.org/10.1080/10837450600769744>

- Pérez, E. (2014). Prueba de disolución "in vitro" de tabletas de Acetaminofén, cuantificando en HPLC con detector Electroquímico. *Intercedes*, XVI, 1–13. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/is/v16n33/a02v16n33.pdf>
- Pérez, E., & Rojas, A. (2016). Validación de un método para cuantificación de acetaminofén en tabletas de 500 mg por espectrofotometría ultravioleta para la prueba de uniformidad de contenido. *InterSedes*, 17(35). <https://doi.org/10.15517/isucr.v17i35.25563>
- Pérez, E., & Rojas, A. (2017). *Estudio de uniformidad de contenido en tabletas de acetaminofén de 500 mg en nueve marcas de consumo en Costa Rica*. 18, 1–14. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.15517/isucr.v18i38>
- Pérez, M., Fernández, C., Reyes, N., & Cabrera, M. (2019). *Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia in vivo o disolución in vitro?* <https://www.ema.europa.eu>
- Piña, C., & Sánchez, C. (2020). *Estudio comparativo de la calidad microbiológica en suspensiones de Magaldrato y Simeticona, de medicamento innovador y genérico* [Universidad De Guayaquil]. www.fcq.ug.edu.ec
- Priego, H., Campos, N., & Lorenzana, S. (2021a). Percepción y uso de medicamentos genéricos en médicos en formación de una universidad mexicana. *Revista Científica Ciencia Médica*, 24(1), 173–178. <https://doi.org/10.51581/rccm.v24i1.347>
- Priego, H., Campos, N., & Lorenzana, S. (2021b). Percepción y uso de medicamentos genéricos en médicos en formación de una universidad mexicana. *Revista Científica Ciencia Médica*, 24(1), 173–178. <https://doi.org/10.51581/rccm.v24i1.347>
- Quiñones, L., & Salas, A. (2021). Análisis y consideraciones técnicas acerca de dispositivos intrauterinos de levonorgestrel para la evaluación de productos similares y genéricos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(4), 502–510. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.04.005>
- Quiroz, G. (2019). *Evaluación de la equivalencia farmacéutica in vitro en comprimidos de paracetamol (500mg) de tres industrias farmacéuticas multinacionales y tres industrias farmacéuticas ecuatorianas*.
- Reis, A., Antonio, M., & Miguel, F. (2023). Equivalencia terapéutica in vitro e in vivo de rivaroxabán tabletas. *Revista Med*, 31(1), 11–23. <https://doi.org/10.18359/rmed.6638>
- Rodríguez, L., Cruz, C., Cruz, L., & Alva, P. (2021). Calidad Biofarmacéutica e Intercambiabilidad de Medicamento. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 62(3), 315–327. <https://doi.org/10.30827/ars.v62i3.15917>

- Romero B., H., & Benalcazar R., D. (2021). Determinación de paracetamol por voltamperometría de onda cuadrada sobre un electrodo de platino. *InfoANALÍTICA*, 9(2), 99–110. <https://doi.org/10.26807/ia.v9i2.192>
- Saavedra, S., Curo, Y., Gutierrez, M., Alva, P., & Rodriguez, L. (2021). Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Diazepam 10 mg comercializados en el mercado peruano. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 63(1), 45–55. <https://doi.org/10.30827/ars.v63i1.22507>
- Sánchez, F. (2019). Fundamentos Epistémicos de la Investigación Cualitativa y Cuantitativa: Consensos y Disensos. *Revista Digital de Investigación En Docencia Universitaria*, 13, 101–122. <https://doi.org/10.19083/ridu.2019.644>
- Sánchez, R., Núñez, T., Dután, F., Sánchez, R., & Jirón, Y. (2024). Revisión Bibliográfica sobre Automedicación con Antiinflamatorios no Esteroides en la Población. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(1), 359–377. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1.9425
- Saravia, G., & Daza, M. (2020). Estudio de Bioequivalencia in vitro de comprimidos de liberación inmediata de Metformina de 850 mg comercializados en Bolivia. *REVISTA CON-CIENCIA*, 8.
- USP. (2019). “1099” Limit on number of large deviations when assessing content uniformity in large samples.
- USP. (2023). “905” Uniformity of Dosage Units. In *United States Pharmacopeial Convention: Vol. NF-41*. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99694_01_01
- USP. (2023). “1151” Pharmaceutical dosage forms. In *United States Pharmacopeial Convention: Vol. NF-41*. US Pharmacopeial Convention. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99860_08_01
- USP. (2023). “1217” Tablet breaking force: Vol. NF-41. US Pharmacopeial Convention. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99937_02_01
- USP. (2023). Acetaminophen Tablets. In *United States Pharmacopeial Convention: Vol. NF-41*. US Pharmacopeial Convention. https://doi.org/10.31003/USPNF_M200_05_01
- USP. (2023e). *USP <1151> Formas farmacéuticas*. https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M99860_08_01.html
- USP 30. (2007). The United States Pharmacopeial convention. In *United States Pharmacopeial Convention* (Vol. 1, pp. 886–887).
- Vademecum. (2022). *Paracetamol (N02BE01)*. <https://www.vademecum.es/principios-activos-paracetamol-n02be01>
- Vera, L., De Zan, M., Cámara, M., & Goicoechea, H. (2014). Experimental design and multiple response optimization. Using the desirability function in analytical methods

development. In *Talanta* (Vol. 124, pp. 123–138). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.01.034>

Vila, J. (2001). *Tecnología Farmacéutica Formas Farmacéuticas: Vol. III* (C. Nombela, Ed.; Primera). Síntesis Farmacia S.A.

Vila Jato, J. L. (2001). *Tecnología Farmaceutica ; Formas Farmacéuticas: Vol. Volumen II* (J. Vila, Ed.; Síntesis Farmacia). <https://idoc.pub/documents/tecnologia-farmaceutica-ii-jose-luis-vila-jatopdf-143gex7yjgnj>

ANEXOS

Anexo 1 Porcentajes de variación de peso permitidos por la USP.

Peso promedio de cada tableta en mg	Porcentaje permitido
130 mg o menos	10%
130 – 324 mg	7,5%
Mayor de 324 mg	5%

Anexo 2 Resultados de ensayo de dureza.

Muestras	Referencia	Medicamentos genéricos			
	X	A	B	C	D
1	146	170	72	135	270
2	146	169	81	147	259
3	153	153	74	142	283
4	154	167	68	136	238
5	137	151	67	144	234
6	167	151	72	158	263
7	187	177	74	134	258
8	142	165	72	130	241
9	157	167	56	139	251
10	155	170	72	122	258
Media	154,4	164	70,8	138,7	255,5

Anexo 3 Resultados del ensayo de peso medio en mg.

Muestras	Referencia	Medicamentos genéricos			
	X	A	B	C	D
1	607	553	601	534	620
2	577	562	593	557	631
3	569	557	589	536	628
4	573	557	582	549	628
5	562	562	591	554	636
6	581	555	584	550	628
7	583	563	585	550	625
8	598	560	597	548	624

9	601	566	594	555	625
10	587	559	587	551	623
11	569	557	593	547	623
12	588	558	588	559	629
13	602	561	572	556	647
14	584	559	599	544	629
15	571	559	582	554	626
16	564	562	576	566	625
17	586	566	588	545	629
18	577	558	611	552	622
19	590	563	592	562	624
20	573	563	596	547	621
Media	580	560	590	550	627

Anexo 4 Porcentajes de disolución de 5 formulaciones de paracetamol con tiempos de 0 - 45 minutos

TIEMPO (min)	POCENTAJE (%)				
	Referencia	Medicamentos genéricos			
	X	A	B	C	D
0	0	0	0	0	0
5	17,37	72,66	55,49	7,80	48,75
10	55,82	103,09	72,06	28,71	88,51
15	81,63	105,68	88,23	47,15	97,88
20	90,55	105,87	92,98	63,50	101,40
25	94,91	106,75	93,69	74,63	103,64
30	101,32	108,03	107,21	86,32	107,97
45	108,38	110,34	112,99	102,57	112,93