

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



**EVALUACION DE PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE
ACETAMINOFEN 500 mg, EN DOS PRODUCTOS GENERICOS
COMPARADOS CON EL PRODUCTO INNOVADOR**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR:
ALEX VLADIMIR MACHON MENDOZA
JOSUE ENRIQUE TOMASINO MURCIA**

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

JUNIO 2017

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MSc. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MSc. CRISTOBAL HERNAN RIOS BENITEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIO.

MAE. ROBERTO EDUARDO GARCIA ERAZO

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

TRIBUNAL EVALUADOR

Coordinadores de Área de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y
Cosméticos

MSc Eliseo Ernesto Ayala Mejía

MSc Roció Ruano de Sandoval

DOCENTES ASESORAS

Licda. María Esperanza Rodríguez de Cuéllar

Licda. Ariana Lissette García de Ventura

Licda. Corina Ivette Interiano Ramírez

AGRADECIMIENTOS

A NUESTROS DOCENTES DIRECTORES: Licda. María Esperanza Rodríguez de Cuellar, Licda. Ariana Lisette García de Ventura, y Licda. Corina Ivette Interiano Ramírez, por todo el apoyo que nos brindaron desde cuando acudimos a ustedes para solicitar su ayuda para poder llevar a cabo el trabajo de graduación, así como en cada una de las etapas de elaboración, por toda su paciencia y conocimientos que nos brindaron muchas gracias.

Alex Vladimir Machón Mendoza
Josué Enrique Murcia

DEDICATORIAS

A DIOS: Por brindarme perseverancia y paciencia necesaria para poder terminar mi carrera

A MI MAMA: Luz E. de Machón por brindarme siempre su apoyo incondicional durante toda mi vida, y por cada uno de esos momentos difíciles en los cuales gracias a tus palabras pude seguir adelante a lo largo de todo mi aprendizaje educativo, gracias a eso sin lugar a duda pude culminar esta meta en mi vida, de todo corazón y con todo mi cariño te lo agradezco mucho.

A MI PAPA: Eduardo A. Machón por enseñarme con el ejemplo como debía comportarme y nunca derrotarme ante los momentos difíciles de la vida, y sin duda alguna por todos esos buenos consejos que me ha brindado a lo largo de toda mi vida gracias a eso y muchas cosas más en las cuales de una forma silenciosa siempre me ha apoyado ahora puedo terminar esta etapa de mi vida de todo corazón muchas gracias.

A MI COMPAÑERO DE TESIS; Josué Murcia gracias amigo por el apoyo brindado a lo largo de este camino que emprendimos juntos con muchas dudas pero con un objetivo final el cual hemos conseguido.

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS: gracias a todos por el apoyo brindado durante todas las diferentes etapas de mi vida.

Alex Vladimir Machón Mendoza

DEDICATORIAS

A DIOS TODO PODEROSO: Que me dio la sabiduría, fuerza y perseverancia necesaria para poder culminar mi carrera, siempre ha sido una guía muy importante en toda mi vida.

A MI MAMÁ: Por confiar y creer siempre en mí, por todo el esfuerzo que hizo a lo largo de toda mi carrera, madre mil gracias este logro es total y únicamente para ti, a pesar de todas las limitantes me sacaste adelante madre, valió la pena, lo logramos. Te amo madre. Por todo esto te agradezco de todo corazón.

A MIS HERMANOS: Que han servido de inspiración para seguir y salir adelante siempre, este logro es de todos hermanos los quiero.

A MI NOVIA: Katherin Benítez por todo el apoyo que me dio en los momentos difíciles de la carrera, ese apoyo incondicional siempre mil gracias. Porque aparte de ser mí amiga fuiste un apoyo muy importante.

A MI COMPAÑERO DE TESIS: Alex Machón mi compañero y amigo mil gracias porque siempre que necesite algo estuviste ahí, apoyando, dándome ánimos echándome la mano siempre gracias, lo logramos amigo.

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS: Les agradezco el apoyo que de una u otra manera me brindaron para alcanzar este logro.

Josué Enrique Murcia

ÍNDICE GENERAL

	Pag.N°
RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCIÓN	xx
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
CAPITULO III	
3.0 MARCO TEÓRICO	
3.1. Aspectos generales de formas farmacéuticas sólidas	24
3.2. Generalidades	24
3.3. Aspectos importantes sobre biodisponibilidad y bioequivalencia	26
3.3.1. Factores importantes que afectan la biodisponibilidad	26
3.3.2. Estudios para demostrar equivalencia terapéutica	27
3.3.3. Causas más frecuentes de la bioequivalencia entre medicamentos	28
3.3.4. Aspectos a considerar en el diseño de estudios de bioequivalencia	30
3.4. Absorción de fármacos	31
3.5. Sistema de clasificación biofarmaceutica	32
3.6. Pruebas de control de calidad fisicoquímicas	33

3.7. Cómo establecer las especificaciones de disolución	33
3.8. Disolución	34
3.8.1. Descripción de los aparatos	35
3.8.2. Calibración mecánica de los aparatos 1 y 2	37
3.8.3. Procedimiento para la disolución de formas farmacéuticas	38
3.8.4. Medio de disolución	40
3.8.5. Agitación	41
3.8.6. Validación del apartado de disolución	41
3.9. Uniformidad de dosis	42
3.9.1. Método de variación de masa	42
3.9.2. Método de Uniformidad de contenido	43
3.10. Cuantificación de principio activo (ensayo)	44
3.11. Validación de método analítico	44
3.11.1. Verificación del sistema	46
3.11.2. Precisión del sistema	47
3.11.3. Linealidad del sistema	47
3.11.4. Selectividad del método	48
3.11.5. Exactitud del método	48
3.11.6. Linealidad e intervalo del método	49
3.11.7. Precisión del método	50
3.11.8 Repetibilidad	50

3.11.9 Precisión intermedia	51
3.11.10. Límite de detección del método	51
3.11.11. Límite de cuantificación del método	52
3.11.12. Tolerancia del método	52
3.11.13. Robustez del método	53
3.11.14. Procedimiento para validar un método	53
3.12. Perfiles de Disolución	55
3.13. Criterios para la Verificación de Métodos Físicoquímicos y farmacopeicos del la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)	55
3.14. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución Como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación Inmediata	56
3.15. Evaluación de perfiles de disolución	57

CAPITULO IV

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de estudio	59
4.2 Investigación Bibliográfica	59
4.3 Investigación de campo	60
4.4 Parte experimental	61
4.4.1. Método de análisis	62

4.4.2. Monografía de tabletas acetaminofén según Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos.	62
4.5 Método de Análisis Control de Calidad Tabletadas de acetaminofén 500 mg del producto innovador y dos medicamentos genéricos Según Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos edición 11	65
4.6 Parámetros de desempeño a evaluar para validación de método de disolución tabletadas acetaminofén 500 mg según guía de validación de métodos analíticos fisicoquímicos del Organismo Salvadoreño de Acreditación (OSA)	69
4.7 Perfiles de Disolución según Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos edición 11	73
4.8 Comparación de Perfiles de Disolución según Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos edición 11	74

CAPITULO V

5.0 RESULTADOS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

5.1 Resultados de la prueba de disolución del producto innovador y de los productos genéricos	75
5.2 Resultados de la prueba de valoración (ensayo) del producto Innovador y de los productos genéricos	76
5.3 Resultados de la prueba de uniformidad de contenido por variación de peso del producto innovador y de los productos genéricos	77
5.4 Resultados de la prueba de repetibilidad del método y precisión intermedia del producto innovador	78
5.5 Comparación de perfiles de disolución del producto innovador y de los Productos genéricos	85

CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES	117
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	118
BIBLIOGRAFÍA	
GLOSARIO	
ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°	Pag.N°
1. Estructura química de Acetaminofén	25
2. Grafico N°. 1 porcentaje disuelto producto innovador A comparado producto genérico B	88
3. Grafico N°. 2 porcentaje disuelto producto innovador A comparado producto genérico C	92

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°	Pag.N°
1. Criterios de aceptación para muestras unitarias	39
2. Condiciones de la prueba de disolución	75
3. Comparación de resultados de la prueba de disolución	75
4. Condiciones de la prueba de valoración (ensayo)	76
5. Comparación de resultados de la prueba de valoración (ensayo)	77
6. Comparación de resultados de la prueba de variación de peso	78
7. Condiciones de la prueba de repetibilidad del método	79
8. Resultados de la prueba de repetibilidad del método 50 %	79
9. Resultados de la prueba de repetibilidad del método 100 %	80
10. Resultados de la prueba de repetibilidad del método 150 %	80
11. Resultados de la prueba de precisión intermedia disolución 1	81
12. Resultados de la prueba de precisión intermedia disolución 2	82
13. Resultados de la prueba de precisión intermedia disolución 1	82
14. Resultados de la prueba de precisión intermedia disolución 2	83
15. Resultados de prueba de precisión intermedia disolución 1	83
16. Resultados de prueba de precisión intermedia disolución 2	84
17. Condiciones de perfiles de disolución del producto genérico B con producto innovador A	85

18. Porcentaje disuelto del producto genérico B comparado con el producto innovador A.	86
19. Resultados globales de f1, f2, cv del producto genérico B comparado con el producto innovador A	87
20. Resumen de f1, f2, cv del producto genérico B comparado con el producto innovador A	87
21. Condiciones de perfiles de disolución del producto genérico C con producto innovador A	89
22. Porcentaje disuelto del producto genérico C comparado con el producto innovador A.	90
23. Resultados globales de f1, f2, cv del producto genérico C comparado con el producto innovador A	91
24. Resumen de f1, f2, cv del producto genérico C comparado con el producto innovador A	91
25. Métodos Normalizados	
26. Objetivos de la validación según el tipo de procedimiento de ensayos	

ÍNDICE ANEXOS

ANEXO N°

1. Formulas y pruebas estadísticas
2. Establecimiento de las condiciones y alcance de la validación
3. Monografía FEUM paracetamol tabletas
4. Guía de validación de métodos analíticos fisicoquímicos del organismo salvadoreño de acreditación versión 1 revisión 0
5. Norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-2013
6. Apartado MGA 0241 FEUM cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)
7. Apartado MGA 0361 FEUM espectrofotometría visible y ultravioleta
8. Apartado MGA 0291 FEUM disolución
9. Apartado MGA 0299 FEUM uniformidad de dosis
10. Resultados de precisión intermedia para la validación del método de acetaminofén tabletas
11. Resultados de repetibilidad para la validación del método de acetaminofén tabletas
12. Resultados obtenidos del Perfil de disolución de acetaminofén tabletas producto innovador
13. Resultados obtenidos del perfil de disolución de acetaminofén tabletas producto genérico B
14. Resultados obtenidos del perfil de disolución de acetaminofén tabletas producto genérico C
15. Tabla t de student
16. Tabla Prueba de Fisher

ABREVIATURAS

% SR:	Porcentaje Sobre lo Rotulado
ABS:	Absorbancia
ANDA:	Solicitudes Abreviadas de Fármacos Nuevos
AV:	Análisis de Varianza
BCS:	Clasificación de Biofarmaceutica
CMC:	Datos de química, fabricación y controles.
COFEPRIS:	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CTO:	Ciento se refiere a formas farmacéuticas sólidas como tabletas, tabletas recubiertas y cápsulas.
CV:	Coeficiente de Variación
DNM:	Dirección Nacional de Medicamentos
FDA:	Administración de Alimentos y Drogas
FEUM:	Farmacopea de los Estados Unidos Americanos
LC:	Límite de Cuantificación
M:	Medicamentos
MGA:	Métodos Generales de Análisis.
NDA:	Solicitudes de Fármacos Nuevos.
NOM:	Norma Oficial Mexicana

OMS:	Organización Mundial de la Salud.
OSA:	Organismo Salvadoreño de Acreditación.
S:	Desviación Estándar.
SA:	Solución Amortiguadora
SGF:	Simular Fluido Gástrico.
SIF:	Simular Fluido Intestinal.
USP:	Farmacopea de los Estados Unidos.
VA:	Valor de Aceptación

RESUMEN

El presente trabajo de graduación está enfocado en evaluar los perfiles de disolución de dos productos Genéricos Nacionales con respecto al producto innovador, con ello se pretende presentar a la población interesada la información mínima necesaria al momento de adquirir un producto genérico de Acetaminofén tabletas 500 mg, y así disminuir el desconocimiento que existe actualmente en la adquisición de medicamentos genéricos.

Para ello se inició realizando pruebas de control de calidad fisicoquímicas como: Ensayo, utilizando un método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución para la cuantificación del principio activo Acetaminofén. Se utilizó un método Espectrofotométrico UV-Visible para la prueba de Disolución, la Uniformidad de Dosis fue realizada por Variación de peso, las pruebas cumplieron con los criterios de aceptación de la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos Edición 11. Se validó el método de Disolución tomando como base la Guía de Validación de Métodos Analíticos Fisicoquímicos G 9.6 del Organismo Salvadoreño de Acreditación (OSA), los resultados obtenidos cumplieron con los criterios de aceptación.

Posteriormente se procedió a realizar un estudio comparativo entre los perfiles de disolución de un lote de cada una de los productos Genéricos Nacionales y del producto Innovador de Tabletetas de Acetaminofén 500 mg, tomando como base La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 y la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos Edición 11, para los estudios de equivalencia in vitro, y a los datos obtenidos se les determinó el mejor ajuste a modelos comunes para perfiles de disolución; en este caso, método modelo independiente

Las muestras fueron evaluadas bajo las mismas condiciones en un periodo de tiempo determinado obteniéndose una serie de resultados, los cuales fueron tabulados y luego comparados con los criterios de los libros oficiales utilizados.

Finalmente se presentaron los resultados de las pruebas de control de calidad fisicoquímico, perfil de disolución de cada uno de los productos analizados, según los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 con las respectivas interpretaciones y discusión de resultados.

En base a los resultados obtenidos se concluye que ninguno de los dos productos Genéricos Nacionales (B, C) analizados, son terapéuticamente equivalentes al producto Innovador (A) debido a que no cumplen con los criterios requeridos (f_1 , f_2 individuales, f_1 , f_2 promedio, CV). Se debe aclarar que esto no supone que los productos Genéricos Nacionales analizados sean de baja calidad ya que estos pueden ser considerados productos similares al innovador debido a que cumplen con las pruebas de control de calidad fisicoquímicas. Por tanto se recomienda a los laboratorios farmacéuticos nacionales, aplicar la prueba de perfiles de disolución que sugiere La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 o con ayuda de la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos Edición vigente u otros libros oficiales.

1.0 INTRODUCCION

En la actualidad se comercializan en El Salvador productos genéricos (según la Organización Mundial de la Salud) a bajo precio, esto debido a que los laboratorios farmacéuticos buscan reducir costos en la manufactura y comercialización de sus medicamentos, sin dejar de lado la calidad, seguridad y eficacia terapéutica. Es por ello que los laboratorios realizan estudios de intercambiabilidad mediante un procedimiento *in vitro* como lo es el perfil de disolución de un medicamento en donde de forma efectiva se compara la liberación del principio activo de los productos genéricas con el medicamento innovador.

De igual manera se debe aclarar que la calidad de los productos genéricos no depende únicamente de los requerimientos de calidad fisicoquímicos. Ya que esta puede variar dependiendo de la forma de liberación y absorción del principio activo; siendo entonces muy importante la bioequivalencia que este posea en referencia al producto innovador conociéndose esto como pruebas de intercambiabilidad.

En el presente trabajo de investigación se analizaron dos productos genéricos de Acetaminofén tabletas 500 mg comparados con el producto innovador (Tylenol). Para ello se evaluó la calidad de los productos genéricos y el producto innovador a través de pruebas de control de calidad fisicoquímicas, como prerrequisitos para realizar estudios de perfiles de disolución. Las pruebas de control de calidad fisicoquímicas a evaluar fueron prueba de ensayó, uniformidad de unidad de dosis (variación de peso) y disolución.

Dichas pruebas fueron tomadas como base de la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) edición 11, la cual establece los lineamientos de la monografía de tabletas de Acetaminofén producto terminado.

Una vez analizadas las pruebas seleccionadas de control de calidad fisicoquímicas se validó el método de disolución en tabletas de Acetaminofén 500 mg, los parámetros de desempeño a evaluar fueron: Repetibilidad y Precisión Intermedia; con dicha validación se evaluó la metodología analítica de la prueba de disolución a ser utilizada en el análisis de perfiles de disolución y de esta manera asegurar que los datos obtenidos son confiables y proporcionen datos que cumplan con las especificaciones farmacopeicas.

Posteriormente se evaluaron los perfiles de disolución de Acetaminofén tabletas 500 mg de los dos productos genéricos que se comercializan a nivel nacional comparado con el producto innovador (Tylenol), para determinar que los valores obtenidos de las muestras cumplen con las especificaciones mínimas necesarias y determinar que son terapéuticamente equivalentes, finalmente se elaboró una curva de disolución para calcular el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) de cada producto genérico comparado con el producto innovador, posteriormente se concluirá si los productos genéricos son intercambiables con el producto innovador (Tylenol) .

La investigación se realizó en el Laboratorio de Análisis Físico-Químico de CENSALUD, ubicado en la Universidad de El Salvador, durante los meses de marzo del año 2015 y abril del año 2016.

2.0 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el perfil de disolución de tabletas de Acetaminofén 500 mg. en dos productos genéricos comparados con el producto innovador.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

2.2.1 Realizar pruebas de control de calidad fisicoquímicas (ensayo, disolución y uniformidad de unidad de dosis) establecidas como prerrequisitos para evaluar la calidad fisicoquímica individual del producto innovador y los dos productos genéricos nacionales.

2.2.2 Validar el método de disolución de tabletas Acetaminofén 500 mg de acuerdo a la Guía de Validación de Métodos Analíticos Fisicoquímicos G 9.6 del Organismo Salvadoreño de Acreditación (OSA) para demostrar que el método de disolución de tabletas de Acetaminofén 500 mg es confiable.

2.2.3 Realizar el perfil de disolución del producto innovador y los dos productos genéricos nacionales.

2.2.4 Analizar e interpretar los resultados obtenidos de los perfiles de disolución a través del factor de similitud (f_2) y del factor de diferencia (f_1) obtenidos de los perfiles de disolución del producto innovador y de los dos productos genéricos nacionales.

2.2.5 Demostrar la equivalencia terapéutica de los dos productos genéricos comercializados a nivel nacional mediante la emisión de un informe de perfiles de disolución utilizando el producto innovador como referencia.

3.0 MARCO TEORICO

3.1. Aspectos generales de formas farmacéuticas sólidas ⁽⁴⁾.

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral. Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados a veces coadyuvantes, y se obtienen por compresión de la mezcla resultante de unos y otros componentes.

3.2. Generalidades ⁽¹¹⁾.

Estructura química y actividad

La acetaminofén es uno de los fármacos más importantes que se utilizan en el tratamiento del dolor leve a moderado cuando no se requiere un efecto antiinflamatorio. La fenacetina, un profármaco que se degrada hasta Paracetamol, es más tóxica que su metabolito activo y no tiene indicaciones válidas, el uso de Paracetamol como antipirético incrementó cuando la fenacetina fue sacada del mercado a causa de su asociación con la nefropatía analgésica. Bloquea indirectamente la síntesis de prostaglandinas, compuestos relacionados con los procesos febriles y el dolor, inhibiendo la ciclooxigenasa, COX₁ y COX₂ en los tejidos periféricos. La evidencia reciente sugiere que el Paracetamol puede inhibir a una tercera enzima, COX₃ en el sistema nervioso central, ésta parece ser un producto con ligera variación del gen COX₁. El que sea un inhibidor débil de las COX, es lo que explica que no tenga actividad antiinflamatoria.

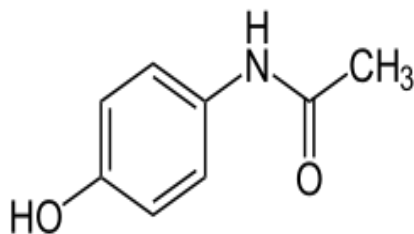


Figura N°1: Estructura química de Acetaminofén

Farmacocinética

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

Indicaciones

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

Efectos adversos

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

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

Dosis

El dolor agudo y la fiebre pueden tratarse eficazmente con 2 comprimidos Cada 6 horas (mientras persistan los síntomas). No tomar más de 6 comprimidos en 24 horas, a menos que lo indique un médico.

3.3. Aspectos importantes sobre biodisponibilidad y bioequivalencia ⁽⁶⁾

La Biodisponibilidad es un parámetro biofarmacéutico que cuantifica la disponibilidad fisiológica de un determinado principio activo; es decir, cuantifica hasta qué punto éste es capaz de acceder, en forma inalterada, a la circulación sistémica y a qué velocidad se produce el proceso. Este es uno de los principales aspectos que deben de ser tomados en cuenta para el control de calidad de los distintos lotes de fabricación y muy especialmente, en el caso de la sustitución terapéutica de las distintas especialidades farmacéuticas.

3.3.1. Factores importantes que afectan la biodisponibilidad

La Biodisponibilidad de un fármaco puede verse afectada tanto por factores endógenos como factores exógenos. Los factores endógenos están relacionados con el paciente: Estado de ayuno

- Motilidad gastrointestinal
- Vaciado gástrico
- Flujo sanguíneo en el sitio de absorción
- Procesos de distribución, metabolismo y excreción del fármaco
- Condiciones fisiopatológicas del paciente

- Polifarmacia

Por otra parte, los factores exógenos son los relacionados directamente con el fármaco y, son en general modificables entre los distintos productos e incluso entre los diferentes lotes de fabricación de un mismo producto:

- Propiedades físico-químicas: estabilidad en jugo gástrico, solubilidad, formas polimorfas, tamaño de partícula.
- Formulación: diluyentes y colorantes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y otros.
- Proceso de fabricación: en la producción de tabletas y cápsulas, los principales aspectos de producción de importancia biofarmacéutica son efecto de la granulación, modo de incorporación de los excipientes, fuerza de compresión, condiciones de secado y condiciones ambientales.
- Características farmacocinéticas: absorción, metabolismo, excreción, cinética de disolución 30
- Forma de dosificación o forma farmacéutica que lo contiene: es bien conocido que las soluciones acuosas poseen mayor biodisponibilidad que las cápsulas o las tabletas. Sin embargo, no puede establecerse de antemano una norma fija en cuanto a la mayor o menor biodisponibilidad de una forma farmacéutica concreta respecto a otra.
- Misceláneos: envejecimientos del producto y formación de complejos.

3.3.2. Estudios para demostrar equivalencia terapéutica

En general, los métodos utilizados para la determinación de una equivalencia terapéutica pueden clasificarse en:

- Estudios de Bioequivalencia: que son ensayos clínicos de Fase I que están encaminados a comprobar la similitud de la biodisponibilidad de las alternativas farmacéuticas y equivalentes farmacéuticos, que son la base

científica, para poder realizar la sustitución terapéutica con medicamentos genéricos, mediante las máximas garantías de seguridad y eficacia. Dos o más productos medicamentosos pueden ser considerados bioequivalentes, si son equivalentes farmacéuticos y presentan una biodisponibilidad comparable cuando son estudiados bajo las mismas condiciones experimentales. De esta forma para comprobar Bioequivalencia se requiere, que la cantidad y la velocidad de absorción del producto estudiado no muestre diferencias significativas ³¹ respecto a la cantidad y a la velocidad de absorción del producto innovador.

- Estudios farmacodinámicos comparativos en humanos: son los estudios destinados a mostrar la evolución temporal del efecto farmacológico en función del tiempo. Estos estudios son aceptables siempre y cuando demuestren precisión y reproducibilidad en las determinaciones.
- Estudios clínicos comparativos: estudio en el curso del cual se compara el resultado terapéutico de un tratamiento con el de un tratamiento de referencia.
- Estudios de disolución in Vitro: son los estudios destinados a establecer las características de disolución de los medicamentos.

3.3.3 Causas más frecuentes de la bioequivalencia entre medicamentos

Los problemas de Bioequivalencia que enfrentan los medicamentos genéricos están asociados con los múltiples factores que afectan la biodisponibilidad; sin embargo, a través del tiempo se ha podido comprobar que los factores de orden tecnológico y de formulación son más importantes que los fisiológicos. Algunas preparaciones farmacéuticas químicamente iguales, pero distintos fabricantes, e incluso en lotes diferentes del mismo fabricante han mostrado diferencias significativas en la Biodisponibilidad las cuales pueden tener relevancia clínica.

Algunas de las causas que generan Bioequivalencia son:

- Calidad del principio activo: una calidad inadecuada puede variar las propiedades fisicoquímicas (tamaño de partícula, polimorfismo, coeficiente de partición) del principio activo, las cuales son relevantes en la velocidad de disolución, especialmente para aquellos fármacos en los que la solubilidad y la velocidad de disolución pueden ser factores limitantes de su absorción.
- Formulación de la forma dosificada: la formulación de un producto genérico puede variar respecto al producto innovador en la naturaleza de los excipientes y en la cantidad de los mismos; lo cual representa cambios que pueden alterar la disolución y posterior absorción del principio activo. Cada uno de los componentes tiene una razón de ser; sin embargo, el tipo de excipiente, su concentración y el método empleado para su incorporación en el producto, afectan de manera significativa la disolución del principio activo y con ella su biodisponibilidad.
- Cambios en la fórmula farmacéutica que contiene el principio activo.
- Factores tecnológicos y de fabricación: estos factores incluyen maquinaria, procedimiento de fabricación, condiciones ambientales de producción (temperatura, presión, humedad) empaque, almacenamiento de materias primas y producto terminado. Podría decirse que en la producción de tabletas y cápsulas, los principales aspectos de producción de importancia biofarmacéutica son: método de granulación, condiciones de secado, fuerza de compresión, proceso de mezclado y condiciones ambientales.
- Factores fisiológicos y de fabricación que afecten la biodisponibilidad del fármaco como son: fisiología gastrointestinal, efecto de primer paso, edad, tipo, y estado de enfermedad.

3.3.4. Aspectos a considerar en el diseño de estudios de bioequivalencia

Para los estudios de Bioequivalencia se requieren definir claramente los siguientes aspectos:

Aspecto clínico:

- Objetivos del estudio
- Diseño estadístico
- Selección de sujetos
- Procedimientos clínicos
- Consideraciones éticas
- Análisis clínicos
- Procedimientos normalizados de operación.

Aspecto analítico:

- Validación
- Equipo analítico
- Personal
- Costo
- Metabolitos
- Estándares de referencia
- Procedimientos normalizados de operación

Aspecto estadístico:

- Criterios de aceptación
- Diseño estadístico
- Efecto secuencia
- Efecto periodo
- Numero de sujetos

Aspectos regulatorios:

Los estudios de bioequivalencia al ser ensayos clínicos, están sometidos a la legislación pertinente de cada país. La regulación internacional ha incluido aspectos de bioética a partir del año 1949 con el Código de Nuremberg. Desde entonces han aparecido documentos muy valiosos que regulan la investigación clínica; sin embargo, es la ICH (Internacional Conference on Harmonization) la que contempla las Buenas Prácticas Clínicas y se consideran un estándar para el diseño, conducción, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos, asegurando que la información y resultados, son seguros y exactos y, que los derechos, la integridad y confidencialidad de los sujetos de un estudio son protegidos.

3.4. Absorción de fármacos. (5)

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación del activo, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución in vitro puede ser relevante a la predicción del rendimiento in vivo.

En base a esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución in vitro para las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas, con el fin de evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; de guiar el desarrollo de nuevas formulaciones; y asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación.

Se deberá considerar el conocimiento actual acerca de la solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética de un producto medicinal al definir

las especificaciones de las pruebas de disolución para el proceso de aprobación del fármaco. También se deberá utilizar este conocimiento para asegurar la equivalencia continuada del producto, así como para asegurar la igualdad del producto bajo ciertos cambios de escala y posteriores a la aprobación.

3.5. Sistema de clasificación biofarmaceutica. (1)

En base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de clasificación biofarmaceutica (BCS).

Caso 1: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad.

Caso 2: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad.

Caso 3: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad.

Caso 4: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad.

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución in vitro y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación in vivo-in vitro (IVIVC) exitosa.

La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de tampón ajustado a un pH de entre 1,0 y 8,0. Se considera que una sustancia medicinal es altamente soluble cuando la dosis/el volumen de solubilidad de la solución son menores de o igual a 250 mL.

Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente.

El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del

85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples.

3.6. Pruebas de control de calidad fisicoquímicas

Son pruebas oficiales utilizadas para asegurar que las materias primas y productos farmacéuticos terminados cumplan con las especificaciones establecidos para dichas pruebas, entre ellas tenemos la prueba de cuantificación del principio activo (ensayo), disolución, uniformidad de unidad de dosis, estas pruebas también son utilizadas como prerrequisito previo a la elaboración de un perfil de disolución para determinar si es conveniente o no la elaboración de esta prueba.

3.7. Cómo establecer las especificaciones de disolución. (5)

Se establecen las especificaciones de disolución in vitro para asegurar la constancia de tanda en tanda y para indicar posibles problemas con la biodisponibilidad in vivo. Para las NDA, las especificaciones de disolución deberán basarse en tandas clínicas, de biodisponibilidad fundamental y/o bioequivalencia aceptables.

Las especificaciones de disolución de las NDA deberán basarse en la experiencia obtenida durante el proceso de desarrollar el fármaco y el rendimiento in vitro de tandas de prueba apropiadas. En el caso de un producto medicinal genérico, por lo general las especificaciones de disolución son las mismas del fármaco de referencia que figura en la lista (RLD). Se confirman las especificaciones probando el rendimiento de disolución del producto medicinal genérico de un estudio de bioequivalencia aceptable. Si la disolución del producto genérico es sustancialmente distinta en comparación con la del fármaco de referencia que

figura en la lista y los datos in vivo siguen siendo aceptables, se puede establecer una especificación de disolución distinta para el producto genérico. Una vez que se establece una especificación de disolución, el producto medicinal deberá cumplir con esa especificación a lo largo de su vida de estante.

3.8. Disolución. (4)

La prueba de velocidad de disolución aparente, también denominada “de disolución”, es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba.

Recomendaciones especiales.

Debido a la naturaleza propia de la prueba en su conjunto y para asegurar resultados confiables y reproducibles, es necesario asegurar la calidad en los siguientes aspectos.

- Calificar las instalaciones y el aparato en corresponsabilidad con el proveedor.
- Calificar y calibrar el aparato de disolución, con instrumentos y materiales con trazabilidad a un certificado nacional o internacional de calidad, de manera periódica y en situaciones que impliquen por ejemplo, adquisición de equipo nuevo, cambio de lugar físico del equipo cambios o reparaciones mayores.
- El personal debe estar debidamente capacitado y entrenado para desarrollar correctamente todos los procedimientos involucrados.
- Trabajar de acuerdo con el Apéndice V, Principios generales de buenas prácticas de laboratorio.
- Utilizar para la cuantificación del principio activo métodos analíticos farmacopeicos o en su caso métodos analíticos validados.
- Evitar la presencia de gases disueltos en el medio de disolución.

- Ninguna parte del equipo, ni el medio ambiente cercano a éste, debe contribuir significativamente con movimiento, agitación o vibración ajena al que produce la rotación normal de los ejes o flechas.
- Los materiales del aparato o auxiliares, no deben reaccionar o interferir con la muestra.
- Cada vaso y su tapa, flecha o vástago, canastilla, propela, jeringa o dispositivo para toma de muestra, porta filtro y su sonda o cualquier otro dispositivo pertinente, debe estar claramente identificado, a fin de ocupar siempre el mismo lugar en el aparato.
- La toma de muestra debe efectuarse en tiempo y forma indicados en la monografía individual.
- Se deben validar los cambios de procedimiento manual a procedimiento automatizado o semiautomatizado.

3.8.1. Descripción de los aparatos. (Ver Anexo N°8)

Aparato 1. Consta de un baño de agua o en su caso chaquetas de calentamiento y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación.
- Una canastilla.

Vaso cilíndrico de fondo esférico.

Debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente. De forma cilíndrica y de fondo semiesférico, de 160 a 210 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno, con capacidad para 1 000 mL. La tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso debe estar firmemente ajustado, sumergido en

el baño de agua, el cual deber mantener la temperatura del medio de disolución a 37 ± 0.5 °C. El aparato debe permitir la visualización del desarrollo de la prueba.

Eje transmisor.

Debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente, sin bamboleo, de 6.3 a 6.5 mm o de 9.4 a 10.1 mm de diámetro. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso.

Regulador de velocidad de rotación.

Debe mantener la velocidad constante de acuerdo con lo indicado en la monografía del producto.

Canastilla:

Consta de dos partes: la superior y la parte inferior.

Parte superior. Esta unida al eje transmisor y es de acero inoxidable tipo 316, con un orificio de salida de 2.0 ± 0.5 mm de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de 3 grapas o de un empaque para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación.

Parte inferior. De acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de 37.0 ± 3 mm de alto por 22.2 ± 1.0 mm de diámetro externo del tamiz, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de 5.1 ± 0.5 mm de ancho, de malla número 40 (figura 0291.1) La distancia entre el fondo del vaso y el fondo de la canastilla, debe mantenerse constante a 25 ± 2.0 mm durante la prueba.

Existen además canastillas con un recubrimiento de oro de 2.5 μ m de espesor.

Aparato 2.

Tiene los mismos componentes que el Aparato 1, excepto que en lugar del eje de una canastilla, se emplea una pieza denominada paleta o propela.

El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que para el aparato 1, excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 a 10.1 mm.

Paleta o propela Hélice agitadora de 4 ± 1 mm de espesor y de 19 ± 0.5 mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de 41.5 ± 1.0 mm y cuerdas paralelas subtendidas de 42 ± 1.0 mm y de 74.5 ± 0.5 mm, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de 35.8 ± 1.0 mm. La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al eje transmisor al final de mango formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte (figura 0291.2). Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25 ± 2.0 mm entre la orilla inferior de la propela y el fondo del vaso.

Se puede utilizar un dispositivo de material no reactivo, para mantener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote. Validar su empleo.

3.8.2. Calibración mecánica de los aparatos 1 y 2

La calibración y control de las variables tanto mecánicas como operacionales establecidas, deben efectuarse con instrumentos o herramientas calibrados y deben cumplir con la documentación y registros pertinentes.

La calibración mecánica del aparato, requiere de una serie de instrumentos calibrados sean digitales o analógicos, que son: termómetro o termopar, tacómetro, cronómetro, dispositivo calibrador para centrado, medidor de:

vibraciones, profundidad, bamboleo o balanceo, desviación de la verticalidad, nivel horizontal. Los usuarios de estas herramientas e instrumentos, deben contactar con el proveedor de los mismos para asegurar su correcta utilización.

3.8.3. Procedimiento para la disolución de formas farmacéuticas

Para cápsulas, tabletas no recubiertas y recubiertas, colocar el volumen del medio de disolución indicado en la monografía, en el vaso de aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la o las unidades de dosis en el aparato sin provocar burbujas, y operar el aparato inmediatamente a la velocidad y tiempo indicado en la monografía del producto.

Si se utiliza el aparato 1 (canasta), colocar la unidad de dosis en la canastilla seca, antes de iniciar la operación. En el caso de utilizar del aparato 2, la muestra se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta. Si la rotación de cada paleta es independiente, es posible depositar la muestra para cada una, registrando el orden y la hora exacta de inicio de la agitación en cada vaso.

Transcurrido el tiempo establecido, tomar una alícuota necesaria para la determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la paleta y a no menos de 1.0 cm de la pared del vaso. Filtrar inmediatamente.

El filtro debe ser inerte, sin causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no deber interferir con los procedimientos analíticos establecidos. Si la monografía indica dos o más tiempos de muestreo, tomar la alícuota en los tiempos establecidos dentro de una tolerancia de $\pm 2\%$ medido en segundos.

Interpretación de los resultados obtenidos, en la disolución

Pruebas puntuales

A. Muestra unitaria. A menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba con seis muestras (S1) y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de $Q + 5\%$.

Si esto no se cumple, repetir la prueba con seis muestras adicionales (S2) y el promedio de los doce resultados debe ser igual o mayor de Q y ninguno de los resultados individuales será menor que $Q - 15\%$.

Si esto no se cumple, probar 12 muestras más (S3) y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que Q , no más de dos de las muestras tendrán resultados menores que $Q - 15\%$ y ninguna determinación será menor de $Q - 25\%$. Q es la cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado en la monografía individual, expresado en % de la cantidad indicada en el marbete; 5, 15 y 25% son los valores de la tabla de aceptación de la variación permitida en el porcentaje de la cantidad de principio activo indicada en el marbete.

Tabla N°.1 Criterios de aceptación para muestras unitarias. (3)

Etapa	Unidades	Criterios de aceptación
S1	6	Cada unidad no es menor que $Q + 5\%$
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad s menor que $Q - 15\%$.
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor a Q , no más de 2 unidades inferiores a $Q - 25\%$

3.8.4. Medio de disolución. (3)

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento in vivo del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral.

Por lo general el volumen del medio de disolución es de 500, 900 ó 1000 mL. Es deseable pero no obligatorio tener condiciones de pila. Se deberá utilizar un medio acuoso con una gama de pH de 1,2 a 6,8 (la misma concentración iónica de los tampones de la USP). Para simular el fluido intestinal (SIF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6,8. Se deberá justificar un pH más alto caso por caso y, por lo general, el pH no deberá excederse de 8,0. Para simular un fluido gástrico (SGF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 1,2 sin enzimas. Se deberá evaluar la necesidad de enzimas en SGF y SIF caso por caso y justificarla. La experiencia reciente con productos en cápsulas de gelatina indica la posible necesidad de enzimas (pepsina con SGF y pancreatina con SIF) para disolver las telillas, de formarse, para permitir la disolución del fármaco. También se desalienta el uso de agua como medio de disolución porque las condiciones de prueba como pH y tensión superficial pueden variar según la fuente de agua y pueden cambiar durante la prueba de disolución misma, debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos. Se deberá realizar todas las pruebas de disolución para formas de dosificación de IR a $37 \pm 0,5$ °C. Se puede utilizar el método de cesta y paleta para realizar las pruebas de disolución bajo condiciones de medios múltiples (p.ej. se puede realizar la prueba de

disolución inicial a un pH de 1,2 y, tras un intervalo apropiado, se puede agregar una pequeña cantidad de tampón para aumentar el pH a 6,8). Como alternativa, si se desea agregar una enzima, se puede agregar después de los estudios iniciales (sin enzimas). El uso del Aparato 3 permite el cambio fácil del medio. También se puede adoptar el Aparato 4 para un cambio en medio de disolución durante el curso de disolución. (Anexo

Se deberá realizar las pruebas de aptitud de los aparatos con un patrón de rendimiento (es decir, calibradores) por lo menos dos veces al año y después de cualquier cambio o movimiento significativo en el equipo. Sin embargo, es posible que un cambio de cesta a paleta o vice versa requiera recalibrado.

La validación de los pasos determinativos en el proceso de la prueba de disolución deberá cumplir con las normas establecidas para la metodología analítica.

3.8.5. Agitación

Por lo general, se deberá mantener condiciones de agitación suave durante las pruebas de disolución para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar productos con un pobre rendimiento in vivo. Utilizando el método de canasta, la agitación (o velocidad de mezcla) común es de 50-100 rpm; con el método de paleta, es de 50-75 rpm. Casi nunca se utilizan los Aparatos 3 y 4 para evaluar la disolución de productos medicinales de liberación inmediata.

3.8.6. Validación del aparato de disolución

La validación de los aparatos y la metodología de disolución deberán incluir:

- La prueba de aptitud del sistema utilizando calibradores.
- Des aireación, de hacer falta.
- Validación entre los procedimientos manuales y automatizados.
- Validación de un paso determinativo (es decir, los métodos analíticos empleados en el análisis cuantitativo de las muestras de disolución).

Esto deberá incluir todos los pasos y procedimientos apropiados de la validación de los métodos analíticos.

3.9. Uniformidad de dosis. (4)

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o el de Uniformidad de contenido. Los requisitos se aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades de dosis que contengan un solo ingrediente activo como en aquellas que contengan un solo ingrediente activo como en aquellas que contengan dos o más ingredientes activos, a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual.

Para los fines de este método, los términos “unidad” y “unidad de dosis” se consideran como sinónimos y se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad.

3.9.1. Método de variación de masa

Se basa en la medición de la masa individual de las unidades de dosis en prueba y el cálculo de la variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea.

Procedimientos para variación de masa para determinar la uniformidad de dosis en una preparación por este método, seleccionar 10 unidades y proceder como se indica a continuación para cada preparado farmacéutico.

Nota: se pueden utilizar las unidades que hayan destinado para la valoración del principio activo.

Se aplica para las siguientes formas farmacéuticas:

Cápsulas duras y tabletas que contengan 25 mg o más de un principio activo y si éste constituye el 25%o más de la masa total de la unidad de dosis o del contenido de la cápsula en el caso de cápsulas duras.

- Soluciones orales en envases de dosis única y en capsulas blandas. Sólidos (estériles o no) en envases de dosis única sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas.
- Sólidos (estériles o no) en envases de dosis única con o sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas que hayan sido preparados a partir de soluciones verdaderas y liofilizados en el envase final y cuyas etiquetas indiquen este método de preparación.

3.9.2. Método de Uniformidad de contenido

Se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos. Se puede aplicar a todas las formas farmacéuticas y es necesario en los casos que se describen a continuación:

- Tabletas recubiertas, con excepción de las tabletas recubiertas con una película y que contengan 25 mg o más de un principio activo que constituya el 25% o más de la masa total de la tableta.

Nota: se pueden utilizar las unidades que hayan destinado para la valoración del principio activo.

Tableta sin recubrimiento y tabletas recubiertas con película.

Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente. Calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas expresado como el porcentaje de la cantidad declarada, relacionando la masa de cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto. Calcular el valor de aceptación.

Cálculo del valor de aceptación.

Calcular el valor de aceptación como se indica en el Procedimiento para uniformidad de contenido, reemplazando el contenido individual de las unidades dosis por el contenido estimado individualmente, x_i : x_1, x_2, \dots, x_n = Contenido estimado individual de las unidades analizadas.

$$x_i = m_i A / \bar{m}$$

Dónde:

m_1, m_2, \dots, m_n = Masas individuales de las unidades analizadas.

A = Contenido de principio activo (porcentaje de la cantidad declarada) determinado como se describe en la valoración.

\bar{m} = Media de las masas individuales (m_1, m_2, \dots, m_n)

3.10. Cuantificación de principio activo (ensayo) (3).

Esta prueba se lleva a cabo de acuerdo a las indicaciones de la monografía individual. Se emplea para determinar la cantidad de principio activo en una cantidad específica de droga o formulación.

3.11. Validación de método analítico. (10)

La validación de un método de análisis tiene como finalidad demostrar la idoneidad de dicho método para llevar a cabo un análisis determinado, los métodos de análisis utilizados en control de calidad de productos farmacéuticos deben haber sido validados previo a su uso de rutina, mediante la validación de un método se establece si los parámetros de calidad satisfacen los requisitos de una aplicación analítica concreta, para la obtención de pruebas documentadas y demostrativas de que un método de análisis es lo suficiente fiable y

reproducibile para producir el resultado previsto dentro de intervalos o parámetros definidos y para el propósito requerido

La validación ha sido objeto de atención por ser requerida en normas sobre sistemas de gestión de la calidad, sobre software y particularmente en la norma ISO/IEC 17025 sobre requisitos generales para laboratorios de calibración y ensayo.

La aplicabilidad del requisito sobre validación de métodos, particularmente en la norma ISO/IEC 17025, ha sido frecuentemente materia de controversia dado que cabe la interpretación de que cuando se menciona o se describe un método en una norma, entonces denominado método normalizado, no es ya necesaria la validación del mismo.

Características de desempeño analítico recomendadas en la validación de los métodos analíticos:

- Verificación del sistema
- Precisión del sistema
- Linealidad del sistema
- Especificidad/Selectividad del método
- Exactitud del método
- Linealidad e intervalo del método
- Precisión del método
- Límite de detección del método
- Límite de cuantificación del método
- Robustez del método
- Tolerancia del método

Los métodos analíticos para fines de validación se clasifican en cuatro categorías, ya que se requieren de diferentes esquemas de estudio.

Categoría I: Métodos analíticos para cuantificar a un componente específico en muestras de producto terminado o en pruebas de estabilidad, ya sea en fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos, u otros analitos de interés (conservadores, solventes, etc.)

Categoría II: Métodos analíticos para la determinación de impurezas (productos de degradación, sustancias relacionadas, isómeros ópticos, etc.) en muestras de fármacos, preparados farmacéuticos y aditivos. Estos métodos pueden incluir determinaciones cuantitativas o pruebas límite. En estas últimas, el interés es establecer si el analítico, excede o no, un valor límite. Los métodos de pureza quedan incluidos en esta categoría.

Categoría III: Métodos analíticos utilizados en la determinación de un analito en una muestra con el objeto de evaluar una característica de desempeño del preparado farmacéutico (disolución en capsulas, liberación controlada en tabletas, entre otras).

Categoría IV: Pruebas de identificación de un analito en muestras de fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos, cuyo propósito es establecer la presencia del analito de interés.

Pudieran presentarse casos de métodos no clasificables en alguna de estas categorías, por lo que el usuario debe establecer con claridad el propósito analítico.

En términos del estudio de laboratorio, los requisitos mínimos de las características de desempeño, deben documentarse en un protocolo, ejecutarse y al término de éste, elaborar un informe donde se establezca su validez.

3.11.1. Verificación del sistema

Las pruebas de verificación del sistema se basan en el concepto de que: el equipo e instrumentos de medición, las operaciones analíticas y las muestras

que van a ser analizadas constituyen una sistema integral, que puede ser evaluado como tal. Las características que se establecen como representativas de la verificación, dependen del tipo de método a ser evaluado. Éstas son importantes especialmente en el caso de los métodos cromatográficos.

La verificación del sistema son pruebas utilizadas para verificar que el sistema funciona correctamente, con base en criterios establecidos previamente.

3.11.2. Precisión del sistema. (Formula ver ANEXO N°1 Pruebas Estadísticas)

El sistema, analista, equipo e instrumentos de medición, soluciones de referencia, etc. Originan una variabilidad inherente asociada a la respuesta analítica (absorbancia, transmitancia, mililitros consumidos, área del pico, altura del pico, área relativa, peso, entre otros), que en general es aditiva a la del método, por lo que, es importante verificar, que su valor no sea una fuente importante de la variabilidad.

La precisión del sistema es el grado de concordancia relativa de la respuesta analítica de soluciones de referencia de concentración o magnitud conocida.

Determinación. A partir de una sustancia de referencia, el analista debe preparar por lo menos seis soluciones que representen al 100% de la cantidad o concentración del analito en la muestra, ya sea, por dilución o por pesadas independientes y medir la respuesta dentro de una misma corrida analítica.

3.11.3. Linealidad del sistema. (Formula ver ANEXO N°1 Pruebas Estadísticas)

Cuando la relación entre la concentración y la respuesta del analito (o sus transformaciones matemáticas) no es lineal dentro del intervalo de trabajo, dará lugar a inexactitud del método analítico, por lo que, es conveniente verificar bajo las condiciones del laboratorio.

La linealidad del sistema es la verificación de que la respuesta analítica y la concentración del analito (pueden ser una sustancia de referencia) se ajustan

al modelo matemático, en un intervalo de concentraciones pertinentes a la aplicación analítica.

Determinación. Se debe investigar la relación concentración-respuesta en un intervalo que incluya al menos 5 niveles, por triplicado, de la concentración del analito. El intervalo debe incluir las concentraciones esperadas del analito según la aplicación analítica del método.

3.11.4. Selectividad del método. (Formula ver ANEXO N°1 Pruebas Estadísticas)

La selectividad permite investigar la influencia de otros componentes de la muestra en las determinaciones cualitativas o cuantitativas de un método analítico. En la mayoría de los casos, los métodos cuantitativos que son específicos/selectivos, son exactos.

Para el caso del métodos analíticos que van a ser utilizados en estudios de estabilidad, la evaluación de la selectividad es obligatoria.

La especificidad/selectividad, es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra, que pueden estar presentes (especificidad) o que se pudieran presentar por efectos ambientales y/o de interacción con los mismos componentes (selectividad) tales como: impurezas, productos de degradación o componentes de la misma muestra.

Determinación. Para determinar la especificidad, se debe demostrar que la respuesta analítica se debe únicamente al analito.

3.11.5. Exactitud del método. (Formula ver ANEXO N°1 Pruebas Estadísticas)

La exactitud del método debe ser determinada a todos los métodos de carácter cuantitativo.

La exactitud de un método analítico, es la concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra, a una cantidad fija.

Análisis de datos. La exactitud se evalúa mediante el porcentaje de recobro (cociente porcentual de la concentración adicional) considerando los resultados del análisis de las muestras. La diferencia entre el valor de la media aritmética del porcentaje de recobro y el valor verdadero aceptado (100%), mide el sesgo del método.

3.11.6. Linealidad e intervalo del método. (Formula ver ANEXO N°1 Pruebas Estadísticas)

Todo método analítico no debe presentar sesgo (error sistemático) dentro del intervalo de cuantificación, por lo que es necesario seleccionar al menos tres niveles de concentración (intervalo), que permitan demostrar exactitud y linealidad. Es necesario que el intervalo incluya los límites de especificación de la aplicación analítica del método

Linealidad

Es la capacidad de un método analítico para dar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito (sin sesgo) dentro de un intervalo dado.

Intervalo

Es el intervalo comprendido entre las concentraciones superior e inferior del analito (incluyendo dichas concentraciones) y para el que se ha demostrado que el analito es cuantificado con un nivel satisfactorio de precisión, exactitud y linealidad, cuando se aplica el método analítico.

Análisis de datos. Inicialmente es recomendable hacer una gráfica con los resultados obtenidos de la concentración adicionada contra la concentración recuperada del analito y por medio de su examen visual, determinar una posible relación lineal. En caso de existir visualmente una relación lineal, llevar a cabo el ajuste por mínimo cuadrados de la relación lineal, entre

concentración adicionada (x) y concentración recuperada (y). Es necesario que el análisis contemple la calidad de ajuste al modelo, por medio del coeficiente de determinación (r^2), la desviación estándar de la regresión ($S_{y/x}$) y el coeficiente de variación de regresión ($CV_{y/x}$). Puede ser necesario establecer la linealidad basada en una prueba estadística de falta de ajuste. El sesgo del método puede ser evaluado en función de pruebas estadísticas relacionadas a la pendiente (b) y la ordenada al origen (a).

3.11.7. Precisión del método. (Formula ver ANEXO N°1 Pruebas Estadísticas)

Cuando un método analítico es exacto y lineal, la variabilidad de un resultado analítico se debe a factores aleatorios, como la incertidumbre de las mediciones debidas a: la balanza analítica, material graduado, material volumétrico, instrumento de medición de la respuesta analítica, corridas analíticas, analistas, laboratorios, lotes de reactivos, etc. Para fines de un estudio de precisión, una corrida analítica es el análisis, al menos por triplicado, de una misma muestra de un producto, utilizando el método analítico, ejecutado por un mismo analista, bajo las mismas condiciones de análisis (mismos reactivos, mismos equipos, mismos instrumentos, materiales volumétricos, etc.)

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia relativa entre los resultados obtenidos al aplicar el método analítico, bajo las mismas condiciones analíticas (repetibilidad) o bajo diferentes condiciones analíticas (reproductibilidad), utilizando una muestra homogénea. La precisión de un método analítico generalmente se expresa como la desviación estándar o como el coeficiente de variación (desviación estándar relativa)

3.11.8. Repetibilidad

La repetibilidad se refiere a la variación de los resultados de las muestras, al aplicar el método en una corrida analítica. La repetibilidad es una propiedad

crítica del método analítico porque mide la variación del método analítico en la rutina de trabajo.

Determinación

La repetibilidad se determina a partir de los resultados obtenidos de la exactitud (porcentaje de recobro) y de la linealidad del método (porcentaje de recobro) y de la relación de la concentración adicionada contra la concentración recuperada.

3.11.9. Precisión intermedia (Formula ver ANEXO N°1 Pruebas Estadísticas)

La precisión intermedia expresa la variación dentro de un mismo laboratorio, cuando el método analítico se aplica en diferentes analistas (condiciones de precisión intermedia).

Determinación. La precisión intermedia de un método analítico se determina por el análisis de por lo menos tres alícuotas (muestras analíticas indicadas en el método), tomadas de una muestra homogénea; para ser analizadas en diferentes días (mínimo dos) y por diferentes analistas (mínimo dos).

Análisis de datos. Se evalúa por medio del coeficiente de variación de todos los resultados analíticos, el cual debe cumplir con el criterio de aceptación establecido.

3.11.10. Límite de detección del método

El límite de detección es una característica de desempeño analítico que debe determinarse cuando un método analítico se aplica como prueba límite.

El límite de detección (LD) es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de aplicación del método. Así las pruebas límite solamente indican que la cantidad del analito es superior o inferior a la concentración establecida. El límite de detección se expresa generalmente como la concentración

indicada en el método analítico (por ejemplo porcentaje, ppm, partes por billón, mg/g, etc.)

Determinación para métodos instrumentales. El límite de detección se puede determinar empleando el procedimiento basado en “la señal – ruido” o el de linealidad.

3.11.11. Límite de cuantificación del método

El límite de cuantificación es una característica de desempeño analítico, que determina la capacidad del método a concentraciones bajas del analito en la muestra y se debe determinar en los métodos cuantitativos categoría II (véase tabla 2).

El límite de cuantificación (LC) es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser determinada con exactitud y precisión aceptable, bajo las condiciones de aplicación del método. Las unidades del límite se expresan como se indica en el método analítico (por ejemplo porcentaje, ppm, partes por billón, mg/g, etc.).

3.11.12. Tolerancia del método. (Formula ver ANEXO N°1 Pruebas Estadísticas)

Los resultados de los métodos analíticos pueden variar por una serie de factores relacionados con diferentes condiciones externas o no inherentes al método (por ejemplo instrumentos, marcas de reactivos, proveedores de columnas, corridas analíticas, laboratorios, analistas, lotes de reactivos, etc.), por lo que es necesario investigar su reproducibilidad.

La tolerancia es el grado de reproducibilidad de los resultados de prueba obtenidos por el análisis de la misma muestra, bajo una variedad de condiciones tales como: diferentes laboratorios, analistas, instrumentos, lotes de reactivos, días, etc.

Determinación. Se deben establecer aquellos factores ajenos al método como: diferentes equipos, lotes de reactivos, columnas, etc., que se puedan

presentar al reproducir el método en otras condiciones. Fijar por lo menos dos condiciones y analizar una misma muestra por lo menos por triplicado a cada condición. Reportar los resultados de las muestras de las condiciones investigadas.

3.11.13. Robustez del método

Los resultados de los métodos analíticos pueden ser afectados por una serie de Factores relacionados con las condiciones instrumentales o inherentes a éste,(por ejemplo temperatura de la columna, presión en la columna, velocidad de flujo, pH de fases, volúmenes de solventes orgánicos para una extracción, etc.), los cuales se presentan normalmente durante una corrida analítica, por lo que es necesario investigar su efecto bajo pequeños cambios deliberados , fijados por el analista; para asegurar la confiabilidad de los resultados.

La robustez y la tolerancia son conceptos diferentes, ya que el primero se refiere a la influencia de factores internos del método que pudiesen afectar la exactitud del método, mientras que la tolerancia, se refiere a factores externos al método, que puedan impactar en la reproducibilidad de éste.

Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en las características normales de operación del método.

3.11.14. Procedimiento para validar un método

Cada validación de un procedimiento consiste en tres pasos:

- Establecimiento del protocolo de validación
- Realización de la validación,
- Elaboración del informe.

Establecer un protocolo de validación que contenga al menos la siguiente información:

Debe incluir: identificación única, objetivo, definición del sistema a validar, identificación de los parámetros, diseño del plan experimental y los criterios de aceptación. Debe especificar la o las matrices a evaluar, el método y debe ser firmado y fechado por las personas responsables de la validación y aprobación).

Criterios de aceptación**Realización de la validación.**

Una vez se ha aprobado el protocolo se procede a hacer la validación de acuerdo a lo planificado. Aquí se incluye el proceso de cálculo estadístico de los distintos parámetros evaluados.

Elaboración del informe y certificado de validación.

El informe de validación contendrá la información suficiente para poder concluir acerca de la validación que se ha desarrollado. Debe incluir: Protocolo de validación (o hacer referencia al mismo a través de un código), Resultados Analíticos, Resultados Estadísticos, Interpretación de resultados, Conclusiones, la Declaración de Aptitud del Método y cuando aplique el certificado de validación el cual podrá incluir:

- Analito evaluado
- Matriz o matrices ensayadas
- Técnica utilizada
- Documentos relacionados (protocolos, procedimientos, instrucciones de trabajo)
- Rango Validado
- Cuadro resumen con los resultados de los parámetros de desempeño evaluados.
- Analistas autorizados para la realización del ensayo.

- Además será autorizado por o las personas asignadas por el laboratorio.

3.12. Perfiles de Disolución. ⁽²⁾

Los Perfiles de Disolución (estudio in vitro) determinan la velocidad (cantidad/tiempo) y extensión (cantidad total), a la cual un fármaco se libera de la forma farmacéutica. En la práctica, ayudan a asegurar la calidad y su uniformidad lote a lote de un producto farmacéutico y a optimizar la forma de dosificación.

Un producto farmacéutico intercambiable, es aquel que contiene la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, y que cumple con las especificaciones de la Farmacopea Nacional. Mediante una prueba de intercambiabilidad, como los Perfiles de Disolución, es factible demostrar que un farmacéutico genérico intercambiable, es equivalente al medicamento innovador u original, es decir, que en la prescripción y uso se podrán intercambiar los medicamentos, sin necesidad de ajustar la dosis y con la certeza de que la eficacia del producto está garantizada.

Bioequivalencia Este término demuestra la intercambiabilidad entre el medicamento genérico y el medicamento innovador desde el punto de vista de la calidad, seguridad y eficacia. Los estudios de bioequivalencia se realizan para demostrar que el medicamento genérico es equivalente e intercambiable con el medicamento innovador en términos de eficacia terapéutica.

3.13. Criterios para la Verificación de Métodos Físicoquímicos y Farmacopeicos del La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). ⁽⁹⁾

- Clasificación del método
- Verificación del método
- Selección de la matriz
- Preparación de la muestra

- Evaluación de los parámetros de desempeño
- Criterios de aceptación
- Protocolo de verificación
- Informe de resultados

3.14. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata. (3)

- Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras provenientes de un perfil de disolución, deben ser validados.
- Las condiciones para la prueba de perfiles de disolución deben ser las establecidas en la FEUM y sus suplementos vigentes. Cuando en éstos no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados y, en última instancia, a otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.
- El estudio del perfil de disolución se debe registrar en un protocolo antes de su realización.
- Se deben realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, en cada uno de los medios de disolución.
- Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión.
- En los medios de disolución en los que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelvan en más del 85% en 15

minutos o menos, no es necesario emplear el t_2 y por lo tanto no es necesario caracterizar la curva ascendente.

- En cada uno de los medios de disolución utilizar una curva de calibración del estándar de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.
- El volumen extraído puede o no reemplazarse; cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota tomada en cada muestreo.
- Validación del método analítico para cuantificar el (los) fármaco(s) disuelto(s).
- Los métodos de análisis para la cuantificación del fármaco de interés deben validarse.
- La validación del método debe estar descrita en un protocolo, aprobado por el responsable del área analítica.

3.15. Evaluación de perfiles de disolución ⁽⁴⁾.

El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo en cada uno de los medios de disolución.

Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio en cada uno de los medios de disolución.

Si el CV% del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes,

se comparan los perfiles de disolución usando el f_2 definido en la siguiente ecuación:

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

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

En donde,

n = Número de puntos de muestreo

R_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para el producto de referencia

T_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio.

Calcular el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución, comparar los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto con un mínimo de 3 puntos, si el valor de f_2 es mayor o igual a 50, en el medio o en los 3 medios de disolución, según aplique los perfiles de disolución son similares.

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

4.1.1 Bibliográfico:

El trabajo se realizó en base a una recopilación de información bibliográfica referente al tema de investigación, a través de normativas nacionales e internacionales, libros oficiales, y artículos científicos.

4.1.2 Retrospectivo:

Trabajos previos de investigación realizados en nuestro país y en el extranjero sirvieron de referencia para efectuar algunas técnicas experimentales que contribuyan con el progreso del trabajo a ejecutar.

4.1.3 Prospectivo:

El trabajo se elaboró con el objetivo de que pueda ser utilizado como referencia en futuras investigaciones relacionadas con la temática.

4.1.4 Experimental:

El análisis se realizó en el Laboratorio de Análisis Físico - Químico de CENSALUD.

4.2 INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA:

Se realizó una búsqueda y revisión de información en libros oficiales y trabajos de investigación con temáticas relacionadas a estudios de perfiles de disolución. Para ello se visitaron las bibliotecas de las siguientes bibliotecas:

- Central de la Universidad de El Salvador.
- Dr. Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Universidad Salvadoreña Alberto Masferer (USAM).
- Internet.

4.3 INVESTIGACIÓN DE CAMPO

4.3.1 Universo

Está constituido por todos los productos genéricos de Acetaminofén tabletas 500 mg. además del producto innovador todos ellos comercializados en cadenas de Farmacias ubicadas en la Zona Médica del Área Metropolitana de San Salvador.

4.3.2 Muestreo

Para la conformación y determinación del tamaño de la muestra. se diseñó un estudio estadístico no probabilístico o determinístico. se seleccionaron dos productos genéricos más el medicamento innovador esta selección se llevó a cabo mediante los siguientes criterios de inclusión:

- Las tabletas fabricadas o distribuidas deberán de contener 500 mg de Acetaminofén.
- El número de tabletas seleccionadas por cada producto serán 200 tabletas, y estas deberán de ser del mismo lote para cada uno de los productos.
- Laboratorios que fabriquen o distribuyan tabletas de Acetaminofén 500 mg genérico en El Salvador.

- Las tabletas deben de contar con registro sanitarios vigente emitido por la Dirección Nacional de Medicamentos DNM.
- La fecha de vencimiento de cada lote debe de tener por lo menos un año de vigencia.
- La selección de los dos productos genéricos se realizará en base al precio comercial, tomando el de menor y mayor precio comercial.

4.3.3 Tipo de Muestreo

Dirigido o intencional. el cual consistió en seleccionar las unidades de estudio según el criterio de los investigadores siempre y cuando las unidades seleccionadas sean representativas.

4.4. Parte Experimental

El presente trabajo se realizó en tres etapas principales:

- En la primera etapa se realizaron pruebas de control de calidad fisicoquímico a cada uno de los lotes en estudio. utilizando parámetros tomados de la FEUM.
- La segunda etapa comprendió la validación del método de disolución de Acetaminofén tabletas 500 mg. Dicho método se validó de acuerdo a la Guía de Validación de Métodos Analíticos Fisicoquímicos OSA. tomando en cuenta también algunos apartados presentes en la Guía Para Verificación de Métodos Fisicoquímicos Farmacopeicos COFEPRIS.
- La tercera etapa consistió en realizar los perfiles de disolución del producto innovador y los productos genéricos en estudio; para poder obtener los resultados del factor de similitud (f_2) y del factor de diferencia (f_1) obtenidos en la disolución. Los cuáles fueron analizados e interpretados para concluir si los productos genéricos en estudio son intercambiables en lo que a equivalencia terapéutica respecta con el producto innovador.

4.4.1. Método de Análisis:

A continuación se presentan las metodologías utilizadas para la realización de cada una de las pruebas presentes en trabajo de investigación, así como la monografía de tabletas del principio cativo en estudio (Acetaminofén).

4.4.2. Monografía de Tabletetas Acetaminofén según Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos edición 11 ⁽⁴⁾.

Tabletetas Acetaminofén

Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_8H_9NO_2$ indicada en el marbete.

SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Acetaminofén y SRef-FEUM de p-aminofenol manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

UNIFORMIDAD DE DOSIS. Cumple los requisitos.

DISOLUCION.

Aparato: 2

Q= 80%

Velocidad: 50 rpm

Temperatura: 37 ± 0.5 °C

Volumen: 900 mL

Tiempos: 10. 15. 20. 30. 45 minutos

Medio de disolución. Fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio)

Preparación de estándar de referencia de acetaminofén.

Preparar una solución de la SRef de acetaminofén en SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio) que contenga 5.0 µg/mL de paracetamol.

Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min, filtrar inmediatamente una porción de esta solución. Tomar una alícuota de esta solución y diluir con SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio) para tener una concentración aproximada de 5.0 µg/mL de paracetamol y mezclar. Determinar la absorbancia de 243 nm, emplear celdas de 1 cm y SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio) como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de C₈H₉NO₂ disuelto por medio de la siguiente formula

$$\frac{100 CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)}{M}$$

Dónde:

C = Cantidad por mililitro de acetaminofén en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

M = Cantidad de principio activo indicada en el marbete.

VALORACION.

Fase Móvil. Agua:Metanol (3:1), filtrar y desgasificar; hacer los ajustes necesarios para obtener el sistema cromatografico deseado.

Preparación de Referencia. Preparar una solución en la fase móvil de la SRef que contenga 10 µg/mL de paracetamol.

Preparación de muestra. Pesar no menos de 20 tabletas calcular su peso promedio triturar hasta polvo fino pesar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de paracetamol pasar a un matraz volumétrico de 200 mL agregar 100 mL de la fase móvil agitar mecánicamente durante 10 min y llevar al aforo con la fase móvil mezclar. Pasar una alícuota de 5.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 250 mL y llevar al aforo con la fase móvil mezclar. Filtrar una porción de esta solución a través de un filtro de porosidad de 0.5 µm. descartando los primeros 10 mL del filtrado. Utilizar el filtrado claro para la prueba.

Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 243 nm; columna de 30 cm x 3.9 mm, empacada con L1; flujo de 1.5 mL/min.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta. La eficiencia de la columna no es menor de 1000 platos teóricos., actor de cola no es mayor que 2.0 y el coeficiente de variación no es mayor que 2.0%. Una vez ajustado los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado en volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad de C₈H₉NO₂ en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente formula:

$$CD \left(\frac{Am}{Aref} \right)$$

Dónde:

C = Cantidad por mililitro de paracetamol en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

Am = Área bajo el pico obtenida con la preparación de la muestra.

Aref = Área bajo el pico obtenida con la preparación de referencia.

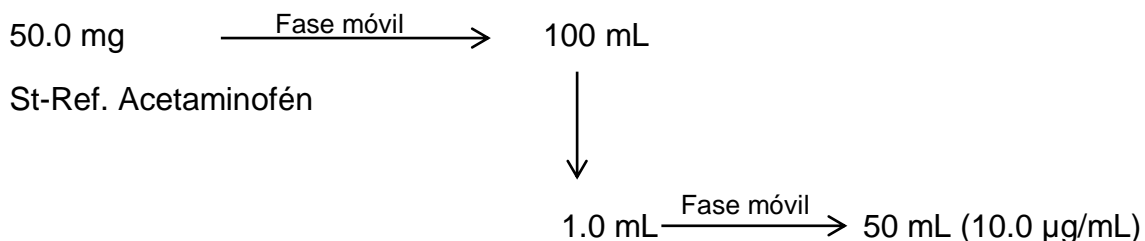
4.5 Método de Análisis Control de Calidad Tabletas de Acetaminofén 500 mg del producto innovador y dos medicamentos genéricos según Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos edición 11.**Ensayo.**

Fase móvil. Agua calidad HPLC:Metanol HPLC (3:1) filtrar y desgasificar; hacer los ajustes necesarios para obtener el sistema cromatografico deseado.

Preparación de estándar de referencia de acetaminofén.

Pesar 50.0 mg de Estándar de Referencia de Acetaminofén (si no se encuentra al 100% realizar cálculo de compensación) trasladar a un balón volumétrico de 100 mL adicionar 30 mL de fase móvil, ultrasonificar durante 15 min o el tiempo que sea necesario hasta que el estándar de acetaminofén esté completamente disuelto, llevar a aforo con fase móvil tomar una alícuota de 1.0 mL trasladarla a un balón volumétrico de 50 mL llevar a aforo con fase móvil, concentración final del estándar: 10.0 µg/mL.

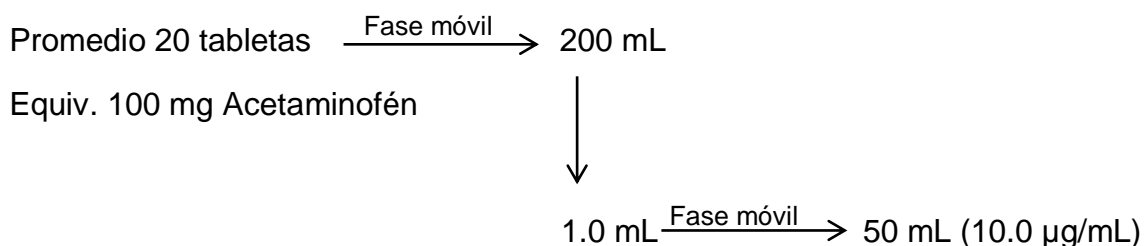
Cascada de dilución estándar de referencia de acetaminofén.



Preparación de muestra acetaminofén tabletas 500 mg.

Pesar no menos de 20 tabletas (juntas) calcular su peso promedio triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 100.0 mg de acetaminofén trasladar a un balón volumétrico de 200 mL adicionar 100 mL de fase móvil ultrasonificar durante 15 min o el tiempo que sea necesario hasta que el polvo de acetaminofén esté completamente disuelto, llevar a aforo con fase móvil tomar una alícuota de 1.0 mL trasladar a un balón volumétrico de 50 mL llevar a aforo con fase móvil, concentración final del estándar: 10.0 µg/mL.

Cascada de dilución muestra acetaminofén tabletas 500 mg.



Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta.

Uniformidad de unidad de dosis (variación de peso).

Tabletas (Sin recubrimiento. y tabletas recubiertas con película).

Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente, calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas expresado como el porcentaje de la cantidad declarada, relacionando la masa de cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto. Calcular el valor de aceptación.

Cálculo del valor de aceptación. Calcular el valor de aceptación como se indica en el Procedimiento para uniformidad de contenido reemplazando el contenido individual de las unidades dosis por el contenido estimado individualmente. x_i : x_1 , x_2 x_n = Contenido estimado individual de las unidades analizadas.

$$x_i = m_i A / \bar{m}$$

Dónde:

$m_1 m_2$ m_n = Masas individuales de las unidades analizada.

A= Contenido de principio activo (porcentaje de la cantidad declarada) determinado como se describe en la valoración.

\bar{m} = Media de las masas individuales ($m_1 m_2$ m_n)

Disolución.

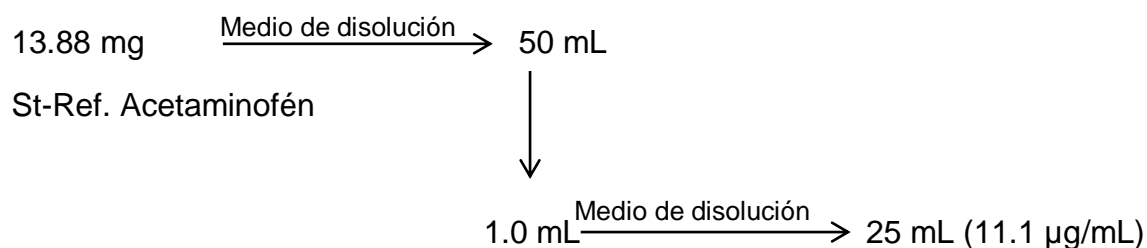
Medio de disolución. SA de fosfato pH 5.8 (Fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio)

Preparación de estándar de referencia de acetaminofén.

Pesar 13.88 mg de estándar de referencia de acetaminofén (si no se encuentra al 100% realizar cálculo de compensación) pasar a un balón volumétrico de 50mL adicionar 25 mL de medio de disolución, ultrasonificar durante 15 min o el tiempo

que sea necesario hasta que el estándar de acetaminofén esté completamente disuelto, llevar a aforo con medio de disolución tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 25 mL y llevar a aforo con fase móvil, concentración final del estándar: 11.1 µg/mL.

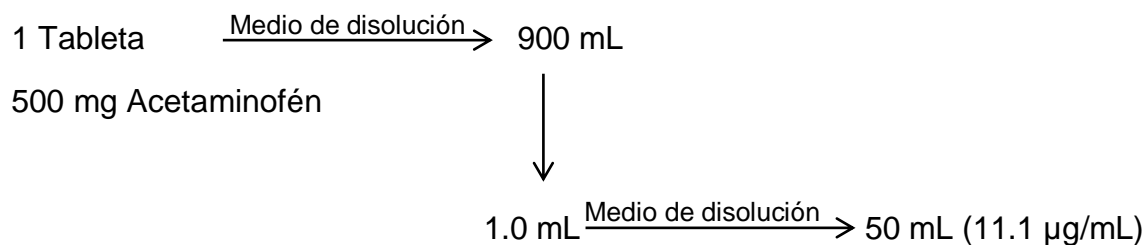
Cascada de dilución estándar de referencia de acetaminofén.



Preparación de muestra de acetaminofén tabletas 500 mg

Colocar cada tableta en el aparato con 900mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min tomar inmediatamente la muestra de cada uno de los vasos del disolutor filtrar cada una de ellas, tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 50 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento para cada una de la soluciones filtradas anteriormente) concentración final del estándar: 11.1 µg/mL.

Cascada de dilución muestra acetaminofén tabletas 500 mg.



Procedimiento: Determinar la cantidad disuelta de acetaminofén empleando la absorción UV a una longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 243 nm en porciones filtradas de la solución de análisis, determinar las absorbancias de cada una de las muestras de acetaminofén tabletas 500 mg y estándar de referencia de acetaminofén en celdas de 1 cm. utilizando medio de disolución como blanco.

4.6 Parámetros de desempeño a evaluar para la validación del método de disolución tabletas Acetaminofén 500 mg según guía de validación de métodos analíticos fisicoquímicos del Organismo Salvadoreño de Acreditación (OSA).

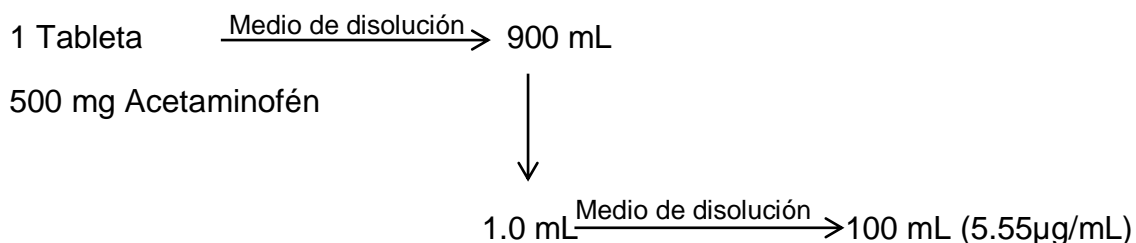
Repetibilidad.

Se realizaron 3 niveles (50 %, 100 %, y 150 %). repitiendo 10 veces cada nivel.

Solución muestra al 50 % acetaminofén tabletas 500 mg

Colocar cada tableta en el aparato con 900mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min tomar inmediatamente la muestra de cada uno de los vasos del disolutor, filtrar cada una de ellas tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 50 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento para cada una de la soluciones filtradas anteriormente) concentración final del estándar: 5.55 µg/mL.

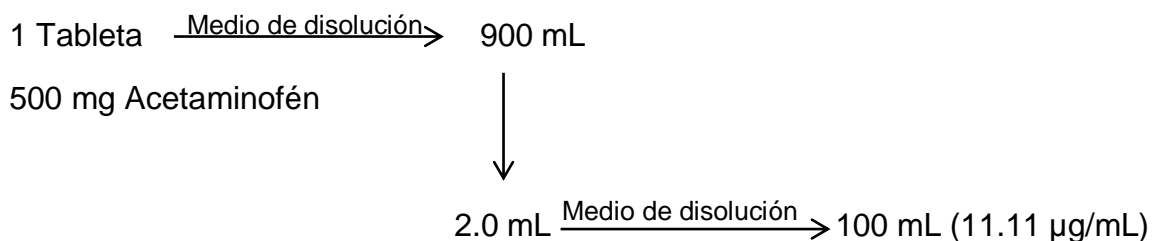
Cascada de dilución de la solución muestra al 50 %.



Solución muestra al 100 % acetaminofén tabletas 500 mg

Colocar cada tableta en el aparato con 900mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min tomar inmediatamente la muestra de cada uno de los vasos del disolutor, filtrar cada una de ellas tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 50 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento para cada una de la soluciones filtradas anteriormente) concentración final del estándar: 11.1 µg/mL.

Cascada de dilución muestra al 100 %.

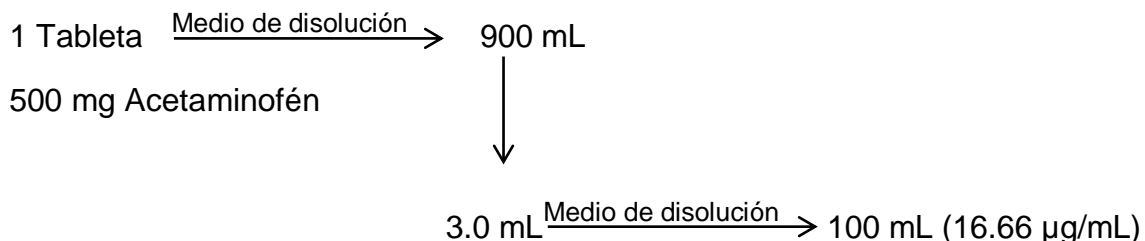


Solución muestra al 150 %

Colocar cada tableta en el aparato con 900mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min tomar inmediatamente la muestra de cada uno de los vasos del disolutor filtrar cada una de ellas, tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 50 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este

procedimiento para cada una de la soluciones filtradas anteriormente) concentración final del estándar: 16.66 $\mu\text{g/mL}$.

Cascada de dilución solución muestra al 150 %.



Procedimiento: Determinar la cantidad disuelta de acetaminofén empleando la absorción UV a una longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 243 nm en porciones filtradas de la solución de análisis, determinar las absorbancias de cada una de las muestras de acetaminofén tabletas 500 mg y estándar de referencia de acetaminofén en celdas de 1 cm. utilizando medio de disolución como blanco.

Precisión intermedia.

Se realizó el método de disolución de Acetaminofén tabletas 500 mg con las variaciones siguientes: diferentes analistas y día que se realizó el análisis, cada analista realizó la prueba por duplicado.

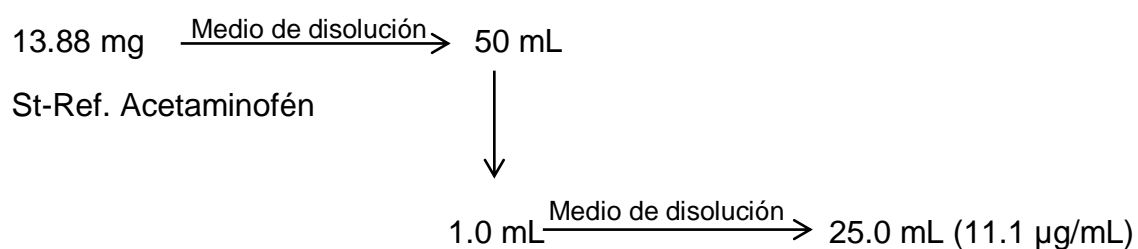
Medio de disolución. SA de fosfato pH 5.8 (Fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio)

Preparación de estándar de referencia de acetaminofén.

Pesar 13.88 mg de estándar de referencia de acetaminofén (si no se encuentra al 100% realizar cálculo de compensación) pasar a un balón volumétrico de 50mL adicionar 25 mL de medio de disolución, ultrasonificar durante 15 min o el tiempo

que sea necesario hasta que el estándar de acetaminofén esté completamente disuelto, llevar a aforo con medio de disolución tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 25 mL y llevar a aforo con fase móvil, concentración final del estándar: 11.1 µg/mL.

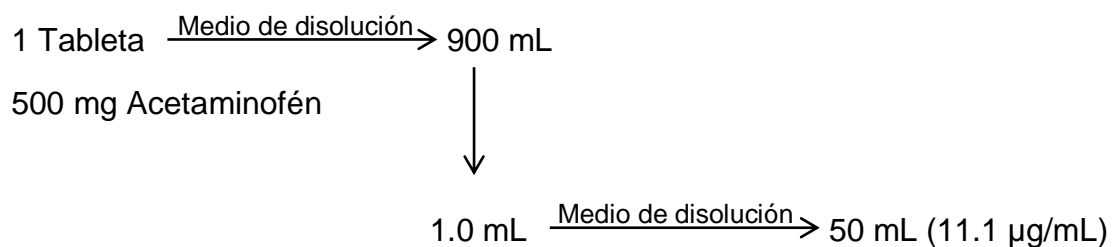
Cascada de dilución estándar de referencia acetaminofén tabletas 500 mg.



Preparación muestra acetaminofén tabletas 500 mg.

Colocar cada tableta en el aparato con 900mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min tomar inmediatamente la muestra de cada uno de los vasos del disolutor, filtrar cada una de ellas tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 50 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento para cada una de la soluciones filtradas anteriormente) concentración final del estándar: 11.1 µg/mL.

Cascada de dilución de preparación de muestra.



Procedimiento: Determinar la cantidad disuelta de acetaminofén empleando la absorción UV a una longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 243 nm en porciones filtradas de la solución de análisis, determinar las absorbancias de cada una de las muestras de acetaminofén tabletas 500 mg y estándar de referencia de acetaminofén en celdas de 1 cm. utilizando medio de disolución como blanco.

4.7 Perfiles de Disolución según Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos edición 11.

Se determinaron los perfiles de disolución para el producto innovadora (A) y los productos genéricos nacionales (B, C) considerando lo siguiente:

Unidades: 12 tabletas

Tiempos de muestreo: 10, 15, 20, 30, 45 minutos

Alícuota: 10 mL de medio de disolución (con reemplazo del mismo)

Para la medición espectrofotométrica se elaboró una curva de calibración, se interpolaron las absorbancias de las alícuotas de los diferentes tiempos de muestreo y se obtuvieron las concentraciones de la soluciones considerando los factores de dilución respectivos a los tiempos de muestreo, Se obtuvieron las gráficas de los perfiles de disolución para el producto innovador así como para los productos genéricos nacionales.

Determinación de datos obtenidos en cada uno de los medicamentos seleccionados:

- Cuantificación de Principio Activo.
- Porcentaje de Principio Activo Disuelto.

4.8 Comparación de Perfiles de Disolución según Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos edición 11.

- Factor de Diferencia (f1)
- Factor de Similitud (f2).
- Interpolación de las curvas de cuantificación de porcentaje de principio activo versus tiempo.

5.0 RESULTADOS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

5.1. Resultados de la prueba de disolución del producto innovador y de los productos genéricos.

En la tabla N° 3 se presentan los resultados obtenidos para la prueba de disolución correspondiente al producto innovador como los productos a prueba (Genéricos). Se realizó la prueba bajo las condiciones especificadas en la Farmacopea de los estados Unidos Mexicanos (FEUM).

Tabla N° 2. Condiciones de la prueba de disolución

Prueba de disolución	
Nombre del producto	Acetaminofén 500 mg
Medio de disolución	SA de Fosfato de potasio pH 5.8
Volumen (mL)	900
Aparato	2 (paleta)
Velocidad (rpm)	50
Tiempo (min)	30
Q (%)	80
Volumen de muestreo (mL)	10
Longitud de onda (nm)	243
Equipo	Espectrofotómetro UV-VIS/Disolutor
Absorbancia del estándar	0.6940

Tabla N° 3. Comparación de resultados de la prueba de disolución

Tableta	Innovador A		Genérico B		Genérico C	
	Abs	% SR	Abs	% SR	Abs	% SR
1	0.7218	103	0.6998	100	0.6630	95
2	0.7099	101	0.7017	100	0.6816	97
3	0.7150	102	0.7184	102	0.7048	101
4	0.7288	104	0.6954	99	0.6872	98
5	0.7241	103	0.7201	103	0.6998	100
6	0.7475	107	0.7140	102	0.7066	101
Promedio	0.7245	103	0.7082	101	0.6905	99
Estándar	0.6940					

CRITERIO DE ACEPTACIÓN (ver Tabla N° 1)

Etapa	Unidades	Criterios de aceptación
S1	6	Cada unidad no es menor que $Q + 5\%$
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad s menor que $Q - 15\%$.
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor a Q . no más de 2 unidades inferiores a $Q - 25\%$

Interpretación de resultados

Prueba de disolución:

Las tabletas deben de encontrarse disueltas en un tiempo de 30 minutos y debe disolverse no menos del 80 % mas 5 % del porcentaje sobre lo rotulado para cumplir con el criterio S1 de disolución. Los productos cumplen con lo especificado en la prueba de disolución para el criterio S1. (Ver tablas N° 3).

5.2. Resultados de la prueba de valoración (ensayo) del producto innovador y de los productos genéricos.

En la tabla N° 5 se presentan los resultados obtenidos para la prueba de valoración (ensayo) correspondiente al producto innovador como los productos a prueba (genéricos). Se realizó la prueba bajo las condiciones especificadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM.

Tabla N° 4. Condiciones de la prueba de valoración (ensayo)

Valoración (ensayo)	
Equipo	Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución
Columna	Empaque L1(RP-18) (4.0 x 125)mm*(5 μ m)
Longitud de onda	243 nm
Flujo	1.5 mL/min
Volumen de inyección	10 μ L
Fase móvil	Agua : Metanol (3:1)

Tabla N° 5. Comparación de resultados de la prueba de valoración (ensayo)

Tableta	Innovador A		Genérico B		Genérico C	
	Área	% SR	Área	% SR	Área	% SR
1	293287	98.27	296812	99.47	298204	99.47
2	293377	98.30	296931	99.51	298184	99.46
3	286108	95.63	295201	98.66	294964	98.85
4	286101	95.63	295193	98.66	296141	99.24
Promedio		96.96		99.10		99.26
Estándar	298353		298353		298353	

Criterio de aceptación:

Contiene no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad de $C_8H_9NO_2$

Interpretación de resultados

Prueba de ensayo

La farmacopea especifica un porcentaje sobre lo rotulado entre el 90.0 %-110.0 %; cumpliendo la prueba tanto del producto de innovador (A) como los productos genéricos (B y C) con porcentajes obtenidos para el producto innovador 96.96 % y genérico fueron 99.10 % y 99.26 % respectivamente por lo tanto se puede decir que cumple con el criterio de aceptación para la prueba de valoración (ensayo) (ver tablas N° 5).

5.3. Resultados de la prueba de uniformidad de contenido por variación de peso del producto innovador y de los productos genéricos.

En las tablas N° 6 se presentan los datos obtenidos de la prueba de Uniformidad de Contenido por Variación de Peso correspondientes al producto innovador como a los productos a prueba (Genéricos).

Tabla N° 6. Comparación de resultados de la prueba de variación de peso

Tableta	Innovador A		Genérico B		Genérico C	
	Peso	% SR	Peso	% SR	Peso	% SR
1	0.6063	96.6	0.5608	99.3	0.6350	98.3
2	0.6061	96.6	0.5554	98.3	0.6317	97.8
3	0.5990	95.4	0.5494	97.3	0.6355	98.4
4	0.6183	98.5	0.5588	98.9	0.6440	99.7
5	0.6102	97.2	0.5581	98.8	0.6456	99.9
6	0.6103	97.2	0.5643	99.9	0.6507	100.7
7	0.6069	96.7	0.5632	99.7	0.6410	99.2
8	0.6115	97.4	0.5626	99.6	0.6412	99.2
9	0.6041	96.2	0.5575	98.7	0.6452	99.9
10	0.6131	97.7	0.5652	100.1	0.6435	99.6
Promedio	0.6083	97.0	0.5595	99.1	0.6413	99.3
Desv. Esr.		0.85		0.85		0.89
AV		3.58		2.03		2.14

Criterio de aceptación:

El valor de AV debe ser menor o igual al 15.0%

Interpretación de resultados**Prueba de uniformidad de unidad de dosis por variación de peso**

Los valores obtenidos en el producto de referencia se encuentran dentro de los límites sugeridos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para el primer criterio L1 menores al 15%. Al igual que para los productos genéricos por lo tanto se cumple la prueba de uniformidad de unidad de dosis por variación de peso (ver tabla N° 6).

5.4. Resultados de la prueba de repetibilidad del método y precisión intermedia correspondientes a la validación de la disolución**Repetibilidad**

En las tablas N° 8, 9 y 10 se presentan los resultados obtenidos para la prueba de repetibilidad del método. Se realizó la prueba bajo las condiciones

especificadas en el protocolo de validación el cual fue elaborado según lo indica la Guía de Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos G 9.6 del Organismo Salvadoreño de Acreditación (OSA).

Tabla N° 7. Condiciones de la prueba de repetibilidad del método.

Prueba de disolución Repetibilidad del Método	
Nombre del producto	Acetaminofén 500 mg
Lote	AA0033
Medio de disolución	SA de Fosfato de potasio pH 5.8
Volumen (mL)	900
Aparato	2 (paleta)
Velocidad (rpm)	50
Tiempo (min)	30
Q (%)	80
Volumen de muestreo (mL)	10
Longitud de onda (nm)	243
Equipo	Espectrofotómetro UV-VIS /Disolutor

Tabla N° 8. Resultados de la prueba de repetibilidad del método 50 %

Mx.	CONCENTRACION	ABSORBANCIA
1	50%	0.3664
2	50%	0.3588
3	50%	0.3597
4	50%	0.3716
5	50%	0.3552
6	50%	0.3657
7	50%	0.3586
8	50%	0.3766
9	50%	0.3599
10	50%	0.3577
Promedio		0.3577
Desviación Estándar		0.007
CV		1.92

Tabla N° 9. Resultados de la prueba de repetibilidad del método 100 %

Mx.	CONCENTRACION	ABSORBANCIA
1	100%	0.7314
2	100%	0.7668
3	100%	0.7257
4	100%	0.7223
5	100%	0.7242
6	100%	0.7285
7	100%	0.7195
8	100%	0.7237
9	100%	0.7232
10	100%	0.7234
Promedio		0.7234
Desviación Estándar		0.014
CV		1.90

Tabla N° 10. Resultados de la prueba de repetibilidad del método 150 %

Mx.	CONCENTRACION	ABSORBANCIA
1	150%	1.0763
2	150%	1.0821
3	150%	1.0909
4	150%	1.0868
5	150%	1.0873
6	150%	1.0786
7	150%	1.0862
8	150%	1.0808
9	150%	1.0857
10	150%	1.0798
Promedio		1.0798
Desviación Estándar		0.005
CV		0.43

Tabla N° 14. Resultados de la prueba de precisión intermedia disolución 2

Día 2								Josué Murcia	
Tableta	Peso(g)	Abs	Wp/Wtab	%SR Tableta	FD Mx.	Prom Abs St	Conc. St	mg/tab	%SR
1	0.6108	0.7181	0.9951	0.2	45	0.7025	11.1	508.1121	101.62
2	0.6068	0.7071	1.0017					503.6269	100.73
3	0.6084	0.7051	0.9991					500.8817	100.18
4	0.6142	0.7254	0.9896					510.4361	102.09
5	0.6026	0.6948	1.0087					498.3155	99.66
6	0.6042	0.6863	1.0060					490.9157	98.18
Promedio	0.6078	0.7061							100.41
Desv. Est.	0.0043	0.0144							1.41
%RSD									0.01

Tabla N° 15. Resultados de prueba de precisión intermedia disolución 1

	Disolución 1	
	Analista 1	Analista 2
	101.68	102.29
	97.93	99.75
	100.26	100.32
	100.86	101.79
	97.28	101.13
	98.93	102.88
Media	99.49	101.36
Desv. Est.	1.73	1.19
Desv. Est. 2	2.99	1.41
S2	2.20	
t Estudent	-2.18	
Fisher	2.11	
t Estudent tablas	1.812	
Fisher tablas	6.608	

Tabla N° 16. Resultados de la prueba de precisión intermedia disolución 2

	Disolución 2	
	Analista 1	Analista 2
	102.02	101.62
	105.87	100.73
	99.29	100.18
	104.42	102.09
	99.91	99.66
	101.80	98.18
Media	102.22	100.41
Desv. Est.	2.54	1.41
Desv. Est. 2	6.46	1.99
S2	4.22	
T Estudent	1.53	
Fisher	3.24	
t Estudent tablas	1.812	
Fisher tablas	6.608	

Criterio de aceptación:

t Estudent experimental < t Estudent tabla

Fisher experimental < Fisher tabla

Interpretación de resultados**Prueba de precisión intermedia**

Los resultados obtenidos en la prueba de precisión intermedia cumplen con los criterios de aceptación ya que estos presentan un t -experimental menor que el de tablas, así como un f menor al de tablas para la prueba de Fisher.

5.5 Comparación de perfiles de disolución del producto innovador y de los productos genéricos.

Tabla N° 17. Condiciones de perfiles de disolución del producto genérico B con producto innovador A.

Producto de Referencia (R)	Acetaminofén 500 mg	Lote	AA0033
Producto Prueba (T)	Acetaminofén 500 mg	Lote	SVF0468
Medio de disolución	SA de Fosfato de potasio pH 5.8		
Volumen (mL)	900		
Aparato	2 (paleta)		
Velocidad (rpm)	50		
Volumen de muestreo (mL)	10		
Longitud de onda (nm)	243		
Equipo	Espectrofotómetro UV-VIS /Disolutor		

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

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

En donde,

n = Número de puntos de muestreo

R_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para el producto de referencia

T_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio.

Calcular el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución, comparar los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto con un mínimo de 3 puntos, si el valor de f_2 es mayor o igual a 50, en el medio o en los 3 medios de disolución, según aplique los perfiles de disolución son similares.

Tabla N° 18. Porcentaje disuelto del producto genérico B comparado con el producto innovador A.

	Acetaminofén 500 mg				Lote	AA0033																		
Producto Prueba (T)	Acetaminofén 500 mg				Lote	SVF0468				Velocidad (rpm)				50										
Medio de disolución	SA de Fosfato de potasio pH 5.8								Volumen de muestreo (mL)				10											
Volumen (mL)	900								Longitud de onda (nm)				243											
Aparato	2 (paleta)								Equipo				Espectrofotómetro UV-VIS /Disolutor											
	10 minutos				15 minutos				20 minutos				30 minutos				45 minutos							
Tableta	R %	T%	I R-T I	(R - T)^2	R %	T%	I R-T I	(R - T)^2	R %	T%	I R-T I	(R - T)^2	R %	T%	I R-T I	(R - T)^2	R %	T%	I R-T I	(R - T)^2	R %	T%	I R-T I	(R - T)^2
1	96.02	87.76	8.26	68.30	96.30	82.73	13.57	184.10	82.26	95.29	13.03	169.89	95.21	97.60	2.38	5.69	91.50	95.28	3.78	14.31				
2	91.38	88.62	2.75	7.59	97.99	94.39	3.60	12.99	94.58	97.56	2.97	8.85	93.43	98.38	4.95	24.48	88.84	97.43	8.59	73.85				
3	89.57	89.39	0.18	0.03	95.98	93.35	2.63	6.92	97.38	95.42	1.96	3.84	92.44	100.13	7.69	59.12	91.25	95.72	4.47	19.96				
4	97.06	88.09	8.98	80.59	97.24	95.99	1.25	1.56	96.46	96.21	0.25	0.06	92.51	95.28	2.77	7.66	89.66	97.82	8.15	66.50				
5	95.08	89.87	5.21	27.12	96.54	94.95	1.59	2.53	93.31	96.12	2.81	7.89	92.29	96.17	3.88	15.04	89.10	96.46	7.36	54.17				
6	95.19	88.55	6.63	44.00	97.38	94.38	3.00	9.01	94.69	98.43	3.74	14.00	96.98	97.24	0.26	0.07	89.43	97.09	7.66	58.70				
7	97.20	85.62	11.58	134.12	95.94	96.10	0.16	0.03	95.95	99.74	3.78	14.31	93.98	95.95	1.97	3.90	92.42	92.87	0.45	0.20				
8	97.36	84.03	13.34	177.84	95.90	91.42	4.48	20.09	93.09	93.27	0.18	0.03	92.18	95.72	3.54	12.50	90.59	92.50	1.91	3.63				
9	97.94	84.91	13.03	169.89	94.66	92.81	1.85	3.42	95.08	94.18	0.89	0.79	95.35	94.94	0.41	0.17	94.57	94.14	0.42	0.18				
10	94.76	85.69	9.07	82.32	97.75	93.72	4.03	16.24	90.48	93.12	2.63	6.92	94.16	95.38	1.22	1.49	93.57	94.46	0.89	0.79				
11	98.95	82.54	16.42	269.59	97.76	92.42	5.35	28.57	83.77	95.28	11.51	132.54	96.20	94.16	2.04	4.17	92.05	95.14	3.10	9.59				
12	97.95	83.07	14.88	221.54	98.32	93.55	4.77	22.75	95.05	95.53	0.48	0.23	94.95	95.82	0.86	0.75	93.75	95.34	1.59	2.53				
Sumatoria	1148.46	1038.1	110.34	1282.94	1161.77	1115.8	46.28	308.21	1112.10	1150.1	44.24	359.36	1129.70	1156.76	31.98	135.03	1096.72	1144.25	48.38	304.42				
Media	95.67	86.48			96.81	92.92			92.55	95.83			94.13	96.38			91.37	95.34						
Minimo	89.57	82.54			94.66	82.73			82.26	93.12			92.18	94.16			88.84	92.50						
Maximo	98.95	89.87			98.32	96.10			97.38	99.74			96.98	100.13			94.57	97.82						
Desv. Est.	2.79	2.52			1.10	3.51			4.86	1.97			1.62	1.67			1.93	1.69						
CV	2.91	2.92			1.13	3.78			5.25	2.06			1.72	1.73			2.12	1.77						
F1	9.61				3.98				3.98				2.83				4.41							
F2	41.70				57.02				55.39				65.72				57.16							

Tabla N° 19. Resultados globales de f1, f2, cv del producto genérico B comparado con el producto innovador A

Tiempo	R %	T %	R-T	(R - T)^2
0	0	0	0	0
10	95.67	86.48	9.19	84.48
15	96.81	92.92	3.89	15.12
20	92.5	95.83	3.27	10.72
30	94.13	96.38	2.26	5.09
45	91.38	95.34	3.97	15.73
Sumatoria	470.53	466.95	22.58	131.13
Media	94.08	93.32		
Mínimo	91.37	86.48		
Máximo	96.81	95.34		
Desv. Est.	2.21	4.08		
CV	2.35	4.38		
F1	4.79			
F2	66.03			

Tabla N° 20. Resumen de f1, f2, cv del producto genérico B comparado con el producto innovador A

Tiempo	CV Innovador	Resultado	CV Genérico	Resultado	F1	Resultado	F2	Resultado
10	2.91	Cumple	2.92	Cumple	10.00	Cumple	42.00	No
15	1.13	Cumple	3.78	Cumple	4.00	Cumple	57.00	Cumple
20	5.25	Cumple	2.06	Cumple	4.00	Cumple	55.00	Cumple
30	1.72	Cumple	1.73	Cumple	3.00	Cumple	66.00	Cumple
45	2.12	Cumple	1.77	Cumple	4.00	Cumple	57.00	Cumple

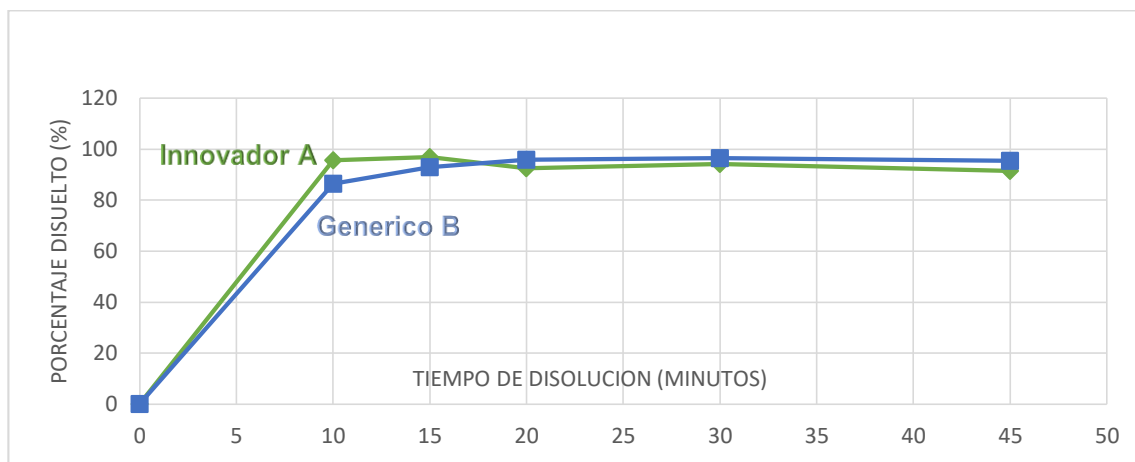


Figura N° 2 Grafico de comparación de los porcentajes disueltos del producto innovador A comparado con producto genérico B

Criterio de aceptación:

f1 0 – 15 %

f2 50 – 100 %

CV primer tiempo menor 20 %

CV resto de tiempos menor a 10 %

Interpretación de resultados

Perfiles de disolución producto innovador A comparado con producto genérico B

El Coeficiente de Variación (CV) del primer tiempo de muestreo no debe ser mayor del 20%, cumpliendo el genérico B con este criterio debido a que el valor obtenido es de 2.91%.

El Coeficiente de Variación (CV) de los demás tiempos de muestreo debe de ser menor del 10%, Cumpliendo el genérico B con este criterio debido a que los valores de CV de los demás tiempos son menores.

El Factor de similitud F2 debe ser un valor cercano a 100, en un intervalo de 50-100 siendo estos valores un indicativo de curvas de perfiles de disolución

similares. El valor f_2 del primer tiempo de muestreo del genérico B no cumple debido a que el valor es menor de 50.

El Factor de diferencia f_1 debe ser un valor cercano a 1, en un intervalo de 1-15 siendo estos valores un indicativo de curvas de perfiles de disolución diferentes. El genérico B cumple con este criterio debido a que los valores de f_1 de todos los tiempos de muestreo son menores de 15.

El producto genérico B cumple con el factor de diferencia f_1 global ya que el valor obtenido es menor de 15, y cumple con el factor de similitud f_2 global por que el valor obtenido es mayor de 50.

El producto genérico B no se puede considerar un genérico intercambiable por que no cumple con todos los parámetros para la prueba de perfiles de disolución.

Tabla N° 21. Condiciones de perfiles de disolución del producto genérico C con producto innovador A.

Producto de Referencia (R)	Acetaminofén 500 mg	Lote	AA0033
Producto Prueba (T)	Acetaminofén 500 mg	Lote	H4061
Medio de disolución	SA de Fosfato de potasio pH 5.8		
Volumen (mL)	900		
Aparato	2 (paleta)		
Velocidad (rpm)	50		
Volumen de muestreo (mL)	10		
Longitud de onda (nm)	243		
Equipo	Espectrofotómetro UV-VIS /Disolutor		

Tabla N° 22. Porcentaje disuelto del producto genérico C comparado con el producto innovador A.

Producto de Referencia (R)		Acetaminofén 500 mg		Lote	AA0033															
Producto Prueba (T)		Acetaminofén 500 mg		Lote	H4061		Velocidad (rpm)				50									
Medio de disolución		SA de Fosfato de potasio pH 5.8						Volumen de muestreo (mL)				10								
Volumen (mL)		900						Longitud de onda (nm)				243								
Aparato		2 (paleta)						Equipo				Espectrofotómetro UV-VIS /Disolutor								
Tableta	10 minutos				15 minutos				20 minutos				30 minutos				45 minutos			
	R %	T%	R-T	(R - T)^2	R %	T%	R-T	(R - T)^2	R %	T%	R-T	(R - T)^2	R %	T%	R-T	(R - T)^2	R %	T%	R-T	(R - T)^2
1	96.02	63.95	32.07	1028.55	96.30	84.66	11.64	135.40	82.26	93.49	11.22	126.00	95.21	97.89	2.67	7.14	91.50	94.29	2.80	7.82
2	91.38	65.06	26.31	692.46	97.99	91.95	6.04	36.53	94.58	95.13	0.55	0.30	93.43	97.62	4.19	17.59	88.84	94.84	6.00	36.04
3	89.57	78.57	10.99	120.82	95.98	93.99	1.99	3.95	97.38	97.76	0.38	0.15	92.44	98.82	6.37	40.62	91.25	95.93	4.67	21.84
4	97.06	89.54	7.52	56.62	97.24	91.77	5.47	29.90	96.46	95.56	0.90	0.82	92.51	95.64	3.12	9.76	89.66	93.97	4.30	18.52
5	95.08	73.05	22.02	485.10	96.54	94.65	1.89	3.58	93.31	94.34	1.03	1.06	92.29	95.94	3.65	13.29	89.10	94.18	5.08	25.85
6	95.19	65.06	30.12	907.51	97.38	91.54	5.84	34.09	94.69	96.43	1.74	3.03	96.98	97.20	0.22	0.05	89.43	95.75	6.32	39.92
7	97.20	55.44	41.76	1743.97	95.94	90.07	5.87	34.41	95.95	95.24	0.71	0.51	93.98	94.71	0.73	0.53	92.42	94.97	2.55	6.50
8	97.36	66.18	31.18	972.21	95.90	92.14	3.76	14.10	93.09	94.76	1.67	2.80	92.18	95.42	3.23	10.46	90.59	95.42	4.82	23.27
9	97.94	68.03	29.91	894.34	94.66	90.81	3.85	14.83	95.08	95.97	0.89	0.79	95.35	94.90	0.45	0.20	94.57	93.39	1.18	1.39
10	94.76	60.37	34.39	1182.49	97.75	94.06	3.69	13.59	90.48	95.57	5.08	25.85	94.16	90.94	3.22	10.37	93.57	86.28	7.29	53.16
11	98.95	64.25	34.70	1204.27	97.76	95.20	2.56	6.57	83.77	95.62	11.86	140.55	96.20	93.75	2.45	6.02	92.05	93.14	1.10	1.20
12	97.95	68.42	29.54	872.35	98.32	92.65	5.67	32.20	95.05	93.95	1.10	1.20	94.95	90.50	4.45	19.84	93.75	90.09	3.66	13.39
Smatoria	1148.46	817.94	330.52	10160.68	1161.77	1103.5	58.26	359.15	1112.10	1143.8	37.14	303.05	1129.70	1143.3	34.77	135.88	1096.72	1122.2	49.78	248.91
Media	95.67	67.67			96.81	91.92			92.55	95.31			94.13	95.24			91.37	93.48		
Minimo	89.57	55.44			94.66	84.66			82.26	93.49			92.18	90.50			88.84	86.28		
Maximo	98.95	89.54			98.32	95.20			97.38	97.76			96.98	98.82			94.57	95.93		
Desv. Est.	2.79	8.88			1.10	2.78			4.86	1.14			1.62	2.59			1.93	2.76		
CV	2.91	13.13			1.13	3.03			5.25	1.20			1.72	2.72			2.12	2.95		
F1	29.00				5.00				3.00				3.00				5.00			
F2	19.00				55.00				57.00				66.00				59.00			

Tabla N° 23. Resultados globales de f1, f2, cv del producto genérico C comparado con el producto innovador A

Tiempos	R %	T %	R-T	(R - T)^2
0	0	0	0	0
10	95.67	67.67	27.99	783.95
15	96.81	91.92	4.89	23.90
20	92.56	95.31	2.76	7.61
30	94.13	95.24	1.11	1.24
45	91.38	93.48	2.10	4.44
Sumatoria	470.53	443.62	38.86	821.14
Media	94.08	88.00		
Mínimo	91.38	67.67		
Máximo	96.81	95.31		
Desv. Est.	2.21	11.85		
CV	2.35	13.47		
F1	8.26			
F2	46.51			

Tabla N° 24. Resumen de f1, f2, cv del producto genérico C comparado con el producto innovador A

Tiempo	CV Innovador	Resultado	CV Genérico	Resultado	F1	Resultado	F2	Resultado
10	2.91	Cumple	13.13	Cumple	29.00	No Cumple	19.00	No Cumple
15	1.13	Cumple	3.03	Cumple	5.00	Cumple	55.00	Cumple
20	5.25	Cumple	1.20	Cumple	3.00	Cumple	57.00	Cumple
30	1.72	Cumple	2.72	Cumple	3.00	Cumple	66.00	Cumple
45	2.12	Cumple	2.95	Cumple	5.00	Cumple	59.00	Cumple

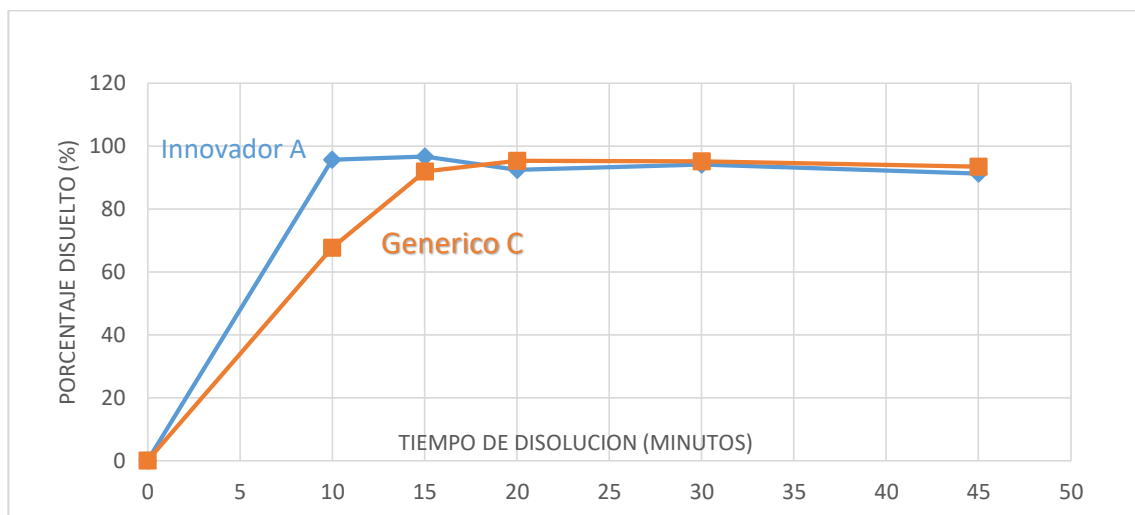


Figura N° 3 Grafico de comparación de los porcentajes disueltos del producto innovador A comparado con producto genérico C

Criterio de aceptación:

f1 0 - 15 %

f2 50 – 100 %

CV primer tiempo menor 20 %

CV resto de tiempos menor a 10 %

Interpretación de resultados

Perfiles de disolución producto innovador A comparado con producto genérico C

El Coeficiente de Variación (CV) del primer tiempo de muestreo no debe ser mayor del 20%, cumpliendo el genérico C con este criterio debido a que el valor obtenido es de 13.13% menor del 20%

El Coeficiente de Variación (CV) de los demás tiempos de muestreo debe de ser menor del 10%, Cumpliendo el genérico C con este criterio debido a que los valores de CV de los demás tiempos es menor.

El Factor de similitud f_2 debe ser un valor cercano a 100, en un intervalo de 50-100 siendo estos valores un indicativo de curvas de perfiles de disolución similares. El valor f_2 del primer tiempo de muestreo del genérico C no cumple debido a que el valor es menor de 50.

El Factor de diferencia f_1 debe ser un valor cercano a 1, en un intervalo de 1-15 siendo estos valores un indicativo de curvas de perfiles de disolución diferentes. El genérico C no cumple con este criterio debido a que el valor de f_1 del primer tiempo de muestreo es mayor de 15.

El producto genérico C cumple con el factor de diferencia f_1 global ya que el valor obtenido es menor de 15, y no cumple con el factor de similitud f_2 global por que el valor obtenido es menor de 50.

El producto genérico C no se puede considerar un genérico intercambiable por que no cumple con todos los parámetros para la prueba de perfiles de disolución.

LOGO 1	PROTOCOLO DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: PVA1	Revisión: 0	Página 1 de 9

A. OBJETIVO

Validar el método de Disolución para Tabletas de Acetaminofén 500 mg por Espectrofotometría UV-Visible.

B. ALCANCE

Disolución de Acetaminofén Tableta 500 mg por la técnica de Espectrofotometría UV-Visible a una longitud de onda 243 nm tomando como referencia la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos, Edición 11.

C. RESPONSABLES

Jefe de Laboratorio: Velar que se cumpla el protocolo de Validación.

Químicos Analistas: Ejecutar el protocolo de Validación.

D. PARAMETROS A ESTUDIAR

La validación es un proceso analítico que establece experimentalmente mediante pruebas de laboratorio, que las características de desempeño del método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.

Repetibilidad: Precisión en condiciones según las cuales los resultados independientes de una prueba se obtienen con el mismo método, sobre objetos de prueba idénticos, en el mismo laboratorio, por el mismo operador, usando el mismo equipo y dentro de intervalos de tiempo cortos.

LOGO 1	PROTOCOLO DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: PVA1	Revisión: 0	Página 2 de 9

Precisión Intermedia: La precisión intermedia expresa la variación dentro de un laboratorio en diferentes días, diferentes analistas, diferente equipo.

E. MUESTRAS

Las muestras utilizadas en el proceso corresponden al producto de Acetaminofén Tabletas 500 mg.

F. EQUIPOS INVOLUCRADOS EN LA VALIDACION

- Balanza analítica, COBOS PRECISION, modelo AY220, serie D439700051.
- Disolutor, HANSON, modelo VISION CLASSIC 6, serie 1210-1806.
- Espectrofotómetro Ultravioleta – Visible, Perkin Elmer modelo Lambda 35, serie 101N2060504.
- Ultrasonido, PSELECTA, modelo 3000683, serie 0412426.
- Termómetro Digital, CONTROL COMPANY, modelo 4052, serie 101504615.

G. REACTIVOS

Tabletas de Acetaminofen 500 mg

SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio).

H. MATERIALES DE REFERENCIA

Estándar de Referencia USP: Son materiales auténticos que han sido aprobados por el Comité de Estándares de Referencia de la USP para su uso como patrones de comparación en pruebas y valoraciones de la USP o del NF.

Logo 1	PROTOCOLO DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: PVA1	Revisión: 0	Página 3 de 9

En este estudio se utilizará: Acetaminofén USP, % pureza: 99.8%, Lote: K0I244

Material de Referencia (MR): Material suficientemente homogéneo y estable con propiedades especificadas, que se ha establecido es idóneo para uso en la medición o en el análisis de las propiedades nominales. (Referencia: VIM, JCGM 200:2008). Para este estudio se utilizará: Acetaminofen Estándar Secundario, % pureza: 99.6%, Lote: 1450424

I. CRISTALERIA E INSUMOS

- Balones volumétricos de 10 mL, 20 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL y 1000 mL, Clase A
- Probeta de 1000 mL, Clase A
- Beakers de 100 mL, 250 mL y 1000 mL
- Pipeta Volumétrica de 1.0 mL, 2.0 mL, 3.0 mL, Clase A
- Agitador de vidrio
- Jeringas de 10 cc.
- Embudos de vidrio
- Microespátula
- Papel filtro Whatman No. 1

J. CONDICIONES AMBIENTALES

Todas las pruebas de la validación se efectuarán en las condiciones controladas de temperatura y humedad del laboratorio.

Logo 1	PROTOCOLO DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: PVA1	Revisión: 0	Página 4 de 9

K. MEDIDAS DE SEGURIDAD

Consultas las hojas de seguridad de los reactivos a utilizar.

- Gabacha
- Mascarilla
- Guantes
- Lentes Protectores

L. DESCRIPCION DEL METODO ANALITICO

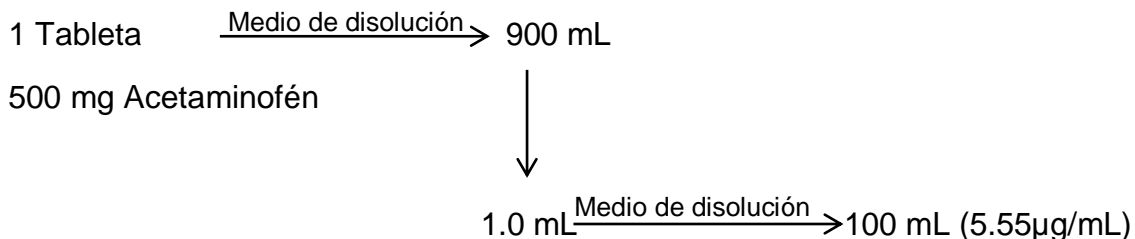
Repetibilidad.

Se realizaron 3 niveles (50 %, 100 %, y 150 %), repitiendo 10 veces cada nivel.

Solución muestra al 50 %

Colocar una tableta en un vaso del aparato con 900 mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min. Tomar inmediatamente la muestra del vaso del disolutor filtrarla. Tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 100 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento 10 veces) concentración final de las muestras: 5.55 µg/mL.

Cascada de dilución de la solución muestra al 50 %.



Logo 1	PROTOCOLO DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: PVA1	Revisión: 0	Página 5 de 9

Solución muestra al 100 %

Colocar una tableta en un vaso del aparato con 900 mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min. Tomar inmediatamente la muestra del vaso del disolutor filtrarla. Tomar una alícuota de 2.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 100 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento 10 veces) concentración final de las muestras: 11.11 µg/mL.

Cascada de dilución muestra al 100 %.

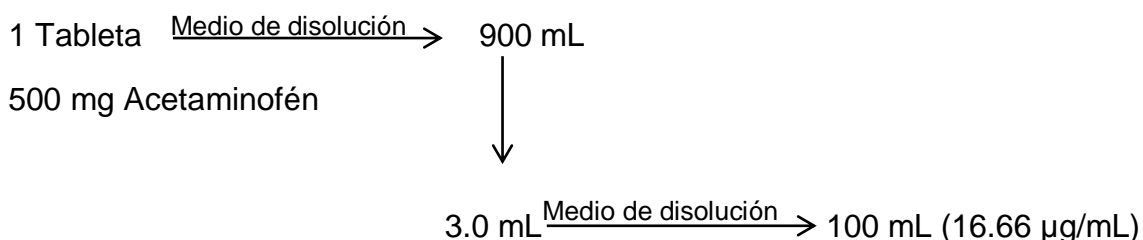
1 Tableta $\xrightarrow{\text{Medio de disolución}}$ 900 mL
 500 mg Acetaminofén
 ↓
 2.0 mL $\xrightarrow{\text{Medio de disolución}}$ 100 mL (11.11 µg/mL)

Solución muestra al 150 %

Colocar una tableta en un vaso del aparato con 900 mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min. Tomar inmediatamente la muestra del vaso del disolutor filtrarla. Tomar una alícuota de 3.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 100 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento 10 veces) concentración final de las muestras: 16.66 µg/mL

Logo 1	PROTOCOLO DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: PVA1	Revisión: 0	Página 6 de 9

Cascada de dilución solución muestra al 150 %.



Procedimiento. Determinar la cantidad disuelta de Acetaminofén empleando la absorción UV a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 243nm, en porciones filtradas de la solución de análisis. Determinar las absorbancias de la preparación de la muestra y estándar de referencia, en celdas de 1cm, utilizando medio de disolución como blanco.

Precisión intermedia.

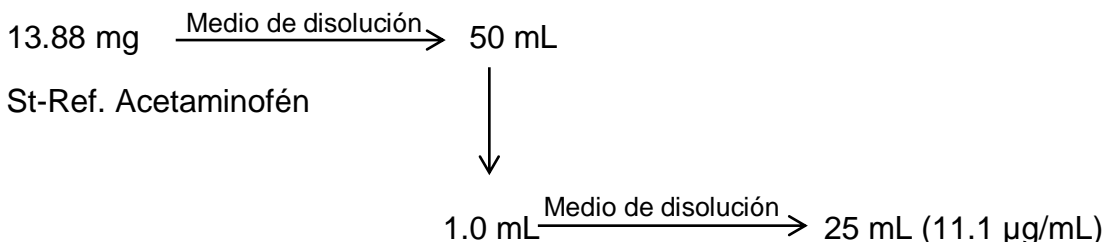
Se realizó el método de disolución de Acetaminofén tabletas 500 mg con las variaciones siguientes: diferentes analistas y día que se realizó el análisis, cada analista realizó el método por duplicado.

Medio de disolución. SA de fosfato pH 5.8 (Fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio)

Preparación de Estándar de Referencia. Pesar 13.88 mg de Estándar de Referencia de Acetaminofén (si no se encuentra al 100% realizar cálculo de compensación) pasar a un balón volumétrico de 50mL, adicionar 25 mL de medio de disolución, ultrasonificar durante 15 min. o el tiempo que sea necesario hasta completamente disolución, llevar a aforo con medio de disolución. Tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 25 mL y llevar a aforo con fase móvil. Concentración final del estándar: 11.1 µg/mL.

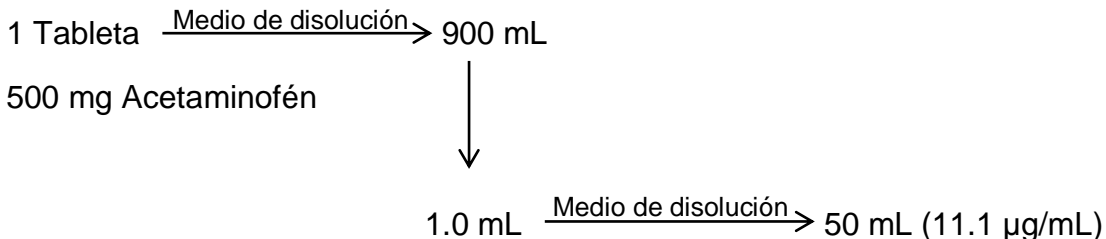
Logo 1	PROTOCOLO DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: PVA1	Revisión: 0	Página 7 de 9

Cascada de dilución del Estándar de Referencia.



Preparación de muestra. Colocar cada tableta en el aparato con 900mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min. Tomar inmediatamente la muestra de cada uno de los vasos del disolutor filtrar cada una de ellas. Tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 50 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento para cada una de la soluciones filtradas anteriormente) concentración final del estándar: 11.1 $\mu\text{g/mL}$

Cascada de dilución de preparación de muestra.



Procedimiento. Determinar la cantidad disuelta de Acetaminofén empleando la absorción UV a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 243nm, en porciones filtradas de la solución de análisis. Determinar las absorbancias de la preparación de la muestra y estándar de referencia, en celdas de 1cm, utilizando medio de disolución como blanco (este procedimiento fue realizado con las variaciones de diferentes analistas y día que se realizó el análisis).

Logo 1	PROTOCOLO DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: PVA1	Revisión: 0	Página 8 de 9

M. CRITERIOS DE ACEPTACION

Repetibilidad del método

CV \leq 2 %

Precisión

CV \leq 2 %

Prueba t para muestras emparejadas al 95% de confianza.

Ho: Si t calculada es menor a t tablas se acepta la hipótesis en cuanto que las muestras proceden de poblaciones con varianzas iguales.

H₁: Si t calculada excede a t tablas al 95 % de confianza se acepta la hipótesis en cuanto que las muestras proceden de poblaciones de varianzas distintas.

Prueba f para muestras emparejadas al 95% de confianza.

Ho: Si f experimental es menor a f tablas al 95% de confianza no existe diferencia significativa entre la precisión alcanzada por los analistas.

H₁: Si f experimental excede a f tablas al 95 % de confianza existe diferencia significativa entre la precisión alcanzada por los analistas.

N. BIBLIOGRAFIA

- Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos edición 11
- Guía de Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos del Organismo Salvadoreño de Acreditación.
- Guía Para Verificación de Métodos Físicoquímicos Farmacopeicos de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

<i>Logo 1</i>	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	<i>Logo 2</i>
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 1 de 15

A. OBJETIVO

Validar el método de Disolución para Tabletas de Acetaminofén 500 mg por Espectrofotometría UV-Visible.

B. ALCANCE

Disolución de Acetaminofén Tableta 500 mg por la técnica de Espectrofotometría UV-Visible a una longitud de onda 243 nm tomando como referencia la Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos, Edición 11.

C. RESPONSABLES

Jefe de Laboratorio: Lic. María Esperanza Rodríguez de Cuéllar

Químicos Analistas: Br. Alex Machón, Br. Josué Tomasino.

D. PARAMETROS A ESTUDIAR

La validación es un proceso analítico que establece experimentalmente mediante pruebas de laboratorio, que las características de desempeño del método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.

Repetibilidad: Precisión en condiciones según las cuales los resultados independientes de una prueba se obtienen con el mismo método, sobre objetos de prueba idénticos, en el mismo laboratorio, por el mismo operador, usando el mismo equipo y dentro de intervalos de tiempo cortos.

<i>Logo 1</i>	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	<i>Logo 2</i>
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 2 de 15

Precisión Intermedia: La precisión intermedia expresa la variación dentro de un laboratorio en diferentes días, diferentes analistas, diferente equipo.

E. MUESTRAS

Las muestras a utilizar en el proceso corresponden al producto de Acetaminofén Tabletas 500 mg.

F. EQUIPOS INVOLUCRADOS EN LA VALIDACION

- Balanza analítica, COBOS PRECISION, modelo AY220, serie D439700051.
- Disolutor, HANSON, modelo VISION CLASSIC 6, serie 1210-1806.
- Espectrofotómetro Ultravioleta – Visible, Perkin Elmer modelo Lambda 35, serie 101N2060504.
- Ultrasonido, Pselelecta, modelo 3000683, serie 0412426.
- Termómetro Digital, CONTROL COMPANY, modelo 4052, serie 101504615.

G. REACTIVOS

Tabletas de Acetaminofén 500 mg.

SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio).

H. MATERIALES DE REFERENCIA

Estándar de Referencia USP: Son materiales auténticos que han sido aprobados por el Comité de Estándares de Referencia de la USP para su uso como patrones de comparación en pruebas y valoraciones de la USP o del NF.

<i>Logo 1</i>	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	<i>Logo 2</i>
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 3 de 15

En este estudio se utilizará: Acetaminofén USP, % pureza: 998 µg = 99.8%, Lote: K0I244

Material de Referencia (MR): Material suficientemente homogéneo y estable con propiedades especificadas, que se ha establecido es idóneo para uso en la medición o en el análisis de las propiedades nominales. (Referencia: VIM, JCGM 200:2008). Para este estudio se utilizará: Acetaminofén Estándar Secundario, % pureza: 99.6 %, Lote:

I. CRISTALERIA E INSUMOS

- Balones volumétricos de 10 mL, 20 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL y 1000 mL, Clase A
- Probeta de 1000 mL, Clase A
- Beakers de 100 mL, 250 mL y 1000 mL
- Pipeta Volumétrica de 1.0 mL, 2.0 mL, 3.0 mL, Clase A
- Agitador de vidrio
- Jeringas de 10 cc.
- Embudos de vidrio
- Microespátula
- Papel filtro Whatman No. 1

J. CONDICIONES AMBIENTALES

Todas las pruebas de la validación se efectuarán en las condiciones controladas de temperatura y humedad del laboratorio.

Logo 1	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 4 de 15

K. MEDIDAS DE SEGURIDAD

Consultas las hojas de seguridad de los reactivos a utilizar.

- Gabacha
- Mascarilla
- Guantes
- Lentes Protectores

L. DESCRIPCION DEL METODO ANALITICO

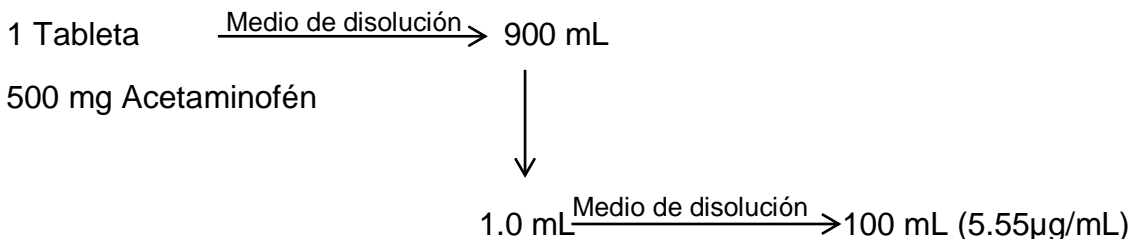
Repetibilidad.

Se realizaron 3 niveles (50 %, 100 %, y 150 %), repitiendo 10 veces cada nivel.

Solución muestra al 50 %

Colocar una tableta en un vaso del aparato con 900 mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min. Tomar inmediatamente la muestra del vaso del disolutor filtrarla. Tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 100 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento 10 veces) concentración final de las muestras: 5.55 µg/mL.

Cascada de dilución de la solución muestra al 50 %



Logo 1	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 5 de 15

Solución muestra al 100 %

Colocar una tableta en un vaso del aparato con 900 mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min. Tomar inmediatamente la muestra del vaso del disolutor filtrarla. Tomar una alícuota de 2.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 100 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento 10 veces) concentración final de las muestras: 11.11 µg/mL.

Cascada de dilución muestra al 100 %

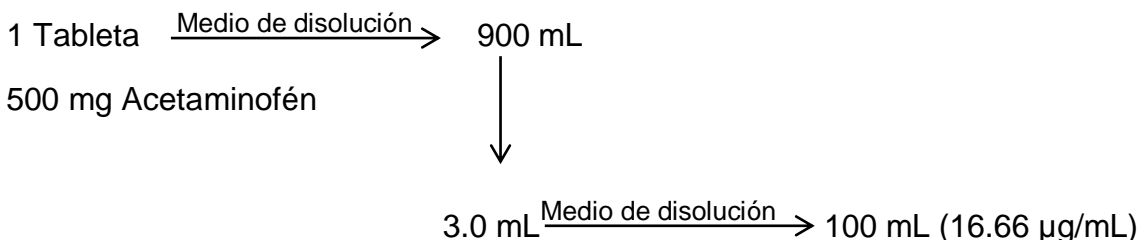
1 Tableta $\xrightarrow{\text{Medio de disolución}}$ 900 mL
 500 mg Acetaminofén
 ↓
 2.0 mL $\xrightarrow{\text{Medio de disolución}}$ 100 mL (11.11 µg/mL)

Solución muestra al 150 %

Colocar una tableta en un vaso del aparato con 900 mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min. Tomar inmediatamente la muestra del vaso del disolutor filtrarla. Tomar una alícuota de 3.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 100 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento 10 veces) concentración final de las muestras: 16.66 µg/mL

Logo 1	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 6 de 15

Cascada de dilución solución muestra al 150 %



Procedimiento. Determinar la cantidad disuelta de Acetaminofén empleando la absorción UV a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 243nm, en porciones filtradas de la solución de análisis. Determinar las absorbancias de la preparación de la muestra y estándar de referencia, en celdas de 1cm, utilizando medio de disolución como blanco.

Precisión intermedia.

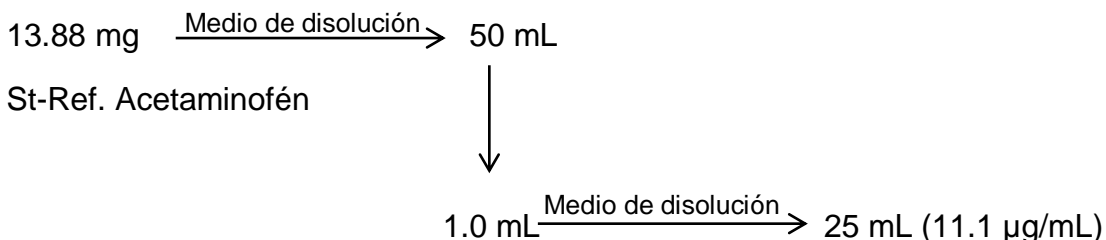
Se realizó el método de disolución de Acetaminofén tabletas 500 mg con las variaciones siguientes: diferentes analistas y día que se realizó el análisis, cada analista realizó el método por duplicado.

Medio de disolución. SA de fosfato pH 5.8 (Fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio)

Preparación de Estándar de Referencia. Pesar 13.88 mg de Estándar de Referencia de Acetaminofén (si no se encuentra al 100% realizar cálculo de compensación) pasar a un balón volumétrico de 50mL, adicionar 25 mL de medio de disolución, ultrasonificar durante 15 min. o el tiempo que sea necesario hasta completamente disolución, llevar a aforo con medio de disolución. Tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 25 mL y llevar a aforo con fase móvil. Concentración final del estándar: 11.1 µg/mL.

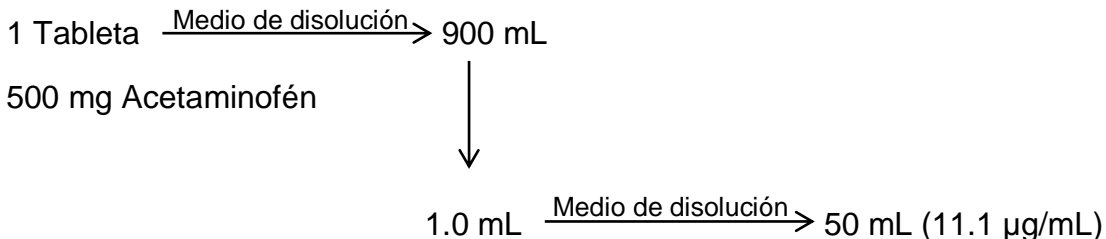
Logo 1	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 7 de 15

Cascada de dilución del Estándar de Referencia.



Preparación de muestra. Colocar cada tableta en el aparato con 900mL de SA de fosfato pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min. Tomar inmediatamente la muestra de cada uno de los vasos del disolutor filtrar cada una de ellas. Tomar una alícuota de 1.0 mL y pasar a un balón volumétrico de 50 mL y llevar a aforo con medio de disolución (repetir este procedimiento para cada una de la soluciones filtradas anteriormente) concentración final del estándar: 11.1 µg/mL

Cascada de dilución de preparación de muestra.



Procedimiento. Determinar la cantidad disuelta de Acetaminofén empleando la absorción UV a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 243nm, en porciones filtradas de la solución de análisis. Determinar las absorbancias de la preparación de la muestra y estándar de referencia, en celdas de 1cm, utilizando medio de disolución como blanco (este procedimiento fue

<i>Logo 1</i>	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	<i>Logo 2</i>
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 8 de 15

Realizado con las variaciones de diferentes analistas y día que se realizó el análisis).

M. RESULTADOS

Tabla N° 9. Condiciones de la prueba de repetibilidad del método.

Prueba de disolución Repetibilidad del Método	
Nombre del producto	Acetaminofén 500 mg
Lote	AA0033
Medio de disolución	SA de Fosfato de potasio pH 5.8
Volumen (mL)	900
Aparato	2 (paleta)
Velocidad (rpm)	50
Tiempo (min)	30
Q (%)	80
Volumen de muestreo (mL)	10
Longitud de onda (nm)	243
Equipo	Espectrofotómetro UV-VIS /Disolutor

<i>Logo 1</i>	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	<i>Logo 2</i>
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 9 de 15

Tabla N° 10. Resultados de la prueba de repetibilidad del método 50%

Mx.	CONCENTRACION	ABSORBANCIA
1	50%	0.3664
2	50%	0.3588
3	50%	0.3597
4	50%	0.3716
5	50%	0.3552
6	50%	0.3657
7	50%	0.3586
8	50%	0.3766
9	50%	0.3599
10	50%	0.3577
Promedio		0.3577
Desviación Estándar		0.007
CV		1.92

Tabla N° 11. Resultados de la prueba de repetibilidad del método 100%

Mx.	CONCENTRACION	ABSORBANCIA
1	100%	0.7314
2	100%	0.7668
3	100%	0.7257
4	100%	0.7223
5	100%	0.7242
6	100%	0.7285
7	100%	0.7195
8	100%	0.7237
9	100%	0.7232
10	100%	0.7234
Promedio		0.7234
Desviación Estándar		0.014
CV		1.90

<i>Logo 1</i>	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	<i>Logo 2</i>
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 10 de 15

Tabla N° 12. Resultados de la prueba de repetibilidad del método 150%

Mx.	CONCENTRACION	ABSORBANCIA
1	150%	1.0763
2	150%	1.0821
3	150%	1.0909
4	150%	1.0868
5	150%	1.0873
6	150%	1.0786
7	150%	1.0862
8	150%	1.0808
9	150%	1.0857
10	150%	1.0798
Promedio		1.0798
Desviación Estándar		0.005
CV		0.43

Criterio de aceptación:

El valor del CV debe de menor o igual a 2

Interpretación de resultados

Prueba de repetibilidad del método

Los valores obtenidos para cada uno de los tres niveles seleccionados cumplen con la prueba de repetibilidad del método ya que todos tienen un coeficiente de variación menor a 2 como lo indica la norma en su criterio de aceptación.

Precisión intermedia

A continuación en las tablas 13,14 ,15 y 16 se presentan los resultados obtenidos para la prueba de precisión intermedia correspondiente, se realizó la prueba bajo las condiciones especificadas en el protocolo de validación el cual fue elaborado según lo indica la Guía de Validación de Métodos Analíticos Fisicoquímicos G 9.6 del Organismo Salvadoreño de Acreditación (OSA).

<i>Logo 1</i>	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 13 de 15

Tabla N° 17. Resultados de prueba de precisión intermedia disolución 1

	Disolución 1	
	Analista 1	Analista 2
	101.68	102.29
	97.93	99.75
	100.26	100.32
	100.86	101.79
	97.28	101.13
	98.93	102.88
Media	99.49	101.36
Desv. Est.	1.73	1.19
Desv. Est. 2	2.99	1.41
S2	2.20	
t Estudent	-2.18	
Fisher	2.11	
t Estudent tablas	1.812	
Fisher tablas	6.608	

Logo 1	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	Logo 2
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 14 de 15

Tabla N° 18. Resultados de la prueba de precisión intermedia disolución 2

	Disolución 2	
	Analista 1	Analista 2
	102.02	101.62
	105.87	100.73
	99.29	100.18
	104.42	102.09
	99.91	99.66
	101.80	98.18
Media	102.22	100.41
Desv. Est.	2.54	1.41
Desv. Est. 2	6.46	1.99
S2	4.22	
T Estudent	1.53	
Fisher	3.24	
t Estudent tablas	1.812	
Fisher tablas	6.608	

Criterio de aceptación:

t Estudent experimental < t Estudent tabla

Fisher experimental < Fisher tabla

N. CONCLUSIONES

- Los valores obtenidos para cada uno de los tres niveles seleccionados cumplen con la prueba de repetibilidad del método ya que todos tienen un coeficiente de variación menor a 3 como lo indica la norma en su criterio de aceptación
- Los resultados obtenidos en la prueba de precisión intermedia cumplen ya que estos presentan un t-experimental menor que el de tablas tanto para

<i>Logo 1</i>	INFORME DE VALIDACION DE DISOLUCION ACETAMINOFEN TABLETAS 500 mg	<i>Logo 2</i>
Código: IVA1	Revisión: 0	Página 15 de 15

la prueba de t de student así como para la prueba de Fisher tal como lo indica el criterio de aceptación.

- Al validar el método de disolución de tabletas Acetaminofén 500 mg de acuerdo a la Guía de Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos G 9.6 del Organismo Salvadoreño de Acreditación (OSA) se demostró que el método es confiable ya que cumple con el establecimiento de las condiciones y alcance de la validación para los dos parámetros evaluados (precisión intermedia. repetibilidad) para un métodos de análisis normalizado.

O. BIBLIOGRAFIA

- Farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos. edición 11
- Guía de Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos del Organismo Salvadoreño de Acreditación.
- Guía Para Verificación de Métodos Físicoquímicos Farmacopeicos de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)

6.0 CONCLUSIONES

1. Al evaluar la calidad fisicoquímica individual del producto innovador y los dos productos genéricos a través de la pruebas (ensayo, disolución y uniformidad de unidad de dosis) se demostró que cada uno de ellos cumplen con los requerimientos establecidos para cada una de las pruebas.
2. Se comprobó a través de la validación del método de disolución de tabletas de Acetaminofén, que el método de disolución es confiable debido a que cumple con los parámetros de desempeño (precisión intermedia, repetibilidad) establecidos en la Guía de Validación de Métodos Analíticos Fisicoquímicos G 9.6.
3. Se demostró que tanto el genérico B y el genérico C no cumplen con los requerimientos de la prueba de perfiles de disolución (CV, f1 y f2), debido a que los valores están fuera de las especificaciones por lo que no pueden considerarse genéricos intercambiables.
4. Con los resultados y la comparación de las curvas obtenidas a través de los perfiles de disolución se determinó que tanto el genérico B como el genérico C no tienen equivalencia terapéutica comparada con el producto innovador.

7.0 RECOMENDACIONES

1. Para conocer el comportamiento de los productos se deben realizar previamente las pruebas de control de calidad fisicoquímicas para tener una idea del posible comportamiento antes de realizar los perfiles de disolución.
2. Para tener la certeza que el método a utilizar en la prueba de perfiles de disolución es exacto y preciso se debe validar el método previamente.
3. Todo perfil de disolución de un producto genérico debe de compararse con un producto de referencia, de preferencia el de la casa farmacéutica que lanzó el producto al mercado, pero cuando no esté disponible a nivel local deberá evaluarse el producto líder de la zona y debe ser de una casa farmacéutica reconocida.
4. Para obtener una curva pronunciada se recomienda tomar tiempos significativamente cortos en los primeros dos puntos, para apreciar la fase ascendente y los demás puntos con tiempos constantes, tomando siempre en cuenta el valor del tiempo de Q para el perfil de disolución.
5. Definir antes de realizar un perfil de disolución si se repondrá o no el medio de disolución ya que esto depende de la cantidad de medio ya que tanto la farmacopea mexicana como la norma mexicana menciona que se debe de reemplazar el volumen cuando se extrae más del 10% del medio de disolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amidon. G. L. y otros. (1995). "A Theoretical Basis For a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability" ["Una base teórica para la clasificación biofarmacéutica de un fármaco: la correlación de la disolución del producto in vitro y la biodisponibilidad *in vivo*"]. Pharmaceutical Research.
2. Centro de Control total de calidades Perfiles de Disolución Consultado el 10 de enero sitio web de 2016 en: <http://www.cencon.com.mx/content/>
3. Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud. (2013). Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 consultado el 22 de Marzo de 2015 en sitio web http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?fecha=20/09/201
4. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (año 2014). Mexico Pag. 289-303. 313-320. 350-361. 2397-2398. 2188-2189. 2789-2800.
5. FDA (Food and Drug Administration). (1995). Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls. In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation [Guía para la industria: formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Cambios de aumento en escala y posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles, pruebas de disolución in Vitro y documentación de bioequivalencia in vivo]. Consultado el 12 de abril de 2015 en sitio web
6. FDA (Food and Drug Administration). (1997). Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate

Release Solid Oral Dosage Forms.; [Guía para la industria: formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata]. [SUPAC-IR]. Consultado el 12 de abril de 2015 en sitio web <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>

7. Figueroa H., J. Glosario Farmacológico. 2ª Edición. Editorial LIMUSA. México D. F. 1999. P. 55,129.
8. Guía de Criterios para la Validación Interna y Confirmación de Métodos Físicoquímicos de La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
9. Guía de Criterios para la Verificación de Métodos Físicoquímicos y Farmacopeicos de La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
10. Guía de Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos del Organismo Salvadoreño de Acreditación (OSA) versión 1 revisión 0.
11. Katzung. B. 2001. Farmacología Básica y clínica. 8va. Edición. México. Editorial Manual Moderno S.A. Pág.622, 635.
12. Spicio, L. Sustitución Terapéutica con Medicamentos GENÉRICOS O Multiorigen. Centro de Información de Medicamentos (CIMED). Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. P. 1-14
13. Vásquez Sosa. M. Validación de un método para evaluar el comportamiento de disolución de diclofenaco suspensión. Tesis para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia. San Salvador. El Salvador. 2007.

GLOSARIO (3,10)

1. **Adecuación al propósito:** Grado al cual los datos producidos por un proceso de medición permite tomar decisiones técnica y administrativamente correctas para un Propósito establecido.
2. **Aditivo:** A toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo. conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia. seguridad. estabilidad. apariencia o aceptabilidad.
3. **Alternativa farmacéutica:** Son los productos que se administran por la misma vía. contienen la misma dosis molar del fármaco(s) o sustancia(s) activa(s) que pueden diferir en la forma farmacéutica (tabletas o cápsulas). en la forma química del fármaco o sustancia activa (diferentes sales. diferentes ésteres) o en ambas y que cumplen con las especificaciones de la FEUM. (La cual debe de ser previamente autorizada por la autoridad sanitaria).
4. **Aseguramiento de calidad:** Es un sistema planeado de actividades que provee la certeza de que los productos y los servicios cumplen los requisitos de calidad y proporciona los elementos para la mejora continua. Esencialmente. el aseguramiento de calidad describe los medios para hacer cumplir los estándares del control de calidad y se utiliza para confirmar que un sistema es eficaz.
5. **Biodisponibilidad comparativa:** Es la relación entre biodisponibilidades de dos formas farmacéuticas administradas por vía extravascular.

6. **Biodisponibilidad:** Es la proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.
7. **Bioequivalencia:** Es la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.
8. **Biofármaco:** Es toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular. que tenga actividad farmacológica. que se identifique por sus propiedades físicas. químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.
9. **Buenas Prácticas de Laboratorio:** Es conjunto de reglas. procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.
10. **Calibración:** Es la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados. en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.
11. **Calificación de la ejecución o desempeño de los equipos:** Es la evidencia documentada de que los equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

12. **Calificación de la instalación de los equipos:** Es la evidencia documentada de que los equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.
13. **Calificación operacional de los equipos:** Es la evidencia documentada que demuestra que los equipos operan consistentemente. de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.
14. **Centros de Investigación:** Es todas aquellas instituciones que realicen investigación en el área de la salud.
15. **Certificado de análisis:** Es el resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos. materias primas. materiales o cualquier otro insumo. que incluya las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas. avalado por la persona autorizada.
16. **Concentración:** Es la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso. peso/volumen o unidad de dosis/volumen.
17. **Contaminante:** Es las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica o de materia extraña. introducidas a una materia prima. intermedio o fármaco durante la producción. muestreo. empaque o re empaque. almacenamiento o transporte.
18. **Control de Calidad Interno:** Serie de procedimientos asumidos por el personal de un laboratorio para el continuo seguimiento de las

operaciones y de los resultados de las mediciones con el fin de decidir si los resultados son lo suficientemente confiables como para ser emitidos.

19. **Control de calidad:** Es un sistema de actividades operacionales rutinarias puestas en el lugar donde se desarrollan los procesos para identificar y corregir las desviaciones de los requisitos establecidos.
20. **Corrida analítica:** Es el conjunto de muestras analizadas en forma continua, bajo las mismas condiciones experimentales.
21. **Cromatograma o espectrograma:** Es la figura gráfica de la respuesta analítica derivada de la aplicación de la técnica y el método analítico correspondiente.
22. **Curva de calibración:** Es el conjunto de concentraciones que describen el intervalo en el cual se cuantifica el compuesto por analizar.
23. **Equivalente farmacéutico:** Es la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que cumple con especificaciones farmacopeicas u otros estándares internacionales. Los aditivos pueden ser diferentes que los del medicamento de referencia.
24. **Equivalentes farmacéuticos:** Son productos farmacéuticos que contienen idénticas cantidades de los mismos principios activos, o sus mismas sales o ésteres, en idéntica forma farmacéutica y vía de administración, pero no necesariamente contienen los mismos excipientes y que cumplen con las mismas especificaciones de calidad.

- 25. Equivalentes terapéuticos:** Dos productos farmacéuticos son Equivalentes Terapéuticos si son Equivalentes Farmacéuticos y, después de la administración en la misma dosis, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos, determinados por estudios apropiados; clínicos, farmacodinámicos, de bioequivalencia, o "in vitro". Tales productos deben estar adecuadamente rotulados y ser manufacturados cumpliendo con las normas vigentes de Buenas Prácticas de Manufactura.
- 26. Estabilidad analítica de la muestra:** Propiedad de una muestra preparada para su análisis. de conservar su integridad física o química y la concentración del analito. después de almacenarse durante un tiempo determinado durante condiciones específicas.
- 27. Estudio de biocomparabilidad:** Son las pruebas. ensayos y análisis que sean indispensables para demostrar que un medicamento biotecnológico de prueba tiene las mismas características de calidad. seguridad y eficacia de un medicamento biotecnológico de referencia.
- 28. Estudio para establecer equivalencia terapéutica:** Estudio comparativo –clínico, farmacodinámico, de biodisponibilidad o "*in vitro*"- entre un producto farmacéutico de referencia y otro en estudio.
- 29. Estudios de biodisponibilidad** Estudios farmacocinéticos que a través de un diseño experimental preestablecido permiten determinar la biodisponibilidad de un principio activo.
- 30. Exactitud de una medición:** Es la proximidad de concordancia entre el resultado de una medición y el valor de referencia aceptado.

31. **Lote:** Es la cantidad de un fármaco o un medicamento. que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.
32. **Material de Referencia (MR):** Material o sustancia en la cual uno o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y bien definidos como para ser utilizados en la calibración de aparatos. en la evaluación de un método de medición o para asignar valores a otros materiales.
33. **Material de Referencia Certificado (MRC):** Material de referencia acompañado de un certificado. en el cual uno o más valores de sus propiedades están certificados por un procedimiento que establece trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la cual se expresan los valores de la propiedad y en el que cada valor certificado se acompaña de una incertidumbre con un nivel declarado de confianza.
34. **Medicamento genérico de marca** Son medicamentos similares al producto innovador, ya que tienen el mismo principio activo y forma farmacéutica; para obtener su registro sanitario debieron demostrar la identidad y pureza de sus componentes, de acuerdo con la última edición de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, así como que para su elaboración se cumplió con buenas prácticas de fabricación; sin embargo, aunque el principio activo es el mismo que el innovador los excipientes o aditivos empleados generalmente son diferentes además de su forma de preparación, estos factores: excipientes y forma de preparación; pueden hacer que la biodisponibilidad del producto resultante sea diferente, por lo que se denominan medicamentos no bioequivalentes con el innovador. Estos productos tienen denominación distintiva, marca

comercial y la denominación común internacional (DCI), este tipo de medicamentos causan desconfianza

35. **Mensurando:** Magnitud que se desea medir.

36. **Métodos no normalizados:** Se refiere a los métodos que son proporcionados por el proveedor de un equipo y no provienen directamente de un libro oficial. por lo que no pueden considerarse como desarrollados por el laboratorio. pero sí pueden ser validados por él.

37. **Producto farmacéutico de referencia:** Producto determinado, como tal, por la autoridad sanitaria respecto del cual se compara otro que requiere evaluación de su equivalencia terapéutica.

38. **Producto farmacéutico en estudio:** Producto farmacéutico que es sometido a una investigación sistemática para determinar su equivalencia terapéutica con respecto al producto de referencia, mediante estudios apropiados.

39. **Protocolo de Validación:** Descripción de pruebas específicas para demostrar que un proceso da resultados que cumplen con los criterios preestablecidos de manera consistentes

40. **Validación:** Confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos para una utilización o aplicación específica prevista.

41. **Valor verdadero convencional (de una magnitud):** Valor atribuido a una magnitud particular y aceptada. algunas veces por convención. por tener una incertidumbre apropiada para un propósito dado.

42. **Verificación:** Confirmación mediante la aportación de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos especificados.

ANEXOS

ANEXO N° 1:
Formulas y Pruebas Estadísticas

Cuadro N°1 Formulas Estadísticas

Pruebas Estadísticas	Formulas
Media de los resultados	$\bar{X} = \frac{\sum x_i}{n}$
Desviación estándar de los resultados	$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$
Coefficiente de variación	$C_v = \frac{s}{x} \times 100$
Prueba de Fisher	$F = \frac{S_1^2}{S_2^2}$ de forma tal que $F \geq 1$
Prueba de significación de t (student)	$t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{s \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}$ $S^2 = \frac{(N_1 - 1) \times S_1^2 + (N_2 - 1) \times S_2^2}{(N_1 + N_2) - 2}$ $t \times \frac{s}{\sqrt{n}}$
Límite de confianza para el 95%	$\bar{X} \pm t \frac{s}{\sqrt{n}}$ $t_{exp} = \frac{ 100 - R \sqrt{n}}{C_v}$
G de Cochran	$G_{exp} = \frac{S_{max}^2}{s_1^2 + s_2^2 + s_3^2}$ $G_{tab} = (P=0.05, K=3, n=3)$
Pendiente	$b = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$
Intercepto	$a = \frac{\sum Y - b \sum x}{n}$
Ecuación línea recta	$Y = bX + a$
Coefficiente de correlación r	$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n})(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}}$
Varianza de la pendiente	$S_b^2 = \frac{s_{y,x}^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$
Varianza del error experimental	$S_{x,y}^2 = \frac{\sum y^2 - a \sum y - b \sum xy}{n-2}$
Test de proporcionalidad	$S_a^2 = S_b^2 x \frac{\sum x^2}{n} = \frac{s_{y,x}^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}} \times \frac{\sum x^2}{n}$
Límite de tolerancia	$b_{x_0+a} \pm t_{s_{y,x}} \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\sum (x - \bar{x})^2}}$
Límite de confianza	$b_{x_0+a} \pm t_{s_{y,x}} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\sum (x - \bar{x})^2}}$

ANEXO N° 2:

Establecimiento de las condiciones y alcance de la validación.

Tabla N° 26 Métodos normalizados

Parámetro	Identificación	Cuantificación de componentes mayoritarios	Cuantificación de componentes minoritarios o impureza en traza	Evaluación de características establecidas
Selectividad/ Especificidad	Si	+	+	+
Estabilidad analítica de la muestra	+	+	+	+
Linealidad del Sistema	No	Si	Si	+
Linealidad del Método	No	+	+	+
Rango	No	+	+	+
Exactitud	No	Si	Si	No
Repetibilidad	No	Si	Si	Si
Precisión Intermedia	No	Si	Si	Si
Reproducibilidad	No	++	++	++
Límite de Detección	+	No	No	No
Límite de Cuantificación	No	+	+	+
Robustez	+	+	+	+

+: Puede o no requerirse dependiendo de la normativa de referencia o la naturaleza del análisis

++: Dependerá de la disponibilidad de laboratorios.

*: En esta categoría se hace alusión a procesos previos a la cuantificación (ej.: disolución. liberación de analito. etc.) el método usado para la cuantificación (cuando aplique) se validará de acuerdo a columnas 2 ó 3.

Tabla N° 27 Objetivos de la validación según el tipo de procedimiento de ensayos

Método de Ensayo	Objetivo de la validación
Caso 1: método Normalizado	Comprobación de que el laboratorio domina el ensayo y lo utiliza correctamente.
Caso 2: modificación de un método normalizado (no normalizado).	Comprobación de que la modificación introducida en el método original no afecta la capacidad del laboratorio para proporcionar resultados confiables. Ejemplos: Cambio del método de extracción. otra matriz. cambios en el pH. Demostrar que el método proporcionado por el fabricante es capaz de dar resultados confiables para el fin propuesto
Caso 3: método Desarrollado / interno.	Comprobación de que el método cumple con las características necesarias para dar resultados confiables para el fin propuesto.

ANEXO N° 3:
Monografía FEUM Paracetamol Tabletas

de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad en miligramos de $C_8H_9NO_2$ en la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de paracetamol en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A_m = Área obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área obtenida con la preparación de referencia.

PARACETAMOL. TABLETAS

Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_8H_9NO_2$, indicada en el marbete.

SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Paracetamol y SRef-FEUM de *p*-aminofenol, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

ENSAYOS DE IDENTIDAD

A. MGA 0351. Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, pesar una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de paracetamol, pasar a un tubo de ensayo, agregar 20 mL de acetato de etilo, agitar durante 5 min, filtrar a través de sulfato de sodio anhidro y evaporar el filtrado a sequedad con corriente de nitrógeno o aire seco. Elaborar las correspondientes pastillas de bromuro de potasio con los residuos obtenidos con la preparación de la muestra y con una preparación de la SRef tratada de manera similar y obtener sus respectivos espectros de absorción. El espectro de absorción IR obtenido con la preparación de la muestra corresponde con el obtenido con la preparación de referencia.

B. MGA 0241, CLAR. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. Proceder como se indica en la *Valoración*.

C. MGA 0241, Capa delgada.

Soporte. Gel de sílice GF₂₅₄.

Fase móvil. Cloroformo:acetona:tolueno (65:25:10).

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef en etanol al 96 % (v/v), que contenga 4 mg/mL de paracetamol.

Preparación de la muestra. Pesar no menos de 10 tabletas, calcular el peso promedio y triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 40 mg de paracetamol, pasar a un tubo de centrifuga de 15 mL, agregar 10 mL de etanol al 96 % (v/v), agitar mecánicamente durante 30 min y

centrifugar a 1 000 rpm durante 15 min o hasta que el líquido sobrenadante sea claro, decantar y emplear la solución clara para la prueba.

Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaça, en carriles separados, 20 µL de la preparación de referencia y 20 µL de la preparación de la muestra, desarrollar el cromatograma en la fase móvil sin previa saturación de la cámara y dejar correr la fase móvil hasta ¾ partes arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaça de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire y observar bajo lámpara de luz UV. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde en tamaño, color y R_f a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.

DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. $Q = 80 \%$.

Medio de disolución. SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio).

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de paracetamol en SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio) que contenga 5.0 µg/mL de paracetamol.

Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min, filtrar inmediatamente una porción de esta solución. Tomar una alícuota de esta solución y diluir con SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio) para tener una concentración aproximada de 5 µg/mL de paracetamol y mezclar. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 243 nm, emplear celdas de 1 cm y SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio) como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de $C_8H_9NO_2$ disuelto, por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{100 CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de paracetamol en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

M = Cantidad de principio activo indicada en el marbete.

***p*-AMINOFENOL LIBRE. MGA 0361.** No más 0.005 %.

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de *p*-aminofenol en metanol al 50 % (v/v), que contenga 250 µg/mL de *p*-aminofenol.

ANEXO N° 4:

**Guía de Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos del
Organismo Salvadoreño de Acreditación Versión 1 Revisión 0.**

1. Introducción.

La validación ha sido objeto de atención por ser requerida en normas sobre sistemas de gestión de la calidad, sobre software y particularmente en la norma ISO/IEC 17025 sobre requisitos generales para laboratorios de calibración y ensayo.

La aplicabilidad del requisito sobre validación de métodos, particularmente en la norma ISO/IEC 17025, ha sido frecuentemente materia de controversia dado que cabe la interpretación de que cuando se menciona o se describe un método en una norma, entonces denominado método normalizado, no es ya necesaria la validación del mismo.

El propósito de este trabajo es discutir el concepto de validación, los elementos que lo constituyen y los procesos para llevarla a cabo, con el objetivo de reducir las controversias respecto a este tema. Para que un resultado analítico concuerde con el propósito requerido, debe ser lo suficientemente confiable para que cualquier decisión basada en éste pueda tomarse con confianza. Así, el desempeño del método debe validarse y debe estimarse la incertidumbre del resultado a un nivel de confianza dado. La incertidumbre deberá ser evaluada y establecida de una forma que sea ampliamente reconocida, consistente de forma interna y fácil de interpretar. La mayor parte de la información requerida para evaluar la incertidumbre se puede obtener durante la validación del método.

La validación es el proceso establecido para la obtención de pruebas documentadas y demostrativas de que un método de análisis es lo suficiente fiable y reproducible para producir el resultado previsto dentro de intervalos o parámetros definidos y para el propósito requerido.

El siguiente documento ha sido elaborado con el apoyo del comité técnico de validación quienes aportaron sus conocimientos en el tema con la finalidad de homologar y facilitar a los usuarios del servicio de acreditación las herramientas necesarias para dicho proceso.

2. Objetivos

Establecer una guía para las actividades de validación de métodos de ensayo no normalizados, desarrollados o diseñados por el laboratorio, métodos normalizados empleados fuera del alcance previsto, ampliaciones y modificaciones de los métodos normalizados y para las verificaciones necesarias para confirmar que el laboratorio puede aplicar correctamente los métodos normalizados antes de utilizarlos para los ensayos. Sistematizar los procedimientos para la realización de la validación de los métodos de ensayo y de calibración. Evitar las discrepancias respecto a cuándo validar y la extensión de la validación según sea el caso.

ANEXO N° 5:

Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013

SECRETARÍA DE SALUD

NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o., fracciones XXIV y XXV, 17 bis, fracciones III y VI, 100, 102, 194, 194 bis, 195, 214, 221, 222, 222 Bis, 257, 258, 259, 260, fracción I, 376, 376 Bis y 391 Bis, de la Ley General de Salud; 3o., fracción XI, 38, fracción II, 40, fracciones I, V, XI y XII, 41, 43 y 47, fracción IV, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2o., fracciones VII bis 2 y XIII bis I, 11, 72, 73, 100, 122, 177 Bis 1, 177 Bis 2, 177 Bis 3, 177 Bis 4, 177 Bis 5 y 211, del Reglamento de Insumos para la Salud; 28, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2o., Apartado C, fracción X, 36 y 37, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud y 3, fracciones I, literal b y II, 10, fracciones IV y VIII, del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, y

CONSIDERANDO

Que en cumplimiento a lo previsto en el artículo 46, fracción I, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, el Subcomité de Insumos para la Salud presentó el 10 de abril de 2013 al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de esta Norma.

Que con fecha del 6 de mayo de 2013, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47, fracción I, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de la presente Norma, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentarán sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Que con fecha previa, fue publicada en el Diario Oficial de la Federación, la respuesta a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47, fracción III, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, he tenido a bien expedir y ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la:

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-177-SSA1-2013, QUE ESTABLECE LAS PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS PARA DEMOSTRAR QUE UN MEDICAMENTO ES INTERCAMBIABLE. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS QUE REALICEN LAS PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD. REQUISITOS PARA REALIZAR LOS ESTUDIOS DE BIOCAMPARABILIDAD. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS, CENTROS DE INVESTIGACIÓN O INSTITUCIONES HOSPITALARIAS QUE REALICEN LAS PRUEBAS DE BIOCAMPARABILIDAD

PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma participaron las siguientes instituciones y organismos:

SECRETARÍA DE SALUD.

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

Comisión de Autorización Sanitaria.

Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.

Comisión de Operación Sanitaria.

Comisión de Fomento Sanitario.

Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos.

Coordinación General Jurídica y Consultiva.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

ANEXO N° 6:
Apartado MGA 0241 FEUM Cromatografía de Líquidos de Alta
Resolución (CLAR).

- II5. *Intercambiador catiónico (4X)*: polímero de poliestireno con enlaces cruzados y 4 % de divinilbenceno, con grupos sulfónicos ácidos (en forma protonada).
- II6. *Intercambiador catiónico fuertemente ácido (8X)*: Polímero de poliestireno con enlaces cruzados y 8 % de divinilbenceno, con grupos sulfónicos ácidos (en forma protonada).
- II6Ca. *Intercambiador catiónico (8X)*: Polímero de poliestireno con enlaces cruzados y 8 % de divinilbenceno, con grupos sulfónicos ácidos (con calcio como contraión).

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR)

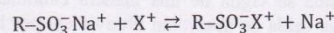
Esta técnica es conocida también como Cromatografía de Líquidos a Alta Presión (CLAP).

El éxito en la aplicación de la CLAR para un compuesto dado depende de la combinación correcta de las condiciones de operación, es decir: la preparación de la muestra, el tipo de la columna, la fase móvil, la longitud y diámetro de la columna, la velocidad de flujo de la fase móvil, el tipo de detección, el algoritmo de integración, etc.

La migración diferencial en la CLAR es resultado del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Dichos componentes se separan en la columna y al salir de ésta son conducidos por la fase móvil en el orden en que emergieron, hacia un detector donde se registra una respuesta proporcional a su cantidad sus concentraciones y sus tiempos de retención en la columna. El cromatograma resultante muestra cada compuesto que sale de la columna en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico por lo que este tiempo puede emplearse para identificar el compuesto. Este tiempo de retención (t_r) se mide desde el momento de la inyección de la muestra hasta el momento en que aparece el máximo del pico en el cromatograma.

Los mecanismos o procesos de separación que dan como resultado la retención de las moléculas de una muestra por parte de la fase estacionaria dan lugar a los diferentes métodos de cromatografía líquida; esto es: líquido-líquido o de partición, que consta de una fase estacionaria líquida de composición diferente a la de la fase móvil e inmiscibles. Las moléculas de la muestra se distribuyen entre ambas fases como sucedería en una extracción líquido-líquido. La cromatografía líquido-sólido o de adsorción incluye partículas de gran área superficial donde las moléculas son atraídas, y por lo tanto, retenidas. La cromatografía de intercambio iónico, en la cual la fase estacionaria contiene grupos iónicos fijos como $-\text{SO}_3$, junto con iones de carga opuesta (contraión). Estos últimos están presentes en la fase móvil en forma de sales. De esta manera las moléculas de

muestras iónicas son retenidas en la columna por el intercambio iónico, como lo muestra el siguiente ejemplo:



Por último, la cromatografía de exclusión molecular, en la cual el empaque es un material poroso donde el tamaño del poro está bien definido. De esta manera, las moléculas que son demasiado grandes para el poro eluyen entre las partículas y salen rápidamente de la columna, mientras que las que son pequeñas penetran en los poros aumentando su recorrido y prolongando su tiempo de elución. Este tipo de cromatografía es muy empleado para separar compuestos por su tamaño molecular.

Existen modificaciones a los tipos de cromatografía mencionados como en la cromatografía de fases enlazadas en la cual la fase estacionaria está unida químicamente a las partículas del soporte. Este empaque se puede considerar de los más ampliamente empleados, ya que es muy estable y la fase estacionaria no se pierde fácilmente por el uso. Esta variante de cromatografía se puede llevar a cabo en fase normal o fase inversa. En la primera se utilizan empaques polares que funcionan de manera semejante a la cromatografía líquido-sólido (adsorción). La cromatografía de fase inversa, involucra una fase estacionaria relativamente poco polar como cadenas de hidrocarburos de 8 a 18 carbonos unidas a los grupos silano del soporte y se utiliza por lo general con fases móviles muy polares para separar compuestos poco polares.

Otra modificación a las técnicas tradicionales de cromatografía es la cromatografía de par iónico que es una combinación de la cromatografía líquido-líquido (o fase enlazada) con la cromatografía de intercambio iónico.

La separación entre dos picos, o *resolución*, depende tanto de la *selectividad* como de la *eficiencia* cromatográfica.

La selectividad es una función de la retención que la molécula tiene a lo largo del proceso de separación, y está reflejado por el *factor de capacidad* (k').

$$[k'(t/t_0)] - 1 \quad \text{o} \quad [k'(t/t_0)] - t_0$$

La *selectividad* de una columna, también referida como *retención relativa* o *separación entre picos* (α), es la relación entre los *factores de capacidad* (k') de dos picos adyacentes:

$$\alpha = k'_2/k'_1 \quad \text{o} \quad \alpha = (t_2 - t_0)/(t_1 - t_0)$$

Por su parte, la *eficiencia* es un indicador del ensanchamiento de un pico durante su separación, y está reflejada por el número de platos teóricos (N) de la columna en donde se realiza el proceso cromatográfico:

$$N = 16 (t/W)^2$$

Por lo anterior, la *resolución* (R) puede expresarse en términos de selectividad y eficiencia de la siguiente manera:

$$R = (N/4)(\alpha - 1)[k/(1 + k)]$$

En donde k es el promedio de k'_1 y k'_2 .

Esta ecuación permite controlar la resolución (R) variando el factor de selectividad (α), la eficiencia de la columna (N), o bien, el factor de capacidad (k').

El factor de separación se varía modificando la composición de la fase móvil (pH y proporción orgánica/acuosa) y/o la estacionaria (longitud de cadena alifática o grupos sustituyentes). La eficiencia se varía con cambios en la longitud de la columna, en la velocidad de flujo del disolvente y tamaño de partícula, y el factor de capacidad se modifica con cambios en la fuerza elutropica del disolvente.

El uso de integradores evita los errores en la medición de las áreas. Estos integradores registran las señales e imprimen el área de los picos en forma numérica.

Como en la cromatografía de gases, en esta técnica es conveniente también la adición de una referencia interna que minimiza errores de inyección, medición o proceso de la muestra. Dicha sustancia debe, de preferencia, ser químicamente similar al activo o activos de interés, pero con un tiempo de retención diferente a el (ellos), esto (estos) para que su comportamiento en el proceso de separación y detección no presente grandes variaciones. Esta sustancia debe especificarse en la monografía y su área debe relacionarse al área de los picos de la muestra obteniendo así un área relativa constante que no se ve afectada por variaciones en el proceso de preparación de la muestra o del volumen inyectado de la misma.

Equipo

Esencialmente, un cromatógrafo de líquidos de alta resolución consta de las siguientes partes:

a) **Sistema de bombeo.** Tiene por objeto impulsar la fase móvil a través de la columna y debe cumplir ciertas especificaciones como reproducibilidad y precisión, manteniendo un flujo laminar y de velocidad constante.

Existen básicamente dos tipos de bombeo y cada uno tiene sus ventajas y desventajas. Estos tipos son:

Bombas de flujo constante. Mantienen una velocidad de flujo de la fase móvil constante. Entre estas se encuentran las "bombas reciprocantes", que funcionan a base de pistones en número par, los cuales impulsan el disolvente que entra a las cámaras con una capacidad de volumen pequeña; estas bombas pueden generar pulsaciones de la fase móvil que producen perturbaciones en la línea base; las pulsaciones se corrigen mediante dispositivos especiales.

Otro tipo de bombas de flujo constante son las bombas de desplazamiento positivo que pueden tener dos formas: como jeringa o como amplificador hidráulico. La primera es parecida a una jeringa cuyo émbolo actúa mediante una espiral que empuja el disolvente y la segunda amplifica la presión del disolvente mediante un sistema hidráulico. Este tipo de bomba reduce las pulsaciones del disolvente.

Bombas de presión constante. Estas tienen la desventaja de que es necesario mantener la viscosidad del disolvente, la temperatura de la columna y la presión constantes. La ventaja es que si estos parámetros se mantienen, se controlan totalmente las pulsaciones. La forma más sencilla de estas bombas emplea presión de un gas inerte para presurizar el disolvente. El problema es que parte del gas se disuelve en el disolvente y esto forma burbujas en el sistema. Otro sistema para estas bombas emplea un amplificador neumático que reduce el efecto del gas utilizando un pistón, reduciendo de esta manera el contacto del disolvente con el gas comprimido.

Estos normalmente son sistemas isocráticos, es decir, que mantienen constante la proporción de los disolventes en la fase móvil, sin embargo, estos sistemas generalmente no son aplicables a separaciones en mezclas de solutos con valores muy variables de k' , en donde es necesario utilizar sistemas de elución con gradiente. Estos sistemas utilizan dos bombas que son programables para modificar, en forma lineal o exponencial (gradiente cóncavo o convexo), las proporciones iniciales de los disolventes. En estos casos los disolventes que componen la fase móvil se encuentran separados y alimentando cada uno a su respectiva bomba.

Los disolventes se mezclan en la proporción deseada en una cámara que se encuentra antes de la columna. El inconveniente del gradiente es que su uso es muy difícil con ciertos detectores como los refractómetros.

b) **Sistema de inyección.** Un factor muy importante para obtener una buena resolución en la separación es la adecuada introducción de la muestra en el sistema. La manera ideal de introducir o inyectar la muestra es en forma de "paquete" pequeño ya que esto ayuda en la obtención de picos simétricos y angostos.

Existen varios mecanismos de inyección. El más sencillo consiste en introducir la muestra mediante una jeringa; esta tiene que atravesar un *septum* y soportar la presión del sistema, la precisión del volumen de inyección depende de la jeringa empleada y de la persona que realiza el llenado de la misma y la inyección de la muestra.

Un segundo y mejor sistema consiste en inyectores con *asas* intercambiables de volumen fijo, las cuales pueden llenarse con un exceso de muestra; estos dispositivos desvían el flujo del disolvente mientras se introduce la muestra reanudándolo posteriormente a través del inyector y arrastrando un volumen constante de muestra. Estos sistemas son más precisos, pero se tienen que estar cambiando cuando es necesario inyectar volúmenes diferentes en una corrida analítica.

Un tercer sistema que minimiza errores en la introducción de la muestra consiste en un inyector *automático*. Este dispositivo ayuda a mantener la reproducibilidad entre inyecciones y elimina el error en la medición del volumen por inyectar mediante el uso de un mecanismo servo-regulado. Con estos sistemas se pueden inyectar volúmenes diferentes a lo largo de una corrida, con alto grado de precisión y exactitud.

c) **Detector.** Puede ser de dos tipos: *Tipo 1* miden alguna propiedad de la fase móvil, y *Tipo 2* miden alguna propiedad del analito.

La selección del detector estará basada en las propiedades del o los solutos que se deseen analizar. Los detectores más empleados son:

Tipo 1:

Detector de índice de refracción.
Detector de conductividad eléctrica.

Tipo 2:

Detector de luz UV/VIS (longitud fija o arreglo de diodos).
Detector de Radioactividad (con contador *alfa*, *beta* o *gamma*)
Detector de Fluorescencia (fijos o con monocromador de excitación y de emisión).
Detector Electroquímico (amperométricos y coulométricos).
Espectrómetro de masas (sencillos o en "tándem").

Los detectores tipo 1 son completamente inespecíficos y detectan variaciones en la propiedad en particular (refracción o conductancia) de la fase móvil, y cualquier cambio de la fase producido por viscosidad, temperatura o luz puede alterar el comportamiento del detector.

Los detectores del tipo 2 son muy específicos y miden alguna propiedad intrínseca de la molécula a medir.

d) Columna. Se considera a la columna como la parte fundamental de la cromatografía ya que es en ésta, donde se va a llevar a cabo la separación. El material de empaque seleccionado dependerá básicamente de la separación que se desee hacer y las características serán mencionadas posteriormente.

Las dimensiones de una columna dependerán también del tipo de separación que se desee hacer. Si el objeto de la separación es aislar sustancias de una mezcla, se emplean columnas preparativas en las que las partículas del empaque son de dimensiones mayores que en las columnas analíticas y tanto la longitud como el diámetro interno son mayores ya que deben tener la capacidad de contener cantidades elevadas de la muestra. Las más comunes son las fabricadas con acero inoxidable aunque también las hay de vidrio. La longitud puede ser de 10 cm a 1 m. Al aumentar la longitud aumenta el número de platos teóricos y por lo tanto, se obtiene una mayor resolución aunque en ocasiones es más importante el tipo de empaque y el tamaño de partícula de éste, ya que al elevar el área de superficie del empaque, se aumenta la interacción del soluto con la fase estacionaria.

La eficiencia de las columnas se ha elevado con dispositivos y técnicas de empaque que mejoran el contacto del soluto con la fase estacionaria en su paso en la fase móvil. Uno de estos sistemas consiste en la compresión radial de una columna hecha de un material flexible disminuyendo así los espacios vacíos que quedan entre la pared de la columna y las partículas.

Por lo que respecta a las columnas analíticas y su relleno, este puede ser a base de partículas de una cerámica inorgánica (sílica o alúmina) o un polímero orgánico (poliestireno-divinilbenceno o metacrilatos). Se debe considerar la influencia de la geometría de la partícula en el

empacamiento de la columna y por tanto en la eficiencia de la separación (partícula irregular o esférica). Se debe considerar también la porosidad de la partícula y la influencia que el tamaño del poro puede tener, sobre todo en separaciones fundamentadas en la diferencia de pesos moleculares. Se considera que el tamaño promedio de un poro de partículas de sílica para aplicaciones analíticas es de $100 \text{ \AA} \pm 20 \text{ \AA}$. Aunado al tamaño del poro está la cantidad de poros que cada partícula presenta, lo cual le va a dar cierto grado de rigidez (poco porosa será mecánicamente muy resistente; muy porosa presentará mayor superficie de separación pero será más frágil). Una sílica con un volumen de poro específico de 1 mL/g se considera un material promedio.

Otro parámetro importante asociado a la partícula es su tamaño; generalmente partículas de gran tamaño se emplean en cromatografía preparativa, en tanto que partículas pequeñas se emplean en separaciones muy rápidas. Los tamaños de partícula disponibles comercialmente son:

- >10 μm , para técnicas preparativas.
- 10 μm , cromatografía semipreparativa.
- 5 μm , es el tamaño más común en técnicas analíticas.
- 3 μm , para separaciones muy rápidas.

En el caso de los materiales empleados en la fase reversa, se debe considerar también la densidad de cadenas alifáticas unidas a la sílica base, los grupos silanoles libres y si estos han tenido un tratamiento posterior para desactivarlos.

Las dimensiones de las columnas analíticas van de los 30 a los 300 mm de longitud, y de los 0.5 a los 4.6 mm de diámetro.

Otra manera de mejorar la eficiencia y resolución es el empleo de hornos que mantienen una temperatura constante a lo largo de la columna. Cuando se tienen valores de k' muy semejantes entre dos o más analitos, es conveniente el empleo de temperatura para lograr buenas separaciones.

A continuación se presenta una lista de los empaques empleados en cromatografía de líquidos a alta presión.

Soportes para CLAR

- L1 Octadecil-silano enlazado químicamente a sílica porosa o a micropartículas de cerámica de 5 a 10 μm de diámetro.
- L2 Octadecil-silano enlazado químicamente a gel de sílice con una superficie de porosidad controlada y que a su vez ha sido unida a un núcleo sólido esférico de 30 a 50 μm de diámetro.
- L3 Partículas de sílica porosa de 5 a 10 μm de diámetro.
- L4 Gel de sílice con una superficie de porosidad controlada unida a un núcleo sólido esférico de 30 a 50 μm de diámetro.
- L5 Alúmina con una superficie de porosidad controlada unida a un núcleo sólido esférico de 30 a 50 μm de diámetro.

- L6 Empaque de intercambio catiónico fuerte: polímero de fluorocarbón sulfonado cubriendo un núcleo sólido esférico de 30 a 50 μm de diámetro.
- L7 Octilsilano enlazado químicamente a partículas de sílica totalmente porosa de 5 a 10 μm de diámetro.
- L8 Capa monomolecular de aminopropilsilano enlazada químicamente a un soporte de gel de sílice porosa de 10 μm de diámetro.
- L9 Gel de sílice totalmente porosa e irregular de 10 μm con una cubierta enlazada químicamente de un intercambiador catiónico fuertemente ácido.
- L10 Grupos nitrilo químicamente enlazados a partículas de sílica porosa de 5 a 10 μm de diámetro.
- L11 Grupos fenilo químicamente enlazados a partículas de sílica porosa de 5 a 10 μm de diámetro.
- L12 Empaque de intercambio aniónico fuerte formado por una amina cuaternaria enlazada químicamente a un núcleo esférico de sílica de 30 a 50 μm de diámetro.
- L13 Trimetilsilano enlazado químicamente a partículas de sílica porosa, de 5 a 10 μm de diámetro.
- L14 Gel de sílice de 10 μm de diámetro con un recubrimiento enlazado químicamente de un intercambiador aniónico de amonio cuaternario fuertemente básico.
- L15 Hexilsilano químicamente enlazado a sílica totalmente porosa de 3 a 10 μm de diámetro.
- L16 Dimetilsilano químicamente unido a partículas de sílica porosa, de 3 a 10 μm de diámetro.
- L17 Resina de intercambio catiónico fuerte consistente de un copolímero de estireno-divinilbenceno, con grupos sulfonato en forma protonada, de 7 a 10 μm de diámetro.
- L18 Grupos amino y ciano químicamente unidos a partículas de sílica porosa, de 3 a 10 μm de diámetro.
- L19 Resina de intercambio catiónico fuerte consistente de un copolímero de estireno-divinilbenceno, con grupos sulfonato con calcio como contraión, de 7 a 10 μm de diámetro.
- L20 Grupos dihidroxipropano químicamente unidos a partículas de sílica porosa, de 5 a 10 μm de diámetro.
- L21 Partículas esféricas rígidas de copolímero estireno-divinilbenceno, de 5 a 10 μm de diámetro.
- L22 Resina de intercambio catiónico con grupos sulfonato, hecha con gel de poliestireno, partículas con diámetro de 10 μm .
- L23 Resina de intercambio aniónico hecha de gel poroso de polimetacrilato-poliacrilato con grupos amonio cuaternarios, de 10 μm de diámetro.
- L24 Gel hidrofílico semirrígido formado por polímeros de vinilo con grupos hidroxilo expuestos en la superficie de la matriz, de 32 a 63 μm de diámetro.
- L25 Tamiz molecular 100 - 5 000. Resina de polimetacrilato con uniones cruzadas con éter polihidroxilado.
- L26 Butilsilano unido químicamente a partículas totalmente porosas de sílica, de 5 a 10 μm de diámetro.
- L27 Partículas de sílica porosa de 30 a 50 μm de diámetro.
- L28 Soporte multifuncional amino-C8 con base de sílica esférica.
- L29 Gamma alúmina para fase reversa. Partículas de polibutadieno de bajo porcentaje de carbono, unidas a alúmina, tamaño de poro 80 Å, 5 μm de diámetro.
- L30 Etilsilano químicamente unido a sílica totalmente porosa, 3 a 10 μm de diámetro.
- L31 Resina intercambiadora aniónica fuerte. Copolímero de etilvinilbenceno-55 % divinilbenceno, con macroporos de 2 000 Å, diámetro 8.5 μm .
- L32 Ligando quiral. Complejo L-prolina/cobre unido a partículas irregulares de sílica de 5 a 10 μm de diámetro.
- L33 Sílica esférica para separación de proteínas de 4 000 a 40 000 kDa.
- L34 Resina de intercambio catiónico fuerte. Copolímero de estireno-divinilbenceno con grupos sulfonato en forma libre, 9 μm de diámetro.
- L35 Sílica esférica estabilizada con zirconio con una monocapa hidrofílica tipo "diol", con tamaño de poro de 150 Å.
- L36 3,5-dinitrobenzoil derivado de L-fenilglicina, unido covalentemente a aminopropil sílica de 5 μm de diámetro.
- L37 Gel de polimetacrilato para separación de proteínas de 2 000 a 40 000 kDa.
- L38 Empaque de exclusión molecular basada en metacrilato, para muestras hidrosolubles.
- L39 Resina hidrofílica de gel de polihidroximetacrilato.
- L40 Celulosa tri β -3,5-dimetilfenilcarbamato unida a sílica porosa, de 5 a 20 μm de diámetro.
- L41 Alfa1-glicoproteína ácida inmovilizada en partículas esféricas de sílica de 5 μm de diámetro.

- L42 Octilsilano y octadecilsilano químicamente unido a sílica totalmente porosa, 3 a 10 µm de diámetro.
- L43 Pentafluorofenil químicamente unido a partículas de sílica, 5 a 10 µm de diámetro.
- L44 Soporte multifuncional de intercambiador catiónico sulfónico con octilsilano químicamente unido a partículas de sílica de 60 Å, 5 a 10 µm de diámetro.
- L45 Beta-ciclodextrina químicamente unido a partículas de sílica, 5 a 10 µm de diámetro.
- L46 Aglomerado de poliestireno-divinilbenceno con grupos amino cuaternarios en una base de látex, 10 µm de diámetro.
- L47 Intercambiador aniónico microporoso de alta capacidad, con grupos trimetilamino; 8 µm de diámetro.
- L48 Resina de poliestireno sulfonatada, con enlaces cruzados con cubierta externa de "submicron", de 15 µm de diámetro.
- L49 Polibutadieno sobre partículas esféricas de zirconia, de 3 a 10 µm de diámetro.
- L50 Resina multifuncional de fase reversa con intercambiador aniónico fuerte. La resina es un copolímero de etilvinilbenceno -55 % de enlaces cruzados con divinilbenceno, sobre soporte de látex de 3 a 15 µm de diámetro.
- L51 Amilosa tris-3,5-dimetilfenilcarbamatato sobre partículas esféricas de sílica de 3 a 10 µm de diámetro.
- L52 Resina de intercambiador catiónico fuerte a base de sílica porosa y grupos sulfopropilo; partículas de 5 a 10 µm de diámetro.

e) **Registrador de señales.** Al emerger un compuesto ya separado en la columna y pasar por el detector, la señal que provoca en éste debe ser registrada por un graficador, un *integrador* o un *sistema computarizado* de procesamiento de datos. En el caso del graficador es necesario ajustar la velocidad de la carta y la ganancia de la señal para obtener un cromatograma adecuado, y calcular manualmente la intensidad de la respuesta generada por cada pico. El método más sencillo de medición es mediante la altura de los picos desde la línea base hasta el máximo del pico, aunque es deseable tener una línea base estable para obtener la máxima precisión. Otros métodos de medición involucran el cálculo del área bajo el pico. Dicha área puede calcularse de muy diversas maneras: si el pico es simétrico puede medirse el área por triangulación prolongando los lados del pico hasta la línea base midiendo el ancho y la altura del pico. Otra forma es utilizando un planímetro o bien, recortando y pesando el área obtenida. El uso de integradores electrónicos evita los errores en la medición de las áreas. Estos integradores registran las señales e imprimen el área de los picos en forma numérica.

Por último, el empleo de una computadora y el software adecuado puede facilitar el procesamiento de los datos, desde el algoritmo empleado para la integración, hasta la construcción de curvas de calibración y cuantificación de los picos. Dichos programas deben cumplir con ciertos criterios de aseguramiento de la calidad.

VERIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA

El buen funcionamiento de un sistema cromatográfico (líquidos o gases) se verá reflejado en la calidad del análisis. Es necesario considerar por esta razón todos los componentes del sistema (columna, velocidad de flujo, flujo del gas transportador, temperatura de operación, entre otros) para obtener resultados óptimos.

Es conveniente preparar una curva de calibración a concentraciones adecuadas, a las condiciones especificadas para el fármaco en análisis, así como inyectar blancos para poder detectar alguna posible interferencia.

Las especificaciones de la columna y los parámetros del instrumento en la monografía correspondiente no excluyen otras condiciones de operación adecuadas. Las variaciones normales en el equipo y en los materiales pueden requerir ajustes de las condiciones experimentales para obtener una operación aceptable.

Para asegurar la efectividad del sistema, es necesario someterlo a una prueba antes de utilizarse. La esencia de este tipo de pruebas es el concepto de que el equipo en general, las partes electrónicas, las operaciones analíticas y la muestra, constituyen un sistema analítico completo el cual puede someterse a una prueba general de funcionamiento del sistema. Se pueden obtener datos específicos de inyecciones repetidas (no menos de seis inyecciones) de una preparación ya sea de la muestra, de la SRef o del estándar interno.

Estos datos pueden ser comparados con valores máximos y mínimos especificados tales como eficiencia, precisión interna, resolución, tiempo de retención, naturaleza de la curva de calibración, respuesta y recobros (entre otros parámetros), de acuerdo a lo especificado en las monografías individuales.

El parámetro más útil es la reproducibilidad de inyecciones repetidas de la solución analítica mezclada con la solución de estándar interno, preparadas a partir de la SRef como se indica en la monografía individual. La reproducibilidad de las inyecciones repetidas se expresa como el coeficiente de variación de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$CV = \frac{100}{\bar{X}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Donde:

CV = Coeficiente de variación expresado en %.

\bar{X} = Media de una serie de n determinaciones.

X_i = Medida individual.

Cuando se utiliza el estándar interno la X_i usualmente se refiere a la medida del área relativa, (A_r):

$$X_i = A_s = a_r/a_i$$

Donde:

a_r = Área del pico correspondiente a la sustancia problema.

a_i = Área del pico correspondiente al estándar interno.

Cuando se utiliza la altura de pico para la cuantificación, la medida X_i indica la altura relativa, (H_i), donde h_r es la altura del pico correspondiente a la sustancia problema y h_i es la altura del pico correspondiente a la referencia interna.

$$X_i = H_s = h_r/h_i$$

Algunas veces es útil establecer un factor de coleo para limitar el máximo permisible con relación a la asimetría del pico (figura 0241.3). Para propósitos farmacopeicos, el factor de coleo T , se define como la relación de la distancia del ancho del pico, $W_{0.05}$, dividido entre dos veces la distancia, f , del máximo del pico hacia el lado izquierdo del pico. Estas distancias deben medirse a un punto que corresponda a un 5 % de la altura partiendo de la línea base. Para un pico simétrico el factor de coleo es la unidad y el valor de T aumenta conforme el coleo va siendo más pronunciado.

El cálculo se expresa por la fórmula y la figura 0241.3:

$$\text{Factor de coleo} = T = W_{0.05}/2f$$

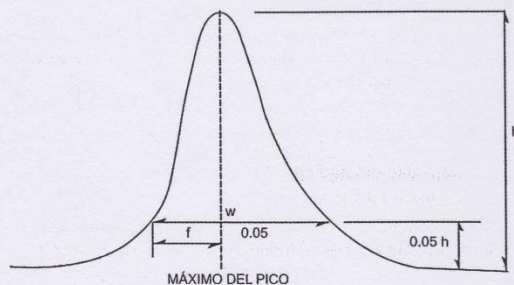


Figura 0241.3. Pico cromatográfico asimétrico.

Una medida de la eficiencia de una columna en particular se puede conocer calculando el número de platos teóricos (N) en la columna con la siguiente fórmula:

$$N = 16 (t/W)^2$$

Donde:

t = Tiempo de retención de la sustancia.

W = Ancho de la base del pico obtenido extrapolando los lados del pico hasta la línea base, en las mismas unidades de tiempo que t .

El valor de N es dependiente de la sustancia que está siendo analizada y de las condiciones de operación tales como la

velocidad de flujo, la temperatura, la cantidad del empaque de la columna y la uniformidad de éste.

• Como una medida de la eficiencia de la separación de dos componentes en una mezcla, la resolución, R , se determina por la siguiente fórmula:

$$R = 2[(t_2 - t_1)/(W_2 + W_1)]$$

Donde:

t_2 y t_1 = Tiempos de retención para los componentes.

W_2 y W_1 = Anchos correspondientes de las bases de los picos obtenidos extrapolando los lados de los picos hasta la línea base.

El factor de resolución (R) es importante para asegurar la separación de dos componentes que eluyen muy cercano uno del otro y para establecer la eficiencia del sistema.

Los valores de aceptación de cada uno de los parámetros de desempeño deberán ser establecidos de manera experimental durante la verificación.

MGA 0251. DENSIDAD RELATIVA

La determinación de la densidad se basa en la relación de la masa de la sustancia a 20 °C y la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura.

MÉTODO 1

Descripción, limpieza y verificación del picnómetro

Limpieza del picnómetro. Lavar el picnómetro de acuerdo con las indicaciones establecidas en el apartado de *Limpieza de material de vidrio, Capítulo de Generalidades*.

Verificación del picnómetro. Efectuar la calibración a 20 °C. Ensamblar y pesar el picnómetro vacío y seco en una balanza analítica, registrando la masa en gramos, hasta la cuarta cifra decimal.

Retirar la tapa del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro. Llenar el picnómetro con agua purificada recientemente hervida y enfriada a 20 °C. Colocar el tapón esmerilado con el termómetro adaptado cuidadosamente y dejar que el exceso de agua salga por el tubo capilar.

Verificar que no haya burbujas en el interior del cuerpo del picnómetro y del capilar. Colocar el picnómetro lleno y ensamblado, pero sin tapa, en un baño a 20 °C. El nivel de agua del baño, quedará arriba de la marca de graduación del picnómetro. Al equilibrar el sistema a 20 °C, ajustar el volumen del tubo capilar, de tal manera que el menisco del líquido quede tangente al aforo. Secar muy bien el exterior y boca del capilar. Colocar la tapa ajustándola bien. Sacar el picnómetro y secar escrupulosamente por todo el exterior con papel absorbente, hasta que no queden gotas ni rastro de

ANEXO N° 7:

Apartado MGA 0361 FEUM Espectrofotometría Visible y Ultravioleta.

de todos los componentes del preparado. Es posible realizar esta medición mediante sondas de fibra óptica, lo que permite tener un control en tiempo real (*on-line*), del grado de homogeneidad que presenta la mezcla en fabricación. El control de la homogeneidad de mezclas puede ser llevado a cabo tanto por un método cualitativo como cuantitativo. Se han desarrollado métodos basados en el concepto de *señal neta del analito* (*NAS, Net Analyte Signal*). Dichos métodos han sido validados y constituyen una alternativa a los métodos CLAR actualmente utilizados.

Granulación húmeda. Los procesos de granulación húmeda pueden inducir transformaciones polimórfas, las cuales se pueden determinar mediante espectroscopia NIR. La transformación de un principio activo durante un proceso de granulación húmeda se ha realizado mediante un método cuantitativo que permite determinar el porcentaje de transformación.

Polimorfismo. Dado que el espectro NIR es sensible a los cambios en los enlaces de hidrógeno y al empaquetamiento de las celdas cristalinas, la espectroscopia NIR se puede aplicar a la identificación y cuantificación de las formas polimórfas.

Compactación. La composición de una mezcla, las propiedades de cada componente y la presión aplicada durante la compactación, entre otras variables, influye directamente sobre la dureza final del comprimido y sus propiedades mecánicas. La espectroscopia NIR permite obtener información relacionada con estas propiedades. La presión de compactación aplicada durante la obtención de comprimidos farmacéuticos tiene una relación directa con sus espectros NIR.

Ensayo de contenido. La adaptabilidad de la técnica permite el análisis de múltiples analitos (principios activos y excipientes) en diversos tipos de muestras (granulado, polvo, comprimidos, cápsulas, líquidos, geles, etc.), para establecer su grado de pureza o bien para determinar el contenido de uno o más componentes en la muestra por espectroscopia en el infrarrojo cercano comprueba si los valores obtenidos corresponden con las especificaciones del producto.

Ventajas. Es una técnica analítica no destructiva. Es posible analizar un gran número de muestras rápidamente y con un ahorro de costos, ausencia de reactivos adicionales. Permite la cuantificación de múltiples analitos en una sola medición y con un solo espectro. La resistencia de los materiales utilizados y la ausencia de partes móviles en el sistema de detección hacen que sea una técnica idónea para procesos de control en planta. Esta aplicación se ve favorecida por la gran tendencia a la miniaturización y compactación que está sufriendo esta instrumentación. En muchos campos de aplicación, la exactitud de la técnica NIR es comparable a otras técnicas analíticas y, generalmente, su precisión es mayor debido a la falta de tratamiento de la muestra.

Desventajas. La complejidad de las señales que se presentan en esta región obliga a aplicar técnicas quimiométricas que

permitan modelar los datos para identificar y cuantificar muestras problema. No es posible analizar muestras que presenten una variabilidad física o química no contemplada en la calibración. La técnica es poco sensible, especialmente en medidas de reflectancia difusa, haciendo difícil, el análisis de componentes minoritarios.

Instrumento

Los espectrofotómetros en el infrarrojo cercano son instrumentos que registran el espectro en la región de 780 a 2 500 nm, consisten de una fuente de radiación, que puede ser la lámpara halógena de filamento de tungsteno con ventana de cuarzo las cuales se estabilizan fácilmente y proporcionan un espectro continuo en la región de 320 a 2 500 nm, también se pueden emplear lámparas LED (*light emitting diodes*). Un monocromador, los más comunes son los no dispersivos formados por filtros sincronizados acústico-ópticos (AOFT: *acousto-optical tunable filter*), o los dispersivos constituidos por rejillas de difracción. Para los instrumentos con Transformadas de Fourier se emplea un interferómetro. Los detectores empleados en espectroscopia NIR son construidos con materiales semiconductores como InGaAs, InAs, InSb, Si y PbS (este material presenta adecuada sensibilidad y intervalo de aplicación, 900 a 2 600 nm). Para medidas por transmisión en sólidos se utiliza el detector de arseniuro de indio y galio (600 a 1 900 nm). Se requiere una sonda de fibra óptica para realizar mediciones a distancia. En los porta muestras, se colocan las celdas o cubetas que contienen la muestra correspondiente.

MGA 0361. ESPECTROFOTOMETRÍA VISIBLE Y ULTRAVIOLETA

Este método establece las técnicas para la identificación y cuantificación de sustancias por espectrofotometría de absorción ultravioleta y visible, además describe las condiciones generales para su aplicación.

La espectrofotometría se basa en la medida de la absorción, por las diferentes sustancias, de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda definida y estrecha, esencialmente monocromática. La banda espectral empleada en las mediciones se extiende desde las longitudes de onda corta de la zona ultravioleta hasta la visible del espectro. Por cuestiones prácticas, este intervalo espectral puede considerarse como si estuviera constituido por dos zonas, la ultravioleta de 190 a 380 nm y la visible de 380 a 780 nm. La espectrofotometría en la zona visible (que antes solía llamarse colorimetría), es la medida de la absorción de luz visible, que generalmente no es monocromática pero que se selecciona mediante el empleo de filtros pigmentados o de interferencia. En general, los espectros ultravioleta y visible de una sustancia, no tienen un alto grado de especificidad, sin embargo son muy adecuados para las valoraciones

cuantitativas y en el caso de muchas sustancias constituyen un medio útil de identificación adicional.

La energía de un haz radiante disminuye en relación con la distancia que viaja a través de un medio absorbente. También disminuye en relación con la concentración de iones o moléculas absorbentes presentes en el medio. Estos dos factores determinan la proporción de la energía incidente total que es transmitida.

La disminución de la energía de radiación monocromática que pasa a través de un medio absorbente homogéneo, se establece cuantitativamente por la ley de Beer:

$$A = abc = \log_{10}(1/T)$$

Donde:

A = Absorbancia: logaritmo en base 10 del inverso de la transmitancia (T). Entre los términos descriptivos usados anteriormente se incluyen densidad óptica y extinción.

a = Absortividad: cociente de dividir la absorbancia (A) entre el producto de la concentración de la sustancia (c), y la longitud de la trayectoria de la energía luminosa (b).

b = Longitud de la trayectoria de la energía luminosa expresada en centímetros.

c = Concentración de la sustancia expresada en gramos por litro.

T = Transmitancia: cociente de dividir la energía radiante transmitida por la sustancia presente en el medio entre la energía radiante incidente.

No confundirse con los términos de índice de absorbancia, extinción específica o con el coeficiente de extinción. Los términos que se definen a continuación son también empleados en relación con las determinaciones espectrofotométricas.

Extinción específica ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$), es el cociente de dividir absorbancia (A) entre el producto de la concentración de la sustancia (c), expresada en gramos por 100 mL, y la longitud de la trayectoria de la energía luminosa (b) que debe ser de 1.0 cm.

Absortividad molar (ϵ), es el cociente de dividir la absorbancia (A) entre el producto de la concentración de la sustancia (c) expresada en moles por litro, y la longitud de la trayectoria de la energía luminosa (b) expresada en centímetros. También es el producto de la absortividad (a) por el peso molecular de la sustancia. Entre los términos usados anteriormente se incluyen índice de absorbancia molar, coeficiente de extinción molar y coeficiente de absorción molar.

Espectro de absorción, es la representación gráfica de la absorbancia, o de cualquier función de la absorbancia, trazada contra la longitud de onda o contra una función de longitud de onda.

El uso de la espectrofotometría de absorción como procedimiento de valoración, se basa en el hecho de que la absortividad de una sustancia en términos generales es una constante independiente de la intensidad de la radiación incidente, de la longitud interna de la celda y de la concentración, por lo cual esta última puede determinarse fotométricamente.

La ley de Beer no considera el efecto de temperatura, la longitud de onda o el tipo de disolvente, pero en la mayoría de las determinaciones analíticas el efecto de variación normal de temperatura es insignificante.

Las desviaciones a la Ley de Beer pueden ser causadas por variables de origen químico o instrumental. Entre las desviaciones debidas al instrumento se encuentra la radiación policromática, el efecto de la amplitud de la rendija o luz difusa o parásita. Ciertos errores pueden deberse también a un cambio de concentración en las moléculas del soluto debido a la asociación entre éstas o entre las moléculas del disolvente y el soluto, o por disociación o ionización.

REACTIVOS. Para las identificaciones y valoraciones por espectrofotometría de absorción ultravioleta y visible pueden emplearse muchos disolventes, incluyendo agua, alcoholes, cloroformo, hidrocarburos ligeros, éteres y soluciones diluidas de ácido y álcalis fuertes.

Es necesario comprobar que los disolventes no contengan impurezas con capacidad de absorción en la región espectral usada. Habitualmente se recomienda usar como disolvente metanol o alcohol anhidro o alcohol desnaturalizado por la adición de metanol, pero que no contenga benceno u otras impurezas que interfieran.

Pueden adquirirse disolventes con una pureza mayor que el grado analítico (grado espectro) pero sólo es preciso emplearlos cuando las características espectrales del disolvente son adecuadas para un fin determinado.

Los disolventes empleados en espectrofotometría deben estar exentos de fluorescencia a la longitud de onda de la medición.

La absorbancia de la celda del disolvente y su contenido no debe exceder de 0.4 (de preferencia menor que 0.2) cuando se mide con referencia al aire a la misma longitud de onda. El alcohol (750 g/L), el etanol; el metanol y el ciclohexano empleados como disolventes deberán tener una absorbancia no mayor que 0.10 medida con referencia al agua en una celda de 1.0 cm a 240 nm.

APARATO. Básicamente todos los tipos de espectrofotómetros están diseñados de modo que permitan el paso de la energía radiante esencialmente monocromática a través de la sustancia convenientemente preparada y hagan posible la medición de la fracción de la intensidad de la radiación transmitida.

El espectrofotómetro consta de una fuente de energía, de un dispositivo dispersante, por ejemplo un prisma o una gratícula (rejilla de difracción), de rendijas para seleccionar la banda de longitudes de onda, de una celda o portador de la sustancia de prueba, de un detector de la energía radiante, amplificadores asociados y dispositivos de medición y registro. En espectrofotómetros de arreglo de diodos, la energía de la fuente pasará a través de la sustancia de prueba y luego se dispersa vía una gratícula en varios cientos de diodos sensibles a la luz, cada uno de los cuales desarrolla a su vez una señal proporcional al número de fotones en su

pequeño intervalo de longitud de onda: estas señales pueden computarse para representar el espectro completo.

Existe una gran diversidad de instrumentos, algunos están equipados para el registro automático y continuo, y otros más están acoplados a una computadora y tiene la capacidad de almacenar espectros y además de llevar a cabo comparaciones espectrales y espectroscopia diferencial (realizada con un método digital de sustracción de absorbancia). Algunos instrumentos solo son utilizables en la región visible del espectro de 380 a 700 nm, pero en lo general comprenden las regiones ultravioleta y visible de 190 nm a 700 nm. También los hay con un solo haz y de doble haz y ambos son igualmente útiles.

El aparato debe mantenerse en condiciones óptimas de funcionamiento, el sistema óptico ha de estar alojado de manera que se reduzcan al mínimo las posibilidades de errores causados por la luz difusa o parásita, lo cual reviste particular importancia en la zona de ondas cortas del espectro.

El material de las celdas depende del intervalo de longitud de onda en que van a utilizarse. Las celdas de vidrio se utilizan en la región visible, la celda de cuarzo puede utilizarse en la región visible y en la ultravioleta, generalmente de 1.0 cm de espesor. También pueden emplearse celdas de otro espesor. Las celdas utilizadas para la solución problema y para el blanco deben tener la misma transmitancia espectral cuando solo contienen el disolvente, de lo contrario habrá que hacer la corrección necesaria.

CALIBRACIÓN DEL ESPECTROFOTÓMETRO. Comprobar regularmente la exactitud del instrumento. Cuando se utiliza una fuente continua de energía radiante, debe prestarse especial atención a las escalas de longitud de onda y fotométrica; cuando se utiliza una fuente de línea espectral solamente se comprueba la escala fotométrica. Cierta número de fuentes de energía radiante tienen líneas espectrales de intensidad conveniente, adecuadamente espaciadas a través del intervalo espectral elegido. La mejor fuente individual de calibración del espectro ultravioleta y visible es el arco de cuarzo-mercurio, del que se pueden usar las líneas a 253.7, 302.25, 313.16, 334.15, 365.48, 404.66 y 435.83 nm. El arco de vidrio-mercurio es igualmente usado arriba de 300 nm. También pueden usarse las líneas de una lámpara de descarga de hidrógeno a 486.13 y 656.28 nm. La escala de longitud de onda también puede calibrarse usando filtros de vidrio adecuados, que tienen bandas de absorción útiles a lo largo de las regiones ultravioleta y visible. Se ha usado mucho el patrón de vidrio que contiene didimio (mezcla de praseodimio y neodimio), pero se considera superior el vidrio que contiene holmio. Los valores exactos para la posición de los máximos característicos en los filtros de vidrio de holmio son: 241.5 ± 1.0 nm, 287.5 ± 1.0 nm, 360.9 ± 1.0 nm y 536.2 ± 3.0 nm. El desempeño de un filtro no certificado debe comprobarse comparándolo con uno que haya sido debidamente certificado. La escala de longitud de onda también puede comprobarse empleando solución de perclorato de holmio, preparada de la siguiente manera:

disolver 4.0 g de óxido de holmio grado espectro en una solución de ácido perclórico 1.4 M. Los valores exactos que corresponden a la posición de los máximos característicos de esta solución son: 241.15, 287.15, 361.5 y 536.3 nm. Conviene advertir que los máximos característicos de las soluciones de perclorato de holmio y de los filtros de vidrio de holmio pueden diferir ligeramente en cuanto a su posición.

Para la calibración de la escala fotométrica suele aceptarse una tolerancia de ± 1.0 % de absorbividad. Para verificar esta escala puede utilizarse una solución de dicromato de potasio preparada de la siguiente forma: Disolver 60.06 mg de dicromato de potasio (previamente secado hasta peso constante a 130°C) en suficiente solución de ácido sulfúrico 0.005 M, y llevar a 1 000 mL con esta misma solución.

En la *tabla 0361.1* se dan los valores exactos de absorbancia y extinción específica para una solución de dicromato de potasio, preparada como se describió anteriormente.

Nota: el dicromato de potasio empleado para la calibración del espectrofotómetro debe tener una pureza no menor que 99.9 % calculado con referencia a la sustancia seca a 130°C cuya valoración puede efectuarse como se describe a continuación:

Disolver 1.0 g en suficiente agua y llevar a 250 mL. Agregar 50 mL de esta solución a una solución recientemente preparada de 4.0 g de yoduro de potasio, 2.0 g de bicarbonato de sodio y 6.0 mL de ácido clorhídrico en 100 mL de agua, contenida en un matraz de 500 mL. Tapar el matraz y dejar reposar durante 5 min protegido de la luz. Titular con SV de tiosulfato de sodio 0.1 M usando 1.0 mL de SI de almidón libre de yoduro. Cada mililitro de la SV de tiosulfato de sodio 0.1 M equivale a 4.903 mg de dicromato de potasio ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$).

También existen filtros de vidrio inorgánico de transmitancia conocida para verificar la escala fotométrica.

Tabla 0361.1. Valores de absorbancia y extinción para solución de dicromato de potasio.

Longitud de onda	A	Tolerancia aceptada	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
235 nm (mínimo)	0.748	0.740 - 0.756	124.5
257 nm (máximo)	0.865	0.856 - 0.874	144.0
313 nm (mínimo)	0.292	0.289 - 0.295	48.6
350 nm (máximo)	0.640	0.634 - 0.646	106.6

UTILIZACIÓN DE LOS ESPECTROFOTÓMETROS. Los fabricantes de espectrofotómetros proporcionan instrucciones detalladas para su empleo. Para obtener resultados válidos y significativos el operador del instrumento debe tener presente las limitaciones y posibles fuentes de error y variación. Deben seguirse cuidadosamente las instrucciones indicadas en el manual del fabricante, en relación con el manejo, cuidado limpieza y calibración del instrumento. Cuando se emplean instrumentos de registro de doble haz, la celda que contiene el disolvente sólo se coloca en el haz de referencia.

Celdas. La limpieza de las celdas requiere particular atención, normalmente después de tratarlas con un medio de limpieza adecuado, deben enjuagarse con agua destilada y después con un disolvente orgánico volátil para que se sequen más rápido. Las soluciones de trabajo no deben dejarse en las celdas más tiempo del necesario para efectuar la medición. Cuando se requiera de una limpieza más profunda de las celdas de absorción emplear los siguientes agentes, en orden creciente de poder limpiador: agua tibia, solución de ácido clorhídrico al 2.0 % (v/v), alcohol, acetona y solución de ácido clorhídrico al 15 % (v/v). Las celdas deben manejarse cuidadosamente, evitando tocar las superficies transparentes a través de las cuales pasa el haz de la luz. Cuando se introduce en las celdas el disolvente y la solución problema hay que evitar que los líquidos contaminen las superficies exteriores. Tapar las celdas al realizar la medición de absorbancia, sobre todo cuando se empleen disolventes volátiles.

PREPARACIONES DE REFERENCIA Y DE LA MUESTRA. Proceder como se indica en la monografía correspondiente.

PROCEDIMIENTO PARA LA IDENTIFICACIÓN. La mayoría de las pruebas de identificación espectrofotométrica requieren el empleo de sustancias de referencia. En tales casos, la sustancia de referencia debe prepararse simultáneamente en condiciones idénticas y a la misma concentración a las empleadas en la sustancia problema.

Estas condiciones incluyen el establecimiento de la longitud de onda, ajuste de la amplitud de la rendija, la colocación y corrección de la celda y los niveles de transmitancia.

Después de correr el espectro de absorción de la sustancia de referencia, correr el espectro de absorción de la preparación de la muestra, tan rápidamente como sea posible.

Un criterio útil para las pruebas de identificación en la región ultravioleta consiste en tomar en consideración el cociente de los valores de absorbancia en dos máximos. Mediante este procedimiento se reduce al mínimo la influencia de las variaciones instrumentales en la prueba y se elimina la necesidad de emplear una sustancia de referencia.

PROCEDIMIENTO PARA CUANTIFICACIÓN. Las valoraciones espectrofotométricas requieren normalmente de la comparación de la absorbancia producida por la solución de la sustancia problema con la absorbancia de una solución de la sustancia de referencia. En estos casos, las mediciones espectrofotométricas se hacen primero con la solución de la preparación de la sustancia de referencia y después con la solución de la preparación de la muestra. La segunda medición se realiza lo más rápidamente posible después de la primera utilizando las mismas condiciones experimentales. Las valoraciones espectrofotométricas suelen hacerse a un máximo de la absorción espectral del compuesto de que se trate. Las monografías indican la longitud de onda comúnmente aceptada para la absorción espectral máxima de la

sustancia. Se sabe que diferentes espectrofotómetros pueden mostrar pequeñas variaciones en la longitud de onda aparente de este máximo. En la práctica, se recomienda emplear la longitud de onda máxima observada realmente en el instrumento utilizado, siempre que la diferencia entre ésta y la indicada en la monografía del producto no pase de ± 0.5 nm en el intervalo de 240 a 280 nm, de ± 1.0 nm en el intervalo de 280 a 320 nm, de ± 2.0 nm en el intervalo de 320 a 380 nm o de ± 5.0 nm en el intervalo de 380 a 700 nm; si la diferencia es mayor debe recalibrarse el aparato. Para las determinaciones cuantitativas se emplea con frecuencia un instrumento de observación manual, cuando se utiliza con este fin un aparato registrador debe prestarse especial atención a la calibración correcta de la escala de absorbancia a la longitud de onda empleada. Las determinaciones cuantitativas suelen efectuarse a una longitud de onda mayor que 235 nm. Cuando deban efectuarse mediciones a las longitudes de onda situadas en el intervalo de 190 a 210 nm, es necesario tomar precauciones especiales como son purgar el compartimiento de la celda con nitrógeno, utilizar disolventes grado espectro y emplear celdas que sean transparentes en esa región.

Cuando se mide la absorbancia en un máximo de absorción, la amplitud de la rendija espectral debe ser pequeña en comparación con la mitad del ancho de la banda de absorción, pues de lo contrario se medirá una absorbancia erróneamente baja. Con el empleo de una amplitud de rendija menor que 0.01 nm pueden presentarse problemas a causa de la difracción del haz luminoso. Cuando las valoraciones se hacen con gran frecuencia puede omitirse el uso de una sustancia de referencia y emplear en cambio una curva patrón adecuada preparada con la sustancia de referencia correspondiente, hacer esto cuando la absorbancia de la sustancia analizada sea proporcional a la concentración dentro del intervalo aproximado de 75 a 125 % de la concentración final empleada en la valoración.

Las curvas patrón deben comprobarse con frecuencia y cuando se emplea un aparato nuevo o nuevos lotes de reactivos. En caso de incertidumbre o controversia deberá hacerse la comparación directa con la sustancia de referencia.

EXPRESIÓN DE RESULTADOS PARA IDENTIFICACIÓN. Al emplear sustancias de referencia, el espectro de absorción de la preparación de la muestra debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la preparación del patrón de referencia.

Para realizar la identificación de las sustancia problema mediante el cociente de absorbancias, obtener las absorbancias a las dos diferentes longitudes de onda, indicadas en la monografía correspondiente, y calcular con la siguiente fórmula:

$$\bar{K} = (A_1/A_2)$$

Donde:

K = Cociente de absorbancias.

A_1 y A_2 = Absorbancias obtenidas con la preparación de la muestra a las dos diferentes longitudes de onda.

El cociente de absorbancias obtenido, debe estar comprendido dentro del intervalo establecido en la monografía del producto.

PARA CUANTIFICACIÓN CON SOLUCIÓN DE REFERENCIA. Determinar la concentración de la muestra empleando la fórmula indicada en la monografía del producto, y el resultado obtenido debe estar dentro de los límites establecidos en la monografía del producto.

Para cuantificación con curva patrón graficar las lecturas de las absorbancias obtenidas con las soluciones de referencia contra sus respectivas concentraciones y trazar la recta. Para determinar la concentración de la solución de la muestra, interpolar en la curva patrón la absorbancia obtenida con la solución de muestra, y sobre esta base, calcular el resultado de la valoración. Es posible hacer el cálculo del resultado de valoración utilizando el análisis de regresión lineal por calculadora o computadora.

CUANTIFICACIÓN POR EXTINCIÓN ESPECÍFICA. Calcular la extinción específica por medio de la siguiente fórmula:

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = (1000 \times A) / bc$$

Donde:

A = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

b = Longitud de la trayectoria de la energía luminosa, en centímetros.

c = Concentración de la preparación de la muestra en miligramos por 100 mL.

Relacionar el resultado obtenido con la extinción específica indicada en la monografía del producto.

El resultado debe estar dentro de los límites establecidos de la monografía del correspondiente.

MGA 0365. ESPECTROMETRÍA DE MASAS

El presente MGA tiene por objeto describir las diversas técnicas desarrolladas por espectrometría de masas, con aplicaciones en la industria farmacéutica, biotecnológica y biofarmacéutica; revisando las configuraciones comercialmente disponibles y dejando a un lado aquellas que se han desarrollado para fines de investigación.

La espectrometría de masas es una técnica analítica que nos permite separar, caracterizar y/o cuantificar diversas moléculas en base a su relación *masa/carga* (m/z). Para tal fin, las moléculas deben ser introducidas en estado gaseoso al espectrómetro de masas e ionizarse; estas son separadas por efecto de la acción combinada de radiofrecuencias y/o diferencias de potencial eléctrico (voltaje). Un aspecto muy importante para el funcionamiento de estos equipos es el alto vacío (hasta 10^{-8} Pa) en que los iones son analizados, para evitar su interacción y pérdida. Una vez que las moléculas en

su forma ionizada han sido resueltas, éstas son dirigidas e impactan en un detector que transforma la frecuencia e intensidad de choques en un impulso eléctrico que será transformado por el software de cada equipo en una señal proporcional a la abundancia iónica en cuestión.

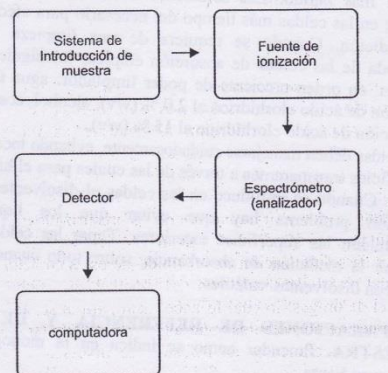


Figura 0365.1. Sistema de Espectrometría de masas.

SISTEMAS DE INTRODUCCIÓN DE MUESTRAS

Los sistemas de introducción de muestras acoplados a un espectrómetro de masas van a depender de la naturaleza de las moléculas a analizar y del estado físico de la muestra. Considerando que las moléculas deben ingresar al analizador en fase de vapor o en estado gaseoso, los diversos tipos de sistemas de interés farmacéutico son:

Cromatógrafo de gases (CG). Considerando que la muestra en este tipo de instrumentos ya se encuentra en estado gaseoso, este tipo de cromatografía fue de las primeras en acoplarse a la espectrometría de masas. Ya sea que la muestra sea un gas o un líquido muy volátil, la inyección directa de la muestra (o de su fase de vapor –mediante un automuestreador provisto del aditamento correspondiente puede ingresar directamente a la fuente de ionización y posteriormente al analizador. Actualmente, la diferencia de presión entre la salida del cromatógrafo y el vacío en el interior del analizador es compensada por la remoción del gas acarreador mediante bombas de vacío en la parte inicial del analizador.

Cromatógrafo de líquidos de ultra alta resolución (CLUAR). A diferencia de la cromatografía de líquidos convencional (CLAR) en donde las presiones de trabajo oscilan entre las 1 500 a 2 500 libras sobre pulgada cuadrada (psi), en la cromatografía de ultra alta resolución dichas presiones pueden llegar a ser de hasta 15 000 psi. Estas elevadas presiones representan una ventaja en el acople de este sistema al espectrómetro de masas, ya que la fase móvil líquida que sale del cromatógrafo fluye por el interior de la fuente de ionización, en donde por efecto de nitrógeno

ANEXO N° 8:
Apartado MGA 0291 FEUM Disolución.

flujo en proporción 1:20; una columna presurizada a 50 kPa, y un flujo de 20 mL/min. Detector de ionización de flama. El fraccionador en línea consiste en una columna de aproximadamente 1 cm de longitud, empacado con S1A, impregnado con 10 % (m/m) de G42. Mantener la temperatura de la columna a 150 °C durante 5 min, después elevar la temperatura a una velocidad de 20 °C/min hasta 275 °C y mantener esta temperatura durante 3 min, mantener la temperatura del detector a 300 °C y la del puerto de inyección a 220 °C.

El tiempo de retención para la *N,N*-dimetilnilina es alrededor de 3 min a 4 min y para la *N,N*-dietilnilina es de aproximadamente 5 min.

Procedimiento. Inyectar 1 µL de la preparación de la muestra y 1 µL de la preparación de referencia.

Interpretación. La relación del área de la preparación muestra con respecto al estándar interno, no debe ser mayor que la relación del área correspondiente a la preparación de referencia con respecto al estándar interno.

MÉTODO II. MGA 0241, Gases.

Preparación del estándar interno. Disolver 50 mg de naftaleno en ciclohexano y diluir a 50.0 mL con el mismo disolvente. Diluir 5.0 mL de esta solución y diluir a 100.0 mL con ciclohexano.

Preparación de la muestra. Colocar en un tubo con tapón de vidrio esmerilado 1.0 g de la sustancia de prueba, agregar 5 mL de una solución de hidróxido de sodio 1 M y 1 mL de la preparación del estándar interno. Tapar el tubo y agitar vigorosamente durante 1 min. Centrifugar si es necesario y usar la fase superior.

Preparación de referencia. A 50 mg de *N,N*-dimetilnilina, agregar 2.0 mL de ácido clorhídrico y 20.0 mL de agua, agitar hasta disolución y diluir a 50.0 mL con agua. Diluir 5.0 mL de esta solución a 250.0 mL con agua. Llevar 1.0 mL de la solución anterior a un tubo de ensayo con tapón de vidrio esmerilado, agregar 5.0 mL de hidróxido de sodio 1 M y 1.0 mL de la preparación del estándar interno. Tapar el tubo y agitar vigorosamente durante 1 min. Centrifugar si es necesario y utilizar la fase superior.

Condiciones del equipo. Columna de vidrio de 2 m de largo y 2 mm de diámetro interno empacado con S1A, impregnado con 3 % (m/m) de G3. Nitrógeno para cromatografía como gas transportador con una velocidad de flujo de 30.0 mL/min. Detector de ionización de flama. Mantener la temperatura de la columna a 120 °C, la del puerto de inyección y la del detector a 150 °C.

Procedimiento. Inyectar 1.0 µL de la preparación de la muestra y 1.0 µL de la preparación de referencia.

Interpretación. La relación del área de la preparación muestra con respecto al estándar interno, no debe ser mayor que la relación del área correspondiente a la preparación de referencia con respecto al estándar interno.

MGA 0291. DISOLUCIÓN

La prueba de velocidad de disolución aparente, también denominada "de disolución", es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba.

La prueba de disolución, implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba. Por lo anterior, es de suma importancia la calificación o evidencia documentada, de la calibración mecánica del aparato realizada por personal capacitado y entrenado para ello y con una serie de herramientas e instrumentos cuya calibración y funcionamiento sean trazables a un patrón de referencia sea nacional o internacional, mediante un certificado de calidad, o en su caso, la documentación pertinente de un laboratorio acreditado.

Este MGA se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas o cápsulas establecidos en la monografía individual, excepto para tabletas masticables. Para aquellas formas farmacéuticas sólidas de liberación normal, así como supositorios, óvulos, polvos para suspensión o dispositivos médicos impregnados con algún principio activo, en donde sea necesaria la caracterización de la velocidad de disolución de este último, se podrá utilizar la celda correspondiente del Aparato IV de disolución descrito en el MGA 0521.

Para formas farmacéuticas entéricas, no aplicar las pruebas de disolución o desintegración, en estos casos, utilizar el *MGA 0521 Liberación controlada*, a menos que se especifique otra cosa en la monografía del producto. En el caso de gelatina rígida o elástica o de tabletas recubiertas con gelatina, que no cumplen con las especificaciones de disolución, repetir la prueba como se indica: cuando la monografía específica utilizar como medio de disolución agua o un medio con pH inferior a 6.8, se puede utilizar el mismo medio agregando pepsina purificada en la cantidad necesaria para que la actividad resultante sea igual o menor que 750 000 unidades por cada litro. Para medios con un pH igual o mayor a 6.8, se puede agregar pancreatina de forma que la actividad de proteasa no sea mayor que 1 750 unidades por litro.

Recomendaciones especiales. Debido a la naturaleza propia de la prueba en su conjunto y para asegurar resultados confiables y reproducibles, es necesario asegurar la calidad en los siguientes aspectos:

- Calificar las instalaciones y el aparato en corresponsabilidad con el proveedor.
- Calificar y calibrar el aparato de disolución, con instrumentos y materiales con trazabilidad a un certificado nacional o internacional de calidad, de manera periódica y en situaciones que impliquen por ejemplo, adquisición de equipo nuevo, cambio de lugar físico del equipo, cambios o reparaciones mayores.

- El personal debe estar debidamente capacitado y entrenado para desarrollar correctamente todos los procedimientos involucrados en el MGA.
- Trabajar de acuerdo con el *Apéndice V, Principios generales de buenas prácticas de laboratorio*.
- Utilizar para la cuantificación del principio activo métodos analíticos farmacopeicos o en su caso métodos analíticos validados.
- Evitar la presencia de gases disueltos en el medio de disolución. Véase *tabla 0291.1*.
- Ninguna parte del equipo, ni el medio ambiente cercano a éste, debe contribuir significativamente con movimiento, agitación o vibración ajena al que produce la rotación normal de los ejes o flechas.
- Los materiales del aparato o auxiliares, no deben reaccionar o interferir con la muestra.
- Cada vaso y su tapa, flecha o vástago, canastilla, propela, jeringa o dispositivo para toma de muestra, portafiltro y su sonda o cualquier otro dispositivo pertinente, debe estar claramente identificado, a fin de ocupar siempre el mismo lugar en el aparato.
- La toma de muestra debe efectuarse en tiempo y forma indicados en la monografía individual.
- Se deben validar los cambios de procedimiento manual a procedimiento automatizado o semiautomatizado.

DESCRIPCIÓN DE LOS APARATOS

Aparato 1. Consta de un baño de agua o en su caso chaquetas de calentamiento y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación.
- Una canastilla.

Vaso. Debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente. De forma cilíndrica y de fondo semiesférico, de 160 a 210 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno, con capacidad para 1 000 mL. La tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso debe estar firmemente ajustado, sumergido en el baño de agua, el cual debe mantener la temperatura del medio de disolución a 37 ± 0.5 °C. El aparato debe permitir la visualización del desarrollo de la prueba.

Eje transmisor. Debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente, sin bamboleo, de 6.3 a 6.5 mm o de 9.4 a 10.1 mm de diámetro. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso.

Regulador de velocidad de rotación. Debe mantener la velocidad constante de acuerdo con lo indicado en la monografía del producto.

Canastilla. Consta de dos partes: la parte superior y la parte inferior.

Parte superior. Está unida al eje transmisor y es de acero inoxidable tipo 316, con un orificio de salida de 2.0 ± 0.5 mm de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de

3 grapas o de un empaque para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación.

Parte inferior. De acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de 37.0 ± 3 mm de alto por 22.2 ± 1.0 mm de diámetro externo del tamiz, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de 5.1 ± 0.5 mm de ancho, de malla número 40 (*figura 0291.1*)¹. La distancia entre el fondo del vaso y el fondo de la canastilla, debe mantenerse constante a 25 ± 2.0 mm durante la prueba.

Existen además canastillas con un recubrimiento de oro de 2.5 µm de espesor.

Aparato 2. Tiene los mismos componentes que el *Aparato 1*, excepto que en lugar del eje de una canastilla, se emplea una pieza denominada paleta o propela.

El **vaso**, el **baño de agua**, el **regulador de velocidad** y el **eje transmisor** siguen las mismas especificaciones que para el *Aparato 1*, excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 a 10.1 mm.

Paleta o propela. Hélice agitadora de 4 ± 1 mm de espesor y de 19 ± 0.5 mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de 41.5 ± 1.0 mm y cuerdas paralelas subtendidas de 42 ± 1.0 mm y de 74.5 ± 0.5 mm, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de 35.8 ± 1.0 mm. La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al eje transmisor al final del mango formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte (*figura 0291.2*). Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25 ± 2.0 mm entre la orilla inferior de la propela y el fondo del vaso.

Se puede utilizar un dispositivo de material no reactivo, para mantener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote. Validar su empleo.

CALIBRACIÓN MECÁNICA DE LOS APARATOS 1 Y 2

La calibración y control de las variables tanto mecánicas como operacionales establecidas en este MGA, deben efectuarse con instrumentos o herramientas calibrados y deben cumplir con la documentación y registros pertinentes.

La calibración mecánica del aparato, requiere de una serie de instrumentos calibrados sean digitales o analógicos, que son: termómetro o termopar, tacómetro, cronómetro, dispositivo calibrador para centrado, medidor de: vibraciones, profundidad, bamboleo o balanceo, desviación de la verticalidad, nivel horizontal. Los usuarios de estas herramientas e instrumentos, deben contactar con el proveedor de los mismos

¹En el caso de aparatos cuyas especificaciones de fabricación no coincidan exactamente con las aquí indicadas, deberán demostrar que las variaciones no afectan en forma significativa la confiabilidad de los resultados de la prueba.

para asegurar su correcta utilización. Los criterios establecidos para la calibración de las variables mecánicas se encuentran en la *tabla 0291.2, Calibración mecánica de los Aparatos 1 y 2*.

DESEMPEÑO DEL APARATO

Si se considera pertinente, se podrá evaluar el desempeño del aparato de disolución empleando tabletas específicas para ello o tabletas de un lote de referencia debidamente verificado.

PROCEDIMIENTO PARA LA DISOLUCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

Para cápsulas, tabletas no recubiertas y recubiertas, colocar el volumen del medio de disolución indicado en la monografía, en el vaso de aparato, calentar y permitir que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la o las unidades de dosis en el aparato sin provocar burbujas, y operar el aparato inmediatamente a la velocidad y tiempo indicados en la monografía del producto. Si se utiliza el *Aparato 1*, colocar la unidad de dosis en la canastilla seca, antes de iniciar la operación. En el caso de utilizar el *Aparato 2*, la muestra se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta. Si la rotación de cada paleta es independiente, es posible depositar la muestra para cada una, registrando el orden y la hora exacta de inicio de la agitación en cada vaso. Transcurrido el tiempo establecido, tomar una alícuota necesaria para la

determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la paleta y a no menos de 1.0 cm de la pared del vaso. Filtrar inmediatamente. El filtro debe ser inerte, sin causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no debe interferir con los procedimientos analíticos establecidos. Si la monografía indica dos o más tiempos de muestreo, tomar la alícuota en los tiempos establecidos dentro de una tolerancia de $\pm 2\%$, medido en segundos.

Cuando las cápsulas o el recubrimiento de las tabletas interfieran en el análisis, remover el contenido de no menos de 6 cápsulas tan completamente como sea posible, o en el caso de tabletas, remover cuidadosamente la cubierta de seis unidades mediante un método adecuado. Disolver las cápsulas vacías o las cubiertas de las tabletas en el volumen del medio de disolución indicado en la monografía del producto, proceder como se indica en la preparación de la muestra, lo cual servirá como blanco de corrección.

Cuando la monografía individual especifique que se debe hacer una muestra compuesta, proceder como se indica para cápsulas, tabletas recubiertas y tabletas no cubiertas, combinar volúmenes iguales de las soluciones filtradas de las seis muestras tomadas de forma individual, y usar la mezcla de las muestras como solución de prueba. Determinar la cantidad del ingrediente activo disuelto en la muestra compuesta.

Tabla 0291.1. Variables y puntos generales a considerar/verificar.

Aparato/ Vibración	Debe colocarse en una superficie sólida y plana, alejado o aislado de fuentes externas de vibración (centrifugadoras, campanas, agitadores, ventiladores, corrientes de aire entre otros y/o zonas de alto tráfico de personas). La banda sin fin debe estar limpia y libre de tensión. Revisar poleas. Todas las partes mecánicas deben funcionar con facilidad.
Inspección visual	Revisar vasos para verificar ausencia de rayones, superficie interior rugosa u otras variaciones. Revisar canastillas, paletas y flechas para evitar rayones, deformidades, suciedad y otras variaciones. Los vástagos deben conservarse en un soporte que permita conservar su linealidad física. Todos los aditamentos deben ser conservados en lugares, receptáculos y condiciones que permitan su perfecta conservación física.
Medio de disolución	Los medios de disolución pueden incluir: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agua purificada. ▪ Solución ácido clorhídrico 0.1 N. ▪ Soluciones amortiguadoras de pH (1.2 ; 4.8 y 7.5). ▪ Fluidos gástricos o intestinales simulados (con o sin enzimas). ▪ Soluciones con tensoactivo (polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, sales biliares). Verificar pH, temperatura y otras variables, según monografía individual del producto. Emplear el volumen especificado en la monografía, medido con exactitud $\pm 1\%$ a temperatura ambiente. El material o los dispositivos dispensadores de medio, deben estar calibrados. Evitar la presencia de gases disueltos en el medio de disolución. Un método para desgasificar consiste en calentar el medio a 45 °C, filtrar inmediatamente al vacío a través de un filtro con porosidad de 0.45 μ o menor, agitando vigorosamente y continuando la agitación durante 5 min. Emplear el medio inmediatamente después de desgasificar y evitar burbujas o turbulencia durante su manipulación. Se pueden emplear otras técnicas eficientes y validadas.
Técnica de disolución	Extracción de muestras en tiempo, lugar y volumen correctos según monografía. Validar filtros y sondas para eliminar posibilidad de adsorción y/o liberación de sustancias con respecto al filtro. Jeringa de material inerte individual para cada vaso. Todo el material y equipo debe estar escurpulosamente limpio, sin deformidades. Todos los elementos deben estar identificados para ocupar siempre el mismo lugar en el aparato.

Tabla 0291.2. Calibración de las variables mecánicas de los aparatos 1 y 2.

Variable	Especificación	Instrumento	Descripción	Observaciones
Nivelación de la placa de soporte de los vasos	$\leq 0.5^\circ$	Nivel digital o analógico, calibrado	Medir en el centro de la placa, en al menos 2 direcciones perpendiculares entre sí	Medir con el baño de agua lleno. Pueden efectuarse ajustes con los tornillos de nivelación del aparato.
Verticalidad del vástago o flecha	$\leq 0.5^\circ$	Medidor de inclinación digital calibrado	Medir en dos dimensiones, perpendicular a la horizontal de referencia.	Medir para cada uno de los dispositivos de agitación ya colocados en su respectivo lugar según su numeración fija establecida.
Verticalidad del vaso	$\leq 1.0^\circ$	Medidor de inclinación digital calibrado	Medir en la parte interna y recta de los recipientes. Tomar dos medidas perpendiculares entre sí.	Medir para cada uno de los vasos colocados en su respectivo lugar según su numeración fija establecida. Es posible hacer pequeños ajustes con ayuda de una cinta adhesiva o similar, para lograr la verticalidad específica del vaso.
Altura del elemento de agitación	25 ± 2.0 mm	Calibrador de altura digital o analógico, calibrado	Fijar la distancia entre el fondo interior del vaso y la parte inferior del elemento de agitación (canastilla o paleta).	Medir para cada uno de los elementos de agitación colocado en su lugar preestablecido.
Centrado del vástago o flecha	≤ 2.0 mm por rotación de 360°	Calibrador de centrado digital o analógico, calibrado Alternativa: Compás de precisión y vernier o micrómetro calibrado	Medir a no más de 2.0 cm debajo del labio del recipiente. Medir alrededor de los 360° de circunferencia interior del vaso. En caso de emplear compás de precisión y vernier, medir en al menos 4 posiciones perpendiculares entre sí.	La diferencia entre la mayor y la menor lectura del calibrador, no debe ser mayor de 2 mm. Medir cada vástago.
Bamboleo u oscilación de la canastilla	≤ 1.0 mm	Medidor de bamboleo	Colocar el extremo del sensor en la parte más baja de la canastilla. Medir la oscilación con la canastilla girando lentamente los 360° de rotación. Los dispositivos de agitación deben estar en posición vertical.	La deflexión o cambio de dirección o alejamiento total del extremo de la sonda, no debe ser mayor de un milímetro. Medir para cada canastilla colocada en su lugar preestablecido. En caso necesario quitar los vasos y realizar la prueba con el baño vacío.
Bamboleo u oscilación de la paleta	≤ 1.0 mm	Medidor de bamboleo	Colocar el extremo del sensor, aproximadamente a 1 cm sobre la hoja de la paleta ya instalada en el cabezal y rotando los 360° lentamente.	Medir para cada elemento de agitación, colocado en su lugar preestablecido.
Velocidad de rotación del dispositivo de agitación	2 rpm o 4 % el que resulte mayor	Tacómetro	Medir a 50 rpm, 100 rpm y 150 rpm	Medir para cada uno de los elementos de agitación, colocado en su lugar preestablecido.
Vibración a 100 rpm	0.0025 mm a < 200 Hz	Medidor de vibración	Medir en tres posiciones sobre la placa de soporte de los vasos.	La mesa y el aparato de disolución deben estar alejados de otros dispositivos tales como campanas de extracción, agitadores, ventiladores, corrientes de aire, alto tráfico de personas u otros elementos que favorezcan la presencia de vibraciones.

Tabla 0291.3. Variables funcionales o de operación de los aparatos 1 y 2.

Variable	Especificación	Observaciones
Desgasificación del medio de disolución	Sin especificación	Realizar de acuerdo a la <i>tabla 0291.1</i> . La aspersion de nitrógeno o calentar, no son métodos adecuados para desgasificar.
Volumen del medio	$\pm 1.0\%$ del especificado	El volumen se mide a temperatura ambiente. Los dispensadores o el material empleado deben estar calibrados.
pH del medio	± 0.5 unidades de lo especificado	Potenciómetro calibrado, <i>MGA 0701 pH</i> .
Equilibrio y temperatura del medio	$\pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Equilibrar el volumen especificado a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. La diferencia de temperatura para cada vaso, no debe variar más de $0.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ entre dos lecturas sucesivas dentro de un intervalo de 3 min, para considerar un estado de equilibrio.	Utilizar termómetro o termopares calibrados. Consultar capítulo de <i>Generalidades</i> , FEUM.
Muestra en canastilla	Sin especificación	Colocar la muestra en cada canastilla seca. Colocar la canastilla en su respectivo vástago. Sumergir las canastillas a la altura prescrita en la tabla anterior e iniciar la agitación de inmediato (tiempo cero o de inicio de la prueba).
Muestra con paletas	Sin especificación	Depositar cada muestra con el mismo método: deslizando por la pared del vaso, o deslizando por el vástago. Se considera que la prueba inicia cuando la muestra llega al fondo del recipiente. Iniciar de inmediato la agitación.
Tiempo de toma de muestra	La indicada en la monografía respectiva, $\pm 2\%$ expresada en segundos o minutos.	Emplear cronómetro calibrado. En caso necesario, escalonar la toma de muestra para garantizar que cada muestra cumpla el tiempo de muestreo especificado en la monografía respectiva.
Punto y volumen de muestreo	Tomar la muestra en la zona central entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la parte superior de la hoja de la paleta y a no menos de 1.0 cm de la pared del recipiente. Tomar el volumen suficiente para el análisis.	Las muestras deben ser filtradas a través de membrana de $0.45\text{ }\mu\text{m}$, descartar los primeros 5 mL del filtrado. Para aparatos automatizados validar el método de automuestreo.
Empleo de dispositivos de hundimiento	Sin especificación	En caso emplear dispositivos de hundimiento, validar su empleo.
Reposición del medio de disolución	Sin especificación	En caso de muestreo múltiple con reposición del medio, agregar un volumen igual al extraído a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, con dispensador calibrado y con el mínimo de turbulencia. Si se demuestra que no es necesario reemplazar las alícuotas de muestra, considerar el cambio de volumen para los cálculos de analito disuelto.

Nota: documentar cualquier posible anomalía durante la prueba.

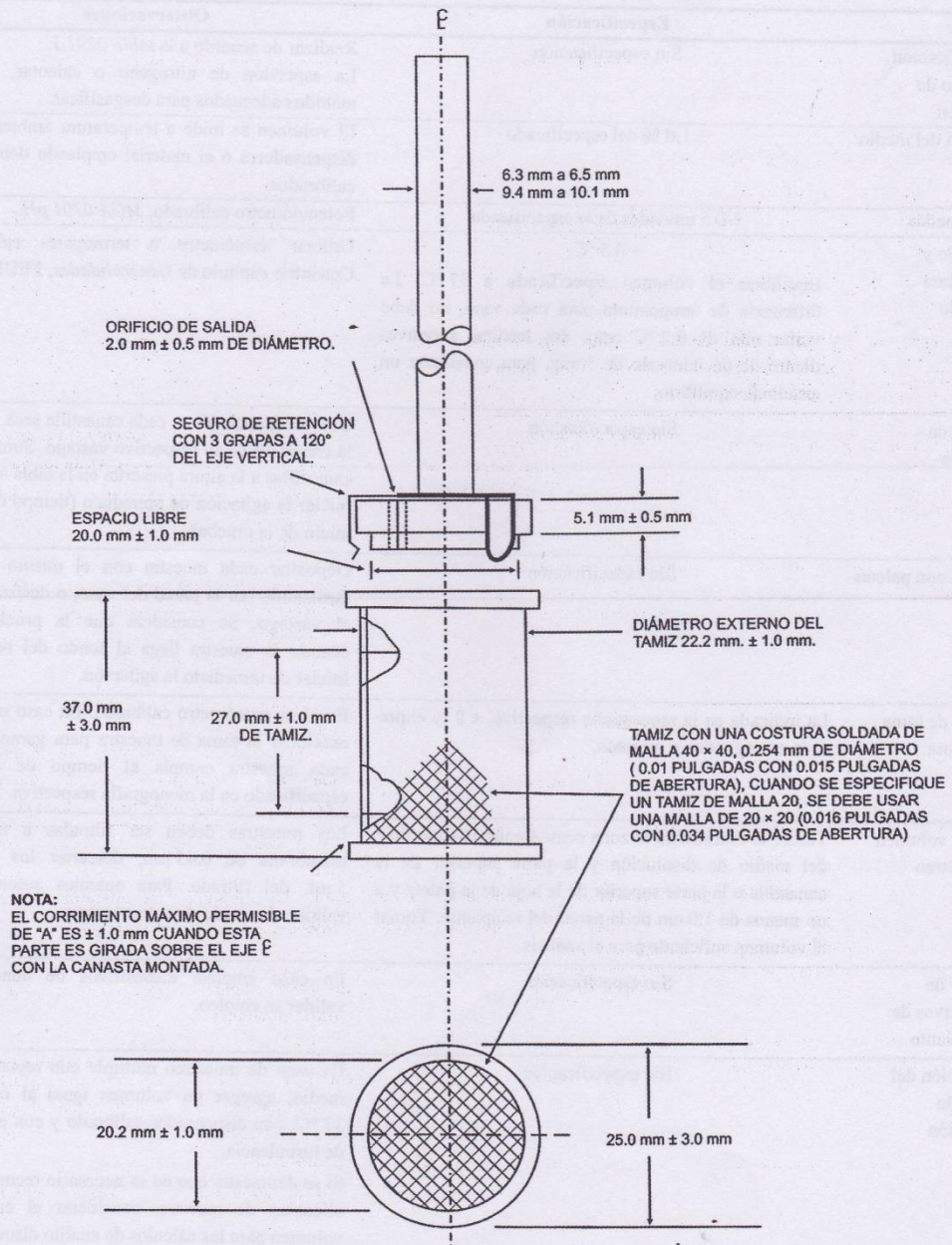


Figura 0291.1. Canasta del aparato 1.

NOTAS:
 (1) FLECHA Y PALETA DE ACERO INOXIDABLE 303 O EQUIVALENTE.

(2) LAS DIMENSIONES A Y B NO VARÍAN MÁS DE 0.5 mm CUANDO LA PARTE ES GIRADA SOBRE EL EJE É.

(3) LAS TOLERANCIAS SON ± 1.0 mm A MENOS QUE SE ESTABLEZCA DE OTRA MANERA.

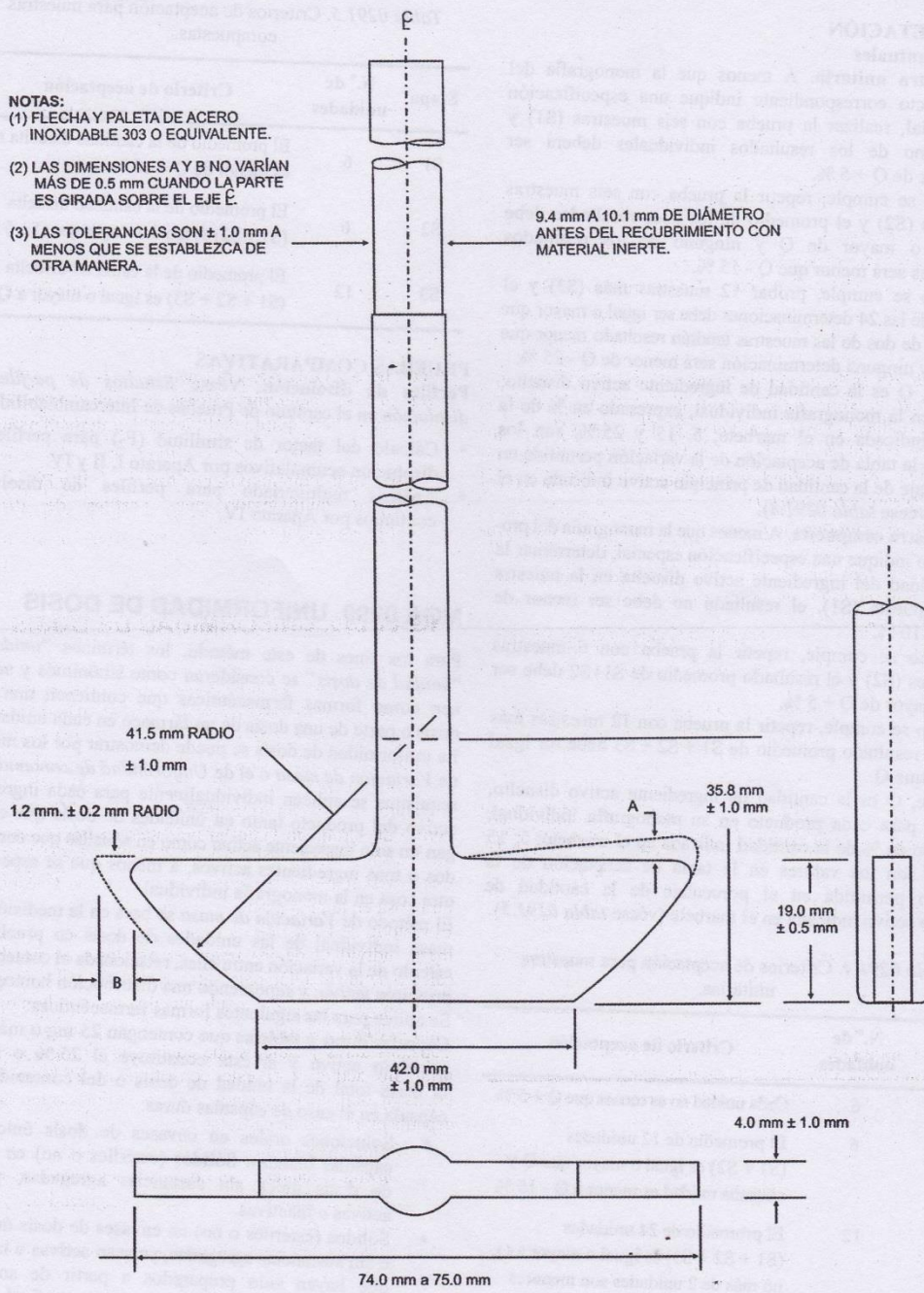


Figura 0291.2. Paleta del aparato 2.

INTERPRETACIÓN**Pruebas puntuales**

A. Muestra unitaria. A menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba con seis muestras (S1) y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de $Q + 5\%$.

Si esto no se cumple, repetir la prueba con seis muestras adicionales (S2) y el promedio de los doce resultados debe ser igual o mayor de Q y ninguno de los resultados individuales será menor que $Q - 15\%$.

Si esto no se cumple, probar 12 muestras más (S3) y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que Q , no más de dos de las muestras tendrán resultado menor que $Q - 15\%$, y ninguna determinación será menor de $Q - 25\%$.

En donde, Q es la cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado en la monografía individual, expresado en % de la cantidad indicada en el marbete; 5, 15 y 25 %, son los valores en la tabla de aceptación de la variación permitida en el porcentaje de la cantidad de principio activo indicada en el marbete (véase tabla 0291.4).

B. Muestra compuesta. A menos que la monografía del producto indique una especificación especial, determinar la cantidad del ingrediente activo disuelta en la muestra compuesta (S1), el resultado no debe ser menor de $Q + 10\%$.

Si esto no se cumple, repetir la prueba con 6 muestras adicionales (S2) y el resultado promedio de S1+S2 debe ser igual o mayor de $Q + 5\%$.

Si esto no se cumple, repetir la prueba con 12 muestras más (S3) y el resultado promedio de S1 + S2 + S3 debe ser igual o mayor que Q .

En donde, Q es la cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado para cada producto en su monografía individual, expresado en % de la cantidad indicada en el marbete; 5, 15 y 25 %, son los valores en la tabla de aceptación de la variación permitida en el porcentaje de la cantidad de principio activo indicada en el marbete (véase tabla 0291.5).

Tabla 0291.4. Criterios de aceptación para muestras unitarias.

Etapa	N.º de unidades	Criterio de aceptación
S1	6	Cada unidad no es menor que $Q + 5\%$
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor a $Q - 15\%$
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor a Q , no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$, y ninguna unidad es inferior a $Q - 25\%$

Tabla 0291.5. Criterios de aceptación para muestras compuestas.

Etapa	N.º de unidades	Criterio de aceptación
S1	6	El promedio de la cantidad disuelta no es menor de $Q + 10\%$
S2	6	El promedio de la cantidad disuelta (S1 + S2) es igual o mayor que $Q + 5\%$
S3	12	El promedio de la cantidad disuelta (S1 + S2 + S3) es igual o mayor a Q

PRUEBAS COMPARATIVAS

Perfiles de disolución. Véase *Estudios de perfiles de disolución* en el capítulo de Pruebas de Intercambiabilidad.

- Cálculo del factor de similitud (F_2) para perfiles de disolución acumulativos por Aparato I, II y IV.
- Análisis multivariado para perfiles de disolución continuos por Aparato IV.

MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS

Para los fines de este método, los términos "unidad" y "unidad de dosis" se consideran como sinónimos y se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad. La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de *Variación de masa* o el de *Uniformidad de contenido*. Los requisitos se aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades de dosis que contengan un solo ingrediente activo como en aquellas que contengan dos o más ingredientes activos, a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual.

El método de *Variación de masa* se basa en la medición de la masa individual de las unidades de dosis en prueba y el cálculo de la variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea.

Se aplica para las siguientes formas farmacéuticas:

Cápsulas duras y tabletas que contengan 25 mg o más de un principio activo y si éste constituye el 25 % o más de la masa total de la unidad de dosis o del contenido de la cápsula en el caso de cápsulas duras.

- Soluciones orales en envases de dosis única y en cápsulas blandas. Sólidos (estériles o no) en envases de dosis única sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas.
- Sólidos (estériles o no) en envases de dosis única con o sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas, que hayan sido preparados a partir de soluciones verdaderas y liofilizados en el envase final y cuyas etiquetas indiquen este método de preparación.

ANEXO N° 9:

Apartado MGA 0299 FEUM Uniformidad de Dosis.

INTERPRETACIÓN**Pruebas puntuales**

A. Muestra unitaria. A menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba con seis muestras (S1) y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de $Q + 5\%$.

Si esto no se cumple, repetir la prueba con seis muestras adicionales (S2) y el promedio de los doce resultados debe ser igual o mayor de Q y ninguno de los resultados individuales será menor que $Q - 15\%$.

Si esto no se cumple, probar 12 muestras más (S3) y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que Q , no más de dos de las muestras tendrán resultado menor que $Q - 15\%$, y ninguna determinación será menor de $Q - 25\%$.

En donde, Q es la cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado en la monografía individual, expresado en % de la cantidad indicada en el marbete; 5, 15 y 25 %, son los valores en la tabla de aceptación de la variación permitida en el porcentaje de la cantidad de principio activo indicada en el marbete (véase *tabla 0291.4*).

B. Muestra compuesta. A menos que la monografía del producto indique una especificación especial, determinar la cantidad del ingrediente activo disuelta en la muestra compuesta (S1), el resultado no debe ser menor de $Q + 10\%$.

Si esto no se cumple, repetir la prueba con 6 muestras adicionales (S2) y el resultado promedio de $S1+S2$ debe ser igual o mayor de $Q + 5\%$.

Si esto no se cumple, repetir la prueba con 12 muestras más (S3) y el resultado promedio de $S1 + S2 + S3$ debe ser igual o mayor que Q .

En donde, Q es la cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado para cada producto en su monografía individual, expresado en % de la cantidad indicada en el marbete; 5, 15 y 25 %, son los valores en la tabla de aceptación de la variación permitida en el porcentaje de la cantidad de principio activo indicada en el marbete (véase *tabla 0291.5*).

Tabla 0291.4. Criterios de aceptación para muestras unitarias.

Etapa	N.º de unidades	Criterio de aceptación
S1	6	Cada unidad no es menor que $Q + 5\%$
S2	6	El promedio de 12 unidades ($S1 + S2$) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor a $Q - 15\%$
S3	12	El promedio de 24 unidades ($S1 + S2 + S3$) es igual o mayor a Q , no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$, y ninguna unidad es inferior a $Q - 25\%$

Tabla 0291.5. Criterios de aceptación para muestras compuestas.

Etapa	N.º de unidades	Criterio de aceptación
S1	6	El promedio de la cantidad disuelta no es menor de $Q + 10\%$
S2	6	El promedio de la cantidad disuelta ($S1 + S2$) es igual o mayor que $Q + 5\%$
S3	12	El promedio de la cantidad disuelta ($S1 + S2 + S3$) es igual o mayor a Q

PRUEBAS COMPARATIVAS

Perfiles de disolución. Véase *Estudios de perfiles de disolución* en el capítulo de Pruebas de Intercambiabilidad.

- Cálculo del factor de similitud (F_2) para perfiles de disolución acumulativos por Aparato I, II y IV.
- Análisis multivariado para perfiles de disolución continuos por Aparato IV.

MGA 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS

Para los fines de este método, los términos "unidad" y "unidad de dosis" se consideran como sinónimos y se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad. La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de *Variación de masa* o el de *Uniformidad de contenido*. Los requisitos se aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades de dosis que contengan un solo ingrediente activo como en aquellas que contengan dos o más ingredientes activos, a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual.

El método de *Variación de masa* se basa en la medición de la masa individual de las unidades de dosis en prueba y el cálculo de la variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea.

Se aplica para las siguientes formas farmacéuticas:

Cápsulas duras y tabletas que contengan 25 mg o más de un principio activo y si éste constituye el 25 % o más de la masa total de la unidad de dosis o del contenido de la cápsula en el caso de cápsulas duras.

- Soluciones orales en envases de dosis única y en cápsulas blandas. Sólidos (estériles o no) en envases de dosis única sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas.
- Sólidos (estériles o no) en envases de dosis única con o sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas, que hayan sido preparados a partir de soluciones verdaderas y liofilizados en el envase final y cuyas etiquetas indiquen este método de preparación.

Nota: en el caso de que en una forma farmacéutica existan dos o más principios activos y alguno de ellos no cumple los requisitos para *Variación de masa*, para dicho principio activo deberá realizarse la prueba de *Uniformidad de contenido*.

El método de *Uniformidad de contenido* se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos. Se puede aplicar a todas las formas farmacéuticas y es necesario en los casos que se describen a continuación:

- Tabletas recubiertas, con excepción de las tabletas recubiertas con una película y que contengan 25 mg o más de un principio activo que constituya el 25 % o más de la masa total de la tableta.
- Suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis única o en cápsulas blandas, destinadas exclusivamente para administración sistémica y no para los fármacos destinados para administración externa, cutánea.
- Sólidos (estériles o no) en envases de dosis única con sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas cuando no se cumplen los requisitos establecidos para *Variación de masa* (véase tabla 0299.1).
- Soluciones para inhalación envasadas en frasco ampulla de vidrio o de plástico, destinadas para uso en nebulizadores.

A menos que se indique algo diferente en la monografía individual, los aerosoles e inhaladores y unidades de dosificación de dosis fija o medida (con válvula de dosificación), e inhaladores de polvos secos que contengan polvos de inhalación en reservorios, deben cumplir con los requisitos establecidos, según corresponda, de *Uniformidad de dosis liberada* o de *Uniformidad de dosis liberada en todo el contenido* del MGA 0021. *Aerosoles, atomizadores e inhaladores. Uniformidad de dosis, propiedades fisicoquímicas y aerodinámicas de sus componentes.*

PROCEDIMIENTOS PARA VARIACIÓN DE MASA

Para determinar la uniformidad de dosis en una preparación por este método, seleccionar 10 unidades y proceder como se indica a continuación para cada preparado farmacéutico.

Nota: se pueden utilizar las unidades que se hayan destinado para la valoración del principio activo.

Tabletas sin recubrimiento y tabletas recubiertas con película. Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente. Calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas expresado como el porcentaje de la cantidad declarada, relacionando la masa de cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto. Calcular el valor de aceptación.

Cápsulas duras, sólidos y sólidos estériles, en envases de dosis única. Pesar con exactitud 10 unidades individualmente

para obtener el peso bruto, identificar cada unidad, vaciar el contenido de cada cápsula o envase por un método adecuado y pesar con exactitud cada cápsula o envase vacío. Calcular el peso neto individual por diferencia del peso bruto menos el peso de las cápsulas o envases vacíos correspondientes y relacionar el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto con el peso neto individual, para calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 unidades, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. Calcular el valor de aceptación.

Cápsulas blandas. Pesar individualmente con exactitud 10 cápsulas intactas, para obtener el peso bruto; identificar cada cápsula. Abrir las cápsulas cortando con tijeras o navaja y vaciar el contenido lavando la cápsula con un disolvente que no disuelva la cápsula y si elimine totalmente el contenido. Dejar evaporar el disolvente de la cápsula a temperatura ambiente durante 30 min, evitando que la cápsula adquiera o pierda humedad. Pesar individualmente las cápsulas vacías y calcular el contenido neto por diferencia del peso bruto menos el peso de las cápsulas vacías. Relacionar el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto con el peso neto individual, para calcular el contenido del principio activo en cada una de las cápsulas, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. Calcular el valor de aceptación.

Soluciones orales y jarabes en envases de dosis única.

Pesar con exactitud la cantidad de líquido que drene, en no más de 5 s, de cada uno de 10 envases individuales. Si es necesario calcular el volumen equivalente después de determinar la densidad del producto, como se indica en el MGA 0251 *Densidad relativa*. A partir del resultado de la valoración del principio activo, obtenido como se indica en la monografía individual del producto, y del peso neto del contenido del envase individual calcular el contenido del principio activo en el líquido drenado de cada una de las 10 unidades, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. Calcular el valor de aceptación.

Cálculo del valor de aceptación. Calcular el valor de aceptación como se indica en el *Procedimiento para Uniformidad de contenido*, reemplazando el contenido individual de las unidades dosis por el contenido estimado individualmente, x_i : x_1, x_2, \dots, x_n = Contenido estimado individual de las unidades analizadas.

$$x_i = m_i A / \bar{m}$$

Donde:

m_1, m_2, \dots, m_n = Masas individuales de las unidades analizadas.
 A = Contenido de principio activo (porcentaje de la cantidad declarada) determinado como se describe en la valoración.

\bar{m} = Media de las masas individuales (m_1, m_2, \dots, m_n)

contenidos de cápsulas, las soluciones orales, los jarabes, las suspensiones, emulsiones, geles o sólidos en envases de dosis única. Si no se obtiene una mezcla homogénea de esta manera, usar disolventes adecuados u otros procedimientos para preparar una solución que contenga todo el principio activo y usar alícuotas adecuadas de esta solución para el (los) procedimiento(s) especificado(s).

Valorar por separado, una cantidad exactamente medida, de la mezcla homogénea de cápsulas, tabletas, soluciones orales, jarabes, suspensiones, inhalaciones o sólidos en envases de dosis única, como se indica en (a) la valoración del principio activo y (b) utilizando el procedimiento de análisis descrito en el método especial para *Uniformidad de contenido* descrito en la monografía del producto correspondiente.

Calcular el contenido de principio activo equivalente a una unidad de dosis promedio utilizando los resultados obtenidos con:

- el método de la valoración del principio activo y,
- el método especial de la *Uniformidad de contenido*

Calcular el factor de corrección F , por medio de la siguiente fórmula:

$$F = A/P$$

Donde:

A = Contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método de la valoración del principio activo.

P = Contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método especial de la *Uniformidad de contenido*.

Si $(100 [A - P] / A) > 10$, no es válido el uso de un factor de corrección, por lo tanto deberá repetirse la prueba.

El factor de corrección sólo se podrá aplicar si F no es menor que 1.030, ni mayor que 1.100, o no es menor que 0.900 ni mayor que 0.970.

Si F se encuentra entre 0.970 y 1.030 la corrección no es necesaria.

Si F se encuentra entre 1.030 y 1.100 o entre 0.900 y 0.970, calcular el contenido de principio activo en cada unidad de dosis, multiplicando por F cada uno de los contenidos obtenidos con el método especial.

Tabletas, cápsulas, soluciones orales, suspensiones orales, jarabes, emulsiones orales, o geles orales, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única. Analizar individualmente 10 unidades de dosis como se indica en la *Valoración* del principio activo de la monografía individual del producto, a menos que se indique otra cosa en el *Procedimiento* para la *Uniformidad de contenido*. Calcular el valor de aceptación.

Para soluciones orales, suspensiones orales, jarabes, emulsiones orales o geles orales en envases de dosis única, mezclar bien y realizar la valoración del principio activo en la cantidad del material, que drene desde el envase individual en no más de 5 s y para productos con valores altos de viscosidad, realizar la valoración sobre la cantidad de material bien mezclado que se obtiene retirando en forma

cuantitativa el contenido de un envase individual. Expresar los resultados como dosis liberada.

Cálculo del valor de aceptación (VA). Calcular el valor de aceptación mediante la fórmula:

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

Donde los términos son los definidos en la *tabla 0299.2*.

Supositorios y sistemas transdérmicos

Analizar 10 unidades individualmente como se indica en la *Valoración* en la monografía individual del producto, a menos que otra cosa se indique en el *Procedimiento* para *Uniformidad de contenido*.

Expresión de resultados. Aplicar los siguientes criterios a menos que otra cosa se especifique en la monografía individual.

Nota: para estas formas farmacéuticas no se requiere el cálculo de valor de aceptación.

Tabletas, cápsulas, soluciones orales, suspensiones orales, jarabes, emulsiones orales, o geles orales, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única. Se cumplen los requisitos de uniformidad de dosis si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación no es mayor que $L1\%$. Si el valor de aceptación es mayor que $L1\%$, analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de aceptación.

Se cumplen los requisitos si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación no es mayor que $L1\%$, y si el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor que $[1 - (0.01)(L2)]M$; ni mayor que $[1 + (0.01)(L2)]M$ como se especifica en *Cálculo del valor de aceptación en Uniformidad de contenido* o en *Variación de masa*. A menos que se indique otra cosa en la monografía individual, $L1 = 15.0$ y $L2 = 25.0$.

Supositorios

(A) Si el promedio de los límites especificados en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto no es mayor que 100% :

A menos que se indique otra cosa en la monografía individual del producto, los requisitos para la uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad de principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis, determinada por el método de *Uniformidad de contenido*, se encuentra dentro del intervalo de 85.0 a 115.0% de la cantidad declarada en el marbete, y si el coeficiente de variación no es mayor que 6.0% .

Si una unidad de dosis se encuentra fuera del intervalo de 85.0 a 115.0% y ninguna fuera del intervalo de 75.0% a 125.0% de la cantidad declarada en el marbete, o si el coeficiente de variación es mayor que 6.0% , o si ambas condiciones se presentan, probar 20 unidades de dosis adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de una de las 30 unidades de dosis se encuentra fuera del intervalo de 85.0 a 115.0% y ninguna fuera del intervalo de 75.0 a 125.0% de la cantidad declarada en el marbete, y si el coeficiente de variación de las 30 unidades de dosis no es mayor que 7.8% .

Tabla 0299.2. Variables para el cálculo del valor de aceptación.

Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{X}	Media de los contenidos individuales (x_1, x_2, \dots, x_n) expresados como el porcentaje de la cantidad declarada.		
$x_i = x_1, x_2, \dots, x_n$	Contenido individual de las unidades probadas, expresado como el porcentaje de la cantidad declarada.		
n	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra).		
k	Constante de Aceptabilidad.	Si $n = 10$, entonces $k =$ Si $n = 30$, entonces $k =$	2.4 2.0
s (DE)	Desviación estándar de la muestra.		$DE = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$
CV	Coefficiente de variación (la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje de la media).		$(100 S)/\bar{X}$
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101.5T$	Valor de referencia.	Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$, entonces Si $\bar{X} < 98.5\%$, entonces Si $\bar{X} > 101.5\%$, entonces	$M = \bar{X}$ ($VA = ks$) $M = 98.5\%$ ($VA = 98.5 - \bar{X} + ks$) $M = 101.5\%$ ($VA = \bar{X} - 101.5 + ks$)
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101.5T$	Valor de referencia.	Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq T$, entonces Si $\bar{X} < 98.5\%$, entonces Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = \bar{X}$ ($VA = ks$) $M = 98.5\%$ ($VA = 98.5 - \bar{X} + ks$) $M = T\%$ ($VA = \bar{X} - T + ks$)
Valor de aceptación (VA)			Fórmula general: $ M - \bar{X} + ks$ (Los cálculos especificados anteriormente son para los distintos casos).
$L1$	Máximo valor de aceptación permitido en porcentaje.		$L1 = 15.0$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.
$L2$	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada a partir del valor calculado de M .	En el lado del valor menor, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor que $[1 - (0.01) (L2)] M$, mientras que en el lado del valor superior ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor que $[1 + (0.01) (L2)] M$. (Esto está basado en un valor de $L2$ de 25.0).	$L2 = 25.0$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.
T	Valor deseado en el momento de la fabricación. Para los efectos de esta Farmacopea, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, T es 100% y para los efectos de fabricación, T es el valor asignado del fármaco, aprobado por el fabricante, en el momento de la fabricación.		

(B) Si el promedio de los límites especificados en la valoración del principio activo en la monografía individual el producto es mayor que 100 %, aplicar las siguientes interpretaciones:

1. Si el contenido promedio del principio activo en las unidades de dosis probadas es del 100 % o menor, aplicar la interpretación del inciso (A).
2. Si el contenido promedio del principio activo en las unidades de dosis probadas no es menor que el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo de la monografía individual del producto, aplicar la interpretación del inciso (A), excepto que los porcentajes no se calculan con respecto a la cantidad declarada en el marbete, sino que se computarizan con respecto al valor obtenido al multiplicar la cantidad declarada en el marbete por el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto y dividida entre 100.
3. Si el contenido promedio del principio activo de las unidades de dosis probadas se encuentra entre 100 % y el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo de la monografía individual del producto, aplicar las interpretaciones del inciso (A), excepto que los porcentajes no se calculan con respecto a la cantidad declarada en el marbete, sino que se computarizan con respecto al valor obtenido al multiplicar la cantidad declarada en el marbete por el contenido promedio del principio activo de las unidades de dosis probadas, expresado como un porcentaje de la cantidad declarada en el marbete, dividido entre 100.

Sistemas transdérmicos

(A) Si el promedio de los límites especificados en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto no es mayor que 100 %:

A menos que se indique otra cosa en la monografía individual del producto, los requisitos para la uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad del principio activo en no menos de 9 de las 10 unidades de dosis, determinada por el método de *Uniformidad de contenido*, se encuentran dentro del intervalo de 85.0 a 115.0 % y ninguna fuera del intervalo de 75.0 a 125.0 % de la cantidad declarada en el marbete y el coeficiente de variación no es mayor que 6.0 %.

Si 2 ó 3 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 85.0 a 115.0 %, pero no fuera del intervalo de 75.0 a 125.0 % de la cantidad declarada en el marbete, o si el coeficiente de variación es mayor que 6.0 %, o si ambas condiciones se presentan, probar 20 unidades de dosis adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de 3 de las 30 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 85.0 a 115.0 % y ninguna fuera del intervalo de 75.0 a 125.0 % de la cantidad declarada en el marbete y el coeficiente de variación de las 30 unidades de dosis no es mayor que 7.8 %.

(B) Si el promedio de los límites especificados en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto es mayor que 100 %, aplicar las siguientes interpretaciones:

1. Si el contenido promedio del principio activo en las unidades de dosis probadas es del 100 % o menor, aplicar la interpretación del inciso (A).
2. Si el contenido promedio del principio activo en las unidades de dosis probadas no es menor que el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo de la monografía individual del producto, aplicar la interpretación del inciso (A), excepto que los porcentajes no se calculan con respecto a la cantidad declarada en el marbete, sino que se calculan con respecto al valor obtenido al multiplicar la cantidad declarada en el marbete por el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto y dividida entre 100.
3. Si el contenido promedio del principio activo de las unidades de dosis probadas se encuentra entre 100 % y el promedio de los límites establecidos en la valoración del principio activo de la monografía individual del producto, aplicar las interpretaciones del inciso (A), excepto que los porcentajes no se calculan con respecto a la cantidad declarada en el marbete, sino que se calculan con respecto al valor obtenido al multiplicar la cantidad declarada en el marbete por el contenido promedio del principio activo de las unidades de dosis probadas, expresado como un porcentaje de la cantidad declarada en el marbete, dividido entre 100.

Uniformidad de dosis por variación de masa de las preparaciones en envases multidosis

La prueba aplica para formas farmacéuticas de administración oral, como granulados, polvos, y líquidos envasados en presentaciones multidosis, que contienen un dispositivo dosificador integrado.

A menos que se especifique otra cosa en la monografía del producto, determinar la masa individual de 20 unidades dosis seleccionadas al azar de uno o más envases, utilizando el dispositivo dosificador integrado y calcular la masa promedio.

Interpretación. Los requisitos se cumplen si la masa individual de no más de dos unidades dosis se desvía más del 10 % de la masa promedio, y ninguna unidad dosis, se desvía más del 20 % de la masa promedio.

VARIACIÓN DE MASA DE VITAMÍNICOS

Las siguientes pruebas aplican a preparados farmacéuticos utilizados en nutriología y proporcionan los límites para las variaciones permisibles en la masa de las tabletas o cápsulas individuales, expresados en función de la desviación permitida del peso promedio de una muestra.

CÁPSULAS. Las cápsulas cumplen con los requisitos de la siguiente prueba, en cuanto a la variación de masa del contenido.

Cápsulas duras. Pesar individualmente 20 cápsulas intactas y determinar la masa promedio. Los requisitos se cumplen si cada peso individual está entre los 90 y 110 % de la masa promedio.

Si no todas las cápsulas están dentro de los límites mencionados, pesar individualmente las 20 cápsulas, teniendo

cuidado de conservar la identidad de cada cápsula y retirar el contenido de cada cápsula con la ayuda de un pequeño cepillo o trozo de algodón. Pesar individualmente las cubiertas vacías calcular para cada cápsula el peso neto de su contenido restando el peso de la cubierta del peso bruto respectivo. Determinar el contenido neto promedio a partir de la suma de los pesos netos individuales. Luego determinar la diferencia entre cada contenido neto individual y el contenido neto promedio: los requisitos se cumplen si (a) no más de 2 de las diferencias son mayores que 10 % del contenido neto promedio y (b) en ningún caso la diferencia es mayor que 25 %.

Si más de 2 pero no más de 6 cápsulas se apartan del promedio en 10 a 25 %, determinar el contenido neto de 40 cápsulas adicionales y determinar el contenido promedio de las 60 cápsulas. Determinar las 60 desviaciones del promedio nuevo: los requisitos se cumplen si (a) en no más de 6 de las 60 cápsulas la diferencia excede el 10 % del contenido neto promedio y (b) en ningún caso la diferencia excede el 25 %.

Cápsulas blandas. Proceder según se indica en *Cápsulas duras*, pero determinar el peso neto del contenido de las cápsulas individuales del siguiente modo. Pesar las cápsulas intactas individualmente para obtener sus pesos brutos, procurando preservar la identidad de cada cápsula. Luego, cortar y abrir las cápsulas con un instrumento cortante adecuado, limpio y seco, como por ejemplo una tijera o una cuchilla afilada, y retirar el contenido por lavado con un disolvente adecuado. Dejar que el disolvente ocluido se evapore de las cubiertas a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 min, tomando precauciones para evitar la absorción o la pérdida de humedad. Pesar las cubiertas individuales y calcular el contenido neto. Los requisitos son los que se indican para *Cápsulas duras*.

TABLETAS. Las tabletas se ajustan a los criterios de la *tabla 0299.3* adjunta.

Tabletas sin cubierta y tabletas recubiertas con película. Pesar individualmente 20 tabletas enteras y calcular la masa promedio. Los requisitos se cumplen si el peso de no más de 2 de las tabletas difiere de la masa promedio en más del porcentaje especificado en la tabla adjunta y ninguna tableta difiere en masa en más del doble de ese porcentaje.

Tabletas recubiertas (a excepción de las tabletas recubiertas con película). Pesar individualmente 20 tabletas enteras y calcular la masa promedio. Si las tabletas no se ajustan a los criterios de la tabla adjunta, colocar 20 tabletas en un vaso de precipitados con agua a 37 °C y agitar por rotación moderada durante no más de 5 min. Examinar las partes centrales para ver si existen indicios de desintegración y repetir el procedimiento durante un periodo más breve en caso de haber comenzado la desintegración. Secar los núcleos a 50 °C durante 30 min. Pesar con exactitud los núcleos de 20 tabletas individuales y calcular la masa promedio.

Los requisitos se cumplen si los pesos de no más de 2 de las tabletas difieren del peso promedio en más del porcentaje especificado en la tabla adjunta y ninguna tableta difiere en peso en no más del doble de ese porcentaje.

Criterios. Véase *tabla 0299.3*.

Tabla 0299.3. Tolerancias para la Variación de masa de tabletas con o sin recubrimiento.

Peso promedio de las tabletas, miligramos	Diferencia porcentual
130 o menos	10
De 130 a 324	7.5
Más de 324	5

MGA 0303. DETERMINACIÓN DE LA TEMPERATURA DE EBULLICIÓN

La temperatura de ebullición de un líquido es la temperatura corregida a la cual la presión de vapor del líquido alcanza 760 mm de mercurio.

Nota: si no se indica otra cosa en la monografía correspondiente, utilizar el *Método I*.

MÉTODO I

Aparato. Usar el aparato descrito en el *MGA 0281*, excepto que el termómetro se inserta en el cuello del matraz de tal forma que el extremo inferior del bulbo esté nivelado con el extremo inferior del cuello del matraz de destilación, el cual se coloca sobre una placa de material aislante provista de un orificio de 35 mm de diámetro.

Procedimiento. Colocar en el matraz 20 mL del líquido, adicionar algunos cuerpos de ebullición de material poroso y calentar rápidamente hasta ebullición. Registrar la temperatura a la cual el líquido comienza a desprenderse del brazo lateral del matraz al refrigerante.

Cálculos. Corregir la temperatura de ebullición por alguna variación en la presión barométrica utilizando la fórmula siguiente:

$$t_1 = t_2 + R(706 - b)$$

Donde:

t_1 = Temperatura corregida.

t_2 = Temperatura medida.

b = Presión barométrica al tiempo de la determinación.

R = Factor de corrección, indicado en la *tabla 0303.1*, si no se especifica otro en la monografía correspondiente.

MÉTODO II

Aparato. Consiste de dos tubos de vidrio conectados coaxialmente, las dimensiones se muestran en la *figura 0303.1*, en el interior se coloca el líquido junto con el termómetro, el cual

ANEXO N° 10:
Resultados de Precisión Intermedia para la Validación del Método de
Acetaminofén Tabletas.

Date : 20/1/2016 Time : 09.55.10

Date : 20/1/2016

Concentration Results

Date: 25/11/11 Time: 15.50.48
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single Wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: Pre20151.RCO
Autozero performed: 25/11/11 15.46.50
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info	
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7149	1,0000	1,0194 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx1
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6868	1,0000	0,9792 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx2
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6858	1,0000	0,9779 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx3
243,0	0,0	ACETAMX4	0,7091	1,0000	1,0111 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx4
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6777	1,0000	0,9663 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx5
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7024	1,0000	1,0015 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx6

Date : 20/1/2016 Time : 09.46.44

Date : 20/1/2016

Concentration Results

Date: 24/11/15 Time: 17.44.55
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: 32015Pre.RCO
Autozero performed: 24/11/15 17.41.33
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info	
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7101	1,0000	1,0160 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx1
243,0	0,0	ACETAMX2	0,7517	1,0000	1,0754 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx2
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6926	1,0000	0,9909 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx3
243,0	0,0	ACETAMX4	0,7383	1,0000	1,0562 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx4
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6968	1,0000	0,9969 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx5
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7026	1,0000	1,0052 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx6

Date : 20/1/2016 Time : 09.47.13

Concentration Results

Date: 25/11/15 Time: 10.58.59
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: Pre20153.RCO
Autozero performed: 25/11/15 10.55.59
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info	
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7231	1,0000	1,0293 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx1
243,0	0,0	ACETAMX2	0,7000	1,0000	0,9965 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx2
243,0	0,0	ACETAMX3	0,7094	1,0000	1,0099 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx3
243,0	0,0	ACETAMX4	0,7220	1,0000	1,0278 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx4
243,0	0,0	ACETAMX5	0,7079	1,0000	1,0078 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx5
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7141	1,0000	1,0166 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx6

Date : 20/1/2016 Time : 09.47.24

Concentration Results

Date: 25/11/15 Time: 11.05.49
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single Wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: Pre20154.RCO
Autozero performed: 25/11/15 11.05.09
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info	
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7181	1,0000	1,0222 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx1
243,0	0,0	ACETAMX2	0,7071	1,0000	1,0066 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx2
243,0	0,0	ACETAMX3	0,7051	1,0000	1,0037 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx3
243,0	0,0	ACETAMX4	0,7254	1,0000	1,0326 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx4
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6948	1,0000	0,9891 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx5
243,0	0,0	ACETAMX6	0,6863	1,0000	0,9769 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx6

ANEXO N° 11:
Resultados de Repetibilidad para la Validación del Método de
Acetaminofén Tabletas

Date: 30/11/15 Time: 14.09.09 Method: wp1
Slit: UV/VIS: 2.00 nm
Analyst: Lic. Corina Interiano

Sample ID Cyc Factor 243,00 nm

ACETMX1	1	1,0000	0,3664	-	Acetaminofén 500 mg	Tableta 50%	L-AA0033
ACETMX2	1	1,0000	0,3588		Acetaminofén 500 mg	Tableta 50%	L-AA0033
ACETMX3	1	1,0000	0,3597		Acetaminofén 500 mg	Tableta 50%	L-AA0033
ACETMX4	1	1,0000	0,3716		Acetaminofén 500 mg	Tableta 50%	L-AA0033
ACETMX5	1	1,0000	0,3552		Acetaminofén 500 mg	Tableta 50%	L-AA0033
ACETMX6	1	1,0000	0,3657		Acetaminofén 500 mg	Tableta 50%	L-AA0033
ACETMX7	1	1,0000	0,3586		Acetaminofén 500 mg	Tableta 50%	L-AA0033
ACETMX8	1	1,0000	0,3766		Acetaminofén 500 mg	Tableta 50%	L-AA0033
ACETMX9	1	1,0000	0,3599		Acetaminofén 500 mg	Tableta 50%	L-AA0033
ACETMX10	1	1,0000	0,3577		Acetaminofén 500 mg	Tableta 50%	L-AA0033
ACETMX11	1	1,0000	0,7314		Acetaminofén 500 mg	Tableta 100%	L-AA0033
ACETMX12	1	1,0000	0,7668		Acetaminofén 500 mg	Tableta 100%	L-AA0033
ACETMX13	1	1,0000	0,7257		Acetaminofén 500 mg	Tableta 100%	L-AA0033
ACETMX14	1	1,0000	0,7223		Acetaminofén 500 mg	Tableta 100%	L-AA0033
ACETMX15	1	1,0000	0,7242		Acetaminofén 500 mg	Tableta 100%	L-AA0033
ACETMX16	1	1,0000	0,7285		Acetaminofén 500 mg	Tableta 100%	L-AA0033
ACETMX17	1	1,0000	0,7195		Acetaminofén 500 mg	Tableta 100%	L-AA0033
ACETMX18	1	1,0000	0,7237		Acetaminofén 500 mg	Tableta 100%	L-AA0033
ACETMX19	1	1,0000	0,7232		Acetaminofén 500 mg	Tableta 100%	L-AA0033
ACETMX20	1	1,0000	0,7234		Acetaminofén 500 mg	Tableta 100%	L-AA0033
ACETMX21	1	1,0000	1,0763		Acetaminofén 500 mg	Tableta 150%	L-AA0033
ACETMX22	1	1,0000	1,0821		Acetaminofén 500 mg	Tableta 150%	L-AA0033
ACETMX23	1	1,0000	1,0909		Acetaminofén 500 mg	Tableta 150%	L-AA0033
ACETMX24	1	1,0000	1,0868		Acetaminofén 500 mg	Tableta 150%	L-AA0033
ACETMX25	1	1,0000	1,0873		Acetaminofén 500 mg	Tableta 150%	L-AA0033
ACETMX26	1	1,0000	1,0786		Acetaminofén 500 mg	Tableta 150%	L-AA0033
ACETMX27	1	1,0000	1,0862		Acetaminofén 500 mg	Tableta 150%	L-AA0033
ACETMX28	1	1,0000	1,0808		Acetaminofén 500 mg	Tableta 150%	L-AA0033
ACETMX29	1	1,0000	1,0857		Acetaminofén 500 mg	Tableta 150%	L-AA0033
ACETMX30	1	1,0000	1,0798		Acetaminofén 500 mg	Tableta 150%	L-AA0033

ANEXO N° 12:
Resultados Obtenidos del Perfil de Disolución de Acetaminofén
Tabletas Producto Innovador

Date : 10/12/2015 Time : 10.20.16

Date : 10/12/15

CALIBRATION

Date: 10/12/15 Time: 10.12.29 Date: 10/12/15 Time: 10.12.29
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Baseline: No correction (0,00 0,00) Baseline: No correction (0,00 0,00)
Analyst: Lic. Ariana Garcia Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Concentration	Ord. value	Comment
243,0	0,0 St1.A01	1,0000 mg/ml	0,7287	Estándar de Acetaminofen 0.011mg/mL 14504:
243,0	0,0 St2.A02	1,0000 mg/ml	0,7292	Estándar de Acetaminofen 0.011mg/mL 14504:

Equation: $y = 7.289750e-01 * x$

Residual error: 0,000332
Correlation coefficient: 0,000000

10/12/15 Time: 10.14.55
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Data File: PACETA10.RCO
Zero performed: 10/12/15 10.12.29
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
0	0,0 ACETAMX1	0,7006	1,0000	0,9610 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx1
0	0,0 ACETAMX2	0,6667	1,0000	0,9146 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx2
0	0,0 ACETAMX3	0,6525	1,0000	0,8952 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx3
0	0,0 ACETAMX4	0,7082	1,0000	0,9715 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx4
0	0,0 ACETAMX5	0,6937	1,0000	0,9516 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx5
0	0,0 ACETAMX6	0,6945	1,0000	0,9527 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx6

Date: 10/12/15 Time: 10.24.59
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single Wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACETA15.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 10.24.25
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7026	1,0000 0,9639 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx1
243,0	0,0	ACETAMX2	0,7150	1,0000 0,9809 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx2
243,0	0,0	ACETAMX3	0,7003	1,0000 0,9606 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx3
243,0	0,0	ACETAMX4	0,7095	1,0000 0,9732 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx4
243,0	0,0	ACETAMX5	0,7044	1,0000 0,9663 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx5
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7105	1,0000 0,9746 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 Mx6

Date: 10/12/15 Time: 10.38.33
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single Wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACETA20.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 10.38.01
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6902	1,0000 0,9468 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 20
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6901	1,0000 0,9466 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 20
243,0	0,0	ACETAMX3	0,7105	1,0000 0,9747 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 20
243,0	0,0	ACETAMX4	0,7038	1,0000 0,9655 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 20
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6808	1,0000 0,9339 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 20
243,0	0,0	ACETAMX6	0,6909	1,0000 0,9478 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 20

Date: 10/12/15 Time: 10.45.56
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACETA30.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 10.44.27
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6947	1,0000 0,9530 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6817	1,0000 0,9352 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6745	1,0000 0,9252 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6750	1,0000 0,9259 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6734	1,0000 0,9237 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7076	1,0000 0,9707 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00

10/12/15 Time: 10.51.34
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACETA45.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 10.51.02
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
0,0	ACETAMX1	0,6676	1,0000	0,9158 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
0,0	ACETAMX2	0,6482	1,0000	0,8892 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
0,0	ACETAMX3	0,6658	1,0000	0,9133 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
0,0	ACETAMX4	0,6542	1,0000	0,8974 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
0,0	ACETAMX5	0,6501	1,0000	0,8919 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
0,0	ACETAMX6	0,6525	1,0000	0,8951 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00

Date: 10/12/15 Time: 11.40.55
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACET10M.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 11.40.00
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7092	1,0000 0,9729 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 10 m
243,0	0,0	ACETAMX2	0,7104	1,0000 0,9745 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 10 m
243,0	0,0	ACETAMX3	0,7146	1,0000 0,9803 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 10 m
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6914	1,0000 0,9484 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 10 m
243,0	0,0	ACETAMX5	0,7220	1,0000 0,9905 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 10 m
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7147	1,0000 0,9805 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 10 m

Date: 10/12/15 Time: 11.49.41
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACET15M.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 11.48.33
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7000	1,0000 0,9603 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 15
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6997	1,0000 0,9598 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 15
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6907	1,0000 0,9475 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 15
243,0	0,0	ACETAMX4	0,7132	1,0000 0,9783 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 15
243,0	0,0	ACETAMX5	0,7133	1,0000 0,9785 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 15
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7174	1,0000 0,9841 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 15

Date: 10/12/15 Time: 11.56.10
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACET20M.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 11.55.06
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info	
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7001	1,0000	0,9604 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6792	1,0000	0,9318 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6937	1,0000	0,9517 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6602	1,0000	0,9057 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6112	1,0000	0,8384 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00
243,0	0,0	ACETAMX6	0,6935	1,0000	0,9513 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA00

Date : 10/12/2015 Time : 12.09.10

Concentration Results

Date: 10/12/15 Time: 12.05.00
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACET30M.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 12.04.18
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info	
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6857	1,0000	0,9406 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6726	1,0000	0,9227 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6957	1,0000	0,9544 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6870	1,0000	0,9424 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033
243,0	0,0	ACETAMX5	0,7019	1,0000	0,9629 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033
243,0	0,0	ACETAMX6	0,6928	1,0000	0,9504 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033

Date: 10/12/15 Time: 12.11.46
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACET45M.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 12.10.54
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6743	1,0000	0,9250 mg/ml Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 45
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6610	1,0000	0,9067 mg/ml Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 45
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6900	1,0000	0,9466 mg/ml Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 45
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6827	1,0000	0,9366 mg/ml Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 45
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6716	1,0000	0,9213 mg/ml Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 45
243,0	0,0	ACETAMX6	0,6840	1,0000	0,9383 mg/ml Acetaminofen 500 mg Tableta L-AA0033 45

ANEXO N° 13:
Resultados Obtenidos del Perfil de Disolución de Acetaminofén
Tabletas Producto Genérico B

Date : 10/12/2015 Time : 10.20.16

Date : 10/12/2015

CALIBRATION

Date: 10/12/15 Time: 10.12.29 Date: 10/12/15 Time: 10.22.29
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Baseline: No correction (0,00 0,00) Baseline: No correction (0,00 0,00)
Analyst: Lic. Ariana Garcia Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Concentration	Ord. value	Comment
243,0	0,0 St1.A01	1,0000 mg/ml	0,7287	Estándar de Acetaminofen 0.011mg/mL 14504
243,0	0,0 St2.A02	1,0000 mg/ml	0,7292	Estándar de Acetaminofen 0.011mg/mL 14504

Equation: $y = 7.289750e-01 * x$

Residual error: 0,000332

Correlation coefficient: 0,000000

Date: 10/12/15 Time: 14.31.25
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Scan rate: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: PACE10MI.RCO
Wavelength zero performed: 10/12/15 14.30.48
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0 ACETAMX1	0,6403	1,0000	0,8784 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0 ACETAMX2	0,6466	1,0000	0,8870 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0 ACETAMX3	0,6522	1,0000	0,8947 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0 ACETAMX4	0,6427	1,0000	0,8816 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0 ACETAMX5	0,6557	1,0000	0,8995 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0 ACETAMX6	0,6461	1,0000	0,8863 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468

Date: 10/12/15 Time: 14.45.20
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACE20MI.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 14.44.49
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6953	1,0000 0,9538 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX2	0,7118	1,0000 0,9765 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6962	1,0000 0,9551 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX4	0,7020	1,0000 0,9630 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX5	0,7013	1,0000 0,9621 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7182	1,0000 0,9852 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046

Date: 10/12/15 Time: 14.45.20
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: PACE20MI.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 14.44.49
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6953	1,0000 0,9538 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX2	0,7118	1,0000 0,9765 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6962	1,0000 0,9551 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX4	0,7020	1,0000 0,9630 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX5	0,7013	1,0000 0,9621 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7182	1,0000 0,9852 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046

Date : 10/12/2015 Time : 14.54.46

Concentration Results

Date: 10/12/15 Time: 14.51.47
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: PACE30MI.RCO
Autozero performed: 10/12/15 14.51.14
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7121	1,0000 0,9768 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX2	0,7178	1,0000 0,9847 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX3	0,7306	1,0000 1,0022 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6952	1,0000 0,9536 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX5	0,7017	1,0000 0,9625 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7095	1,0000 0,9733 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF046

Date : 10/12/2015 Time : 15.01.13

Concentration Results

Date: 10/12/15 Time: 14.58.10
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: PACE45MI.RCO
Autozero performed: 10/12/15 14.57.33
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6952	1,0000 0,9536 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0	ACETAMX2	0,7109	1,0000 0,9752 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6984	1,0000 0,9580 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0	ACETAMX4	0,7137	1,0000 0,9790 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0	ACETAMX5	0,7038	1,0000 0,9654 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7084	1,0000 0,9718 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468

Date: 10/12/15 Time: 15.47.33
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: ACETAP10.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 15.46.41
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6247	1,0000 0,8569 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 10
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6131	1,0000 0,8410 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 10
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6195	1,0000 0,8499 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 10
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6252	1,0000 0,8577 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 10
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6022	1,0000 0,8260 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 10
243,0	0,0	ACETAMX6	0,6061	1,0000 0,8314 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 10

Date : 10/12/2015 Time : 15.56.08

Concentration Results

Date: 10/12/15 Time: 15.53.32
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: ACETAP15.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 15.52.58
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7012	1,0000 0,9619 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF04
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6670	1,0000 0,9150 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF04
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6772	1,0000 0,9290 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF04
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6838	1,0000 0,9380 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF04
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6743	1,0000 0,9250 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF04
243,0	0,0	ACETAMX6	0,6826	1,0000 0,9364 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF04

Date : 10/12/2015 Time : 16.02.17

Concentration Results

Date: 10/12/15 Time: 15.59.12
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: ACETAP20.RCO
Autozero performed: 10/12/15 15.58.41
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7277	1,0000 0,9983 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6805	1,0000 0,9335 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6872	1,0000 0,9427 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6794	1,0000 0,9320 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6952	1,0000 0,9537 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468
243,0	0,0	ACETAMX6	0,6970	1,0000 0,9562 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468

Date: 10/12/15 Time: 16.04.10
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: ACETAP30.RCO
Autozero performed: 10/12/15 16.03.35
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7001	1,0000 0,9604 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 30
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6984	1,0000 0,9580 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 30
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6927	1,0000 0,9502 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 30
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6959	1,0000 0,9546 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 30
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6870	1,0000 0,9424 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 30
243,0	0,0	ACETAMX6	0,6991	1,0000 0,9590 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 30

Date : 10/12/2015 Time : 16.16.07

ation Results

/12/15 Time: 16.09.38
nt: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
concl
mode: Single wavelength
/VIS: 1.00 nm
: No correction (0,00 0,00)
ilename: ACETAP45.RCO
performed: 10/12/15 16.09.00
Lic. Ariana Garcia

th(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
0,0	ACETAMX1	0,6776	1,0000	0,9295 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 4
0,0	ACETAMX2	0,6749	1,0000	0,9259 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 4
0,0	ACETAMX3	0,6869	1,0000	0,9423 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 4
0,0	ACETAMX4	0,6892	1,0000	0,9455 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 4
0,0	ACETAMX5	0,6942	1,0000	0,9523 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 4
0,0	ACETAMX6	0,6956	1,0000	0,9542 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-SVF0468 4

ANEXO N° 14:
Resultados Obtenidos del Perfil de Disolución de Acetaminofén
Tabletas Producto Genérico C

Date : 10/12/2015 Time : 10.20.16

Date : 10/12/15

CALIBRATION

Date: 10/12/15 Time: 10.12.29 Date: 10/12/15 Time: 10.12.29
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: conc1
Ordinate mode: Single wavelength
Baseline: No correction (0,00 0,00) Baseline: No correction (0,00 0,00)
Analyst: Lic. Ariana Garcia Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Concentration	Ord. value	Comment
243,0	0,0 St1.A01	1,0000 mg/ml	0,7287	Estándar de Acetaminofen 0.011mg/mL 14504
243,0	0,0 St2.A02	1,0000 mg/ml	0,7292	Estándar de Acetaminofen 0.011mg/mL 14504

Equation: $y = 7.289750e-01 * x$

Residual error: 0,000332

Correlation coefficient: 0,000000

Date: 10/12/15 Time: 17.16.22
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: conc1
Ordinate mode: Single wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: 15ACETAP.RCO
Autozero performed: 10/12/15 17.16.05
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0 ACETAMX1	0,6177	1,0000	0,8473 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX2	0,6709	1,0000	0,9204 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX3	0,6858	1,0000	0,9408 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX4	0,6696	1,0000	0,9185 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX5	0,6906	1,0000	0,9473 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX6	0,6679	1,0000	0,9162 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061

Date : 10/12/2015 Time : 17.24.23

Concentration Results

Date: 10/12/15 Time: 17.21.05
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: 20ACETAP.RCO
Autozero performed: 10/12/15 17.20.36
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6821	1,0000 0,9357 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6941	1,0000 0,9521 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0	ACETAMX3	0,7133	1,0000 0,9786 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6972	1,0000 0,9564 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6883	1,0000 0,9441 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7036	1,0000 0,9651 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061

Date : 10/12/2015 Time : 17.24.23

Concentration Results

Date: 10/12/15 Time: 17.21.05
Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
Method: concl
Ordinate mode: Single wavelength
Slit: UV/VIS: 1.00 nm
Baseline: No correction (0,00 0,00)
Result Filename: 20ACETAP.RCO
Autozero performed: 10/12/15 17.20.36
Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6821	1,0000 0,9357 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 20 mi
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6941	1,0000 0,9521 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 20 mi
243,0	0,0	ACETAMX3	0,7133	1,0000 0,9786 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 20 mi
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6972	1,0000 0,9564 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 20 mi
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6883	1,0000 0,9441 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 20 mi
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7036	1,0000 0,9651 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 20 mi

Date: 10/12/15 Time: 17.27.34
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: 30ACETAP.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 17.27.03
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,7142	1,0000 0,9797 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 30 min
243,0	0,0	ACETAMX2	0,7123	1,0000 0,9771 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 30 min
243,0	0,0	ACETAMX3	0,7210	1,0000 0,9890 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 30 min
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6978	1,0000 0,9573 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 30 min
243,0	0,0	ACETAMX5	0,7000	1,0000 0,9602 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 30 min
243,0	0,0	ACETAMX6	0,7092	1,0000 0,9729 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 30 min

Date : 10/12/2015 Time : 17.37.05

Concentration Results

Date: 10/12/15 Time: 17.33.53
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: 45ACETAP.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 17.33.12
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0	ACETAMX1	0,6880	1,0000 0,9438 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45
243,0	0,0	ACETAMX2	0,6920	1,0000 0,9492 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45
243,0	0,0	ACETAMX3	0,6999	1,0000 0,9601 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45
243,0	0,0	ACETAMX4	0,6856	1,0000 0,9405 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45
243,0	0,0	ACETAMX5	0,6872	1,0000 0,9427 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45
243,0	0,0	ACETAMX6	0,6986	1,0000 0,9583 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45

Date: 10/12/15 Time: 18.00.10
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: ACETA10P.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 17.59.31
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0 ACETAMX1	0,4045	1,0000	0,5549 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 10 m
243,0	0,0 ACETAMX2	0,4829	1,0000	0,6624 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 10 m
243,0	0,0 ACETAMX3	0,4964	1,0000	0,6809 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 10 m
243,0	0,0 ACETAMX4	0,4405	1,0000	0,6042 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 10 m
243,0	0,0 ACETAMX5	0,4688	1,0000	0,6431 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 10 m
243,0	0,0 ACETAMX6	0,4992	1,0000	0,6848 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 10 m

Date: 10/12/15 Time: 18.09.48
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Ordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: ACETA15P.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 18.09.06
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0 ACETAMX1	0,6572	1,0000	0,9015 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX2	0,6723	1,0000	0,9222 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX3	0,6626	1,0000	0,9089 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX4	0,6863	1,0000	0,9415 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX5	0,6946	1,0000	0,9529 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX6	0,6760	1,0000	0,9274 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061

Date: 10/12/15 Time: 18.17.16
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Coordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: ACETA20P.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 18.16.50
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0 ACETAMX1	0,6949	1,0000	0,9532 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H406
243,0	0,0 ACETAMX2	0,6914	1,0000	0,9484 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H406
243,0	0,0 ACETAMX3	0,7002	1,0000	0,9605 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H406
243,0	0,0 ACETAMX4	0,6973	1,0000	0,9565 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H406
243,0	0,0 ACETAMX5	0,6977	1,0000	0,9571 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H406
243,0	0,0 ACETAMX6	0,6855	1,0000	0,9404 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H406

Date: 10/12/15 Time: 18.22.10
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Method: concl
 Coordinate mode: Single wavelength
 Slit: UV/VIS: 1.00 nm
 Baseline: No correction (0,00 0,00)
 Result Filename: ACETA30P.RCO
 Autozero performed: 10/12/15 18.21.44
 Analyst: Lic. Ariana Garcia

Wavelength(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
243,0	0,0 ACETAMX1	0,6910	1,0000	0,9479 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX2	0,6962	1,0000	0,9551 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX3	0,6924	1,0000	0,9498 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX4	0,6635	1,0000	0,9102 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX5	0,6840	1,0000	0,9383 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
243,0	0,0 ACETAMX6	0,6603	1,0000	0,9058 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061

10/12/15 Time: 18.22.10
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Mode: Single wavelength
 VIS: 1.00 nm
 No correction (0,00 0,00)
 Filename: ACETA30P.RCO
 Performed: 10/12/15 18.21.44
 Lic. Ariana Garcia

h(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
0,0	ACETAMX1	0,6910	1,0000	0,9479 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
0,0	ACETAMX2	0,6962	1,0000	0,9551 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
0,0	ACETAMX3	0,6924	1,0000	0,9498 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
0,0	ACETAMX4	0,6635	1,0000	0,9102 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
0,0	ACETAMX5	0,6840	1,0000	0,9383 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061
0,0	ACETAMX6	0,6603	1,0000	0,9058 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061

10/12/15 Time: 18.27.21
 Instrument: PerkinElmer Lambda 35 Serial No: 101N2060504
 Mode: Single wavelength
 VIS: 1.00 nm
 No correction (0,00 0,00)
 Filename: ACETA45P.RCO
 Performed: 10/12/15 18.26.53
 Lic. Ariana Garcia

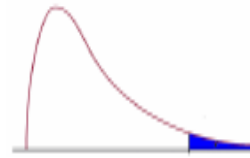
h(s)	Sample ID	Ordinate	Factor	Concentration	Sample Info
0,0	ACETAMX1	0,6929	1,0000	0,9506 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45
0,0	ACETAMX2	0,6962	1,0000	0,9551 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45
0,0	ACETAMX3	0,6814	1,0000	0,9347 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45
0,0	ACETAMX4	0,6295	1,0000	0,8635 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45
0,0	ACETAMX5	0,6796	1,0000	0,9323 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45
0,0	ACETAMX6	0,6573	1,0000	0,9017 mg/ml	Acetaminofen 500 mg Tableta L-H4061 45

Distribución F 0.05

En las columnas se encuentran los valores F que corresponden al área 0.05 a la derecha

En las columnas se encuentran los grados de libertad del numerador

En los renglones se encuentran los grados de libertad del denominador.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	20	24	30	40	60	120
1	161.4	109.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5	241.9	243.0	243.9	245.9	248.0	249.1	250.1	251.1	252.2	253.3
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41	19.43	19.45	19.45	19.46	19.47	19.48	19.49
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74	8.70	8.68	8.64	8.62	8.59	8.57	8.55
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91	5.86	5.80	5.77	5.75	5.72	5.69	5.66
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68	4.62	4.56	4.53	4.50	4.46	4.43	4.40
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00	3.94	3.87	3.84	3.81	3.77	3.74	3.70
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57	3.51	3.44	3.41	3.38	3.34	3.30	3.27
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28	3.22	3.15	3.12	3.08	3.04	3.01	2.97
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07	3.01	2.94	2.90	2.86	2.83	2.79	2.75
10	4.98	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91	2.85	2.77	2.74	2.70	2.66	2.62	2.58
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79	2.72	2.65	2.61	2.57	2.53	2.49	2.45
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69	2.62	2.54	2.51	2.47	2.43	2.38	2.34
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60	2.53	2.46	2.42	2.38	2.34	2.30	2.25
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53	2.46	2.39	2.35	2.31	2.27	2.22	2.18
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48	2.40	2.33	2.29	2.25	2.20	2.16	2.11
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42	2.35	2.28	2.24	2.19	2.15	2.11	2.06
17	4.45	3.59	3.20	2.98	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38	2.31	2.23	2.19	2.15	2.10	2.06	2.01
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34	2.27	2.19	2.15	2.11	2.06	2.02	1.97
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31	2.23	2.16	2.11	2.07	2.03	1.98	1.93
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28	2.20	2.12	2.08	2.04	1.99	1.95	1.90
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.28	2.25	2.18	2.10	2.05	2.01	1.96	1.92	1.87
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.26	2.23	2.15	2.07	2.03	1.98	1.94	1.89	1.84
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27	2.24	2.20	2.13	2.05	2.01	1.96	1.91	1.86	1.81
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25	2.22	2.18	2.11	2.03	1.98	1.94	1.89	1.84	1.79
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.24	2.20	2.16	2.09	2.01	1.96	1.92	1.87	1.82	1.77
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27	2.22	2.18	2.15	2.07	1.99	1.95	1.90	1.85	1.80	1.75
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25	2.20	2.17	2.13	2.06	1.97	1.93	1.88	1.84	1.79	1.73
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24	2.19	2.15	2.12	2.04	1.96	1.91	1.87	1.82	1.77	1.71
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22	2.18	2.14	2.10	2.03	1.94	1.90	1.85	1.81	1.75	1.70
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16	2.13	2.09	2.01	1.93	1.89	1.84	1.79	1.74	1.68
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08	2.04	2.00	1.92	1.84	1.79	1.74	1.69	1.64	1.58
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99	1.95	1.92	1.84	1.75	1.70	1.65	1.59	1.53	1.47
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.18	2.09	2.02	1.96	1.91	1.87	1.83	1.75	1.66	1.61	1.55	1.50	1.43	1.35

Para calcular el valor F en excel, se utiliza la función de la distribución F inversa

=distr.f.inv(0.05; gl num; gl den)

© Ing. Jesús Alberto Mellado Bosque

Tabla t-Student



Grados de libertad	0.25	0.1	0.05	0.025	0.01	0.005
1	1.0000	3.0777	6.3137	12.7062	31.8210	63.6559
2	0.8165	1.8856	2.9200	4.3027	6.9645	9.9250
3	0.7649	1.6377	2.3534	3.1824	4.5407	5.8408
4	0.7407	1.5332	2.1318	2.7765	3.7469	4.6041
5	0.7267	1.4759	2.0150	2.5706	3.3649	4.0321
6	0.7176	1.4398	1.9432	2.4469	3.1427	3.7074
7	0.7111	1.4149	1.8946	2.3646	2.9979	3.4995
8	0.7064	1.3968	1.8595	2.3060	2.8965	3.3554
9	0.7027	1.3830	1.8331	2.2622	2.8214	3.2498
10	0.6998	1.3722	1.8125	2.2281	2.7638	3.1693
11	0.6974	1.3634	1.7959	2.2010	2.7181	3.1058
12	0.6955	1.3562	1.7823	2.1788	2.6810	3.0545
13	0.6938	1.3502	1.7709	2.1604	2.6503	3.0123
14	0.6924	1.3450	1.7613	2.1448	2.6245	2.9768
15	0.6912	1.3406	1.7531	2.1315	2.6025	2.9467
16	0.6901	1.3368	1.7459	2.1199	2.5835	2.9208
17	0.6892	1.3334	1.7396	2.1098	2.5669	2.8982
18	0.6884	1.3304	1.7341	2.1009	2.5524	2.8784
19	0.6876	1.3277	1.7291	2.0930	2.5395	2.8609
20	0.6870	1.3253	1.7247	2.0860	2.5280	2.8453
21	0.6864	1.3232	1.7207	2.0796	2.5176	2.8314
22	0.6858	1.3212	1.7171	2.0739	2.5083	2.8188
23	0.6853	1.3195	1.7139	2.0687	2.4999	2.8073
24	0.6848	1.3178	1.7109	2.0639	2.4922	2.7970
25	0.6844	1.3163	1.7081	2.0595	2.4851	2.7874