



UNAP



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

TESIS

**“IDENTIFICACIÓN PRIMARIA Y VERIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE
TABLETAS DE PARACETAMOL 500mg. EXPENDIDO EN BOTICAS DE
IQUITOS POR ENSAYO DE DISOLUCIÓN Y CROMATOGRAFÍA DE CAPA
FINA”**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

PRESENTADO POR:

**CLAUDIA PATRICIA CAMPOS CACHIQUE
MARIBEL CÁRDENAS GARCÍA**

ASESOR:

Q.F. LUIS DOMINGO NONATO RAMIREZ, Dr.

IQUITOS, PERÚ

2020

“AÑO DE LA RENOVACIÓN POLITICA NACIONAL”
“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS N°61-PCGT-FFyB-UNAP-2019/C.R. VRIN-N°40

En el caserío de Nina Rumi, Distrito de San Juan Bautista, Departamento de Loreto, en la sala de docentes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica a los 10 días del mes de enero de 2020, a horas 10:15, se dio inicio a la sustentación pública de Tesis titulado “IDENTIFICACIÓN PRIMARIA Y VERIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE TABLETAS DE PARACETAMOL 500 mg. EXPENDIDO EN BOTICAS DE IQUITOS POR ENSAYO DE DISOLUCIÓN Y CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA”, aprobado con R.D. N°359-FFyB-UNAP-2019, presentado por las Bachilleres: **CLAUDIA PATRICIA CAMPOS CACHIQUÉ** y **MARIBEL CÁRDENAS GARCÍA**, para optar el Título Profesional de Químico(a) Farmacéutico(a) que otorga la Universidad de acuerdo a Ley y Estatuto.

El jurado calificador y dictaminador designado mediante **Resolución Decanal N°325-FFyB-UNAP-2019** está integrada por:

Q.F. BRENDA SORAYA URDAY RUIZ, Mgr.**Presidente****Q.F. LILIANA RUIZ VÁSQUEZ, Dra.****Miembro****ING. CLETO JARA HERRERA, MSc.****Miembro**

Luego de haber escuchado con atención y formulado las preguntas necesarias, las cuales fueron respondidas: adecuadamente

El jurado después de las deliberaciones correspondientes, llegó a las siguientes conclusiones:

La sustentación pública y la tesis han sido aprobada con la calificación muy buena

Estando los bachilleres aptos para obtener el Título Profesional de Químico(a) Farmacéutico(a).

Siendo las 11:15 se dio por terminado el acto académico de sustentación


Q.F. BRENDA SORAYA URDAY RUIZ, Mgr.**Presidente**
Q.F. LILIANA RUIZ VÁSQUEZ, Dra.**Miembro**
ING. CLETO JARA HERRERA, MSc**Miembro**
Q.F. LUIS DOMINGO NONATO RAMÍREZ, Dr.**Asesor**

**“IDENTIFICACIÓN PRIMARIA Y VERIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE
TABLETAS DE PARACETAMOL 500 mg. EXPENDIDO EN BOTICAS DE
IQUITOS POR ENSAYO DE DISOLUCIÓN Y CROMATOGRAFÍA DE FAPA
FINA”**

MIEMBROS DEL JURADO EVALUADOR Y CALIFICADOR



.....
Q.F. BRENDA SORAYA URDAY RUIZ, Mgr.

Presidente



.....
Q.F. LILIANA RUIZ VÁSQUEZ, Dra.

Miembro



.....
Ing. CLETO JARA HERRERA, MSc.

Miembro



.....
Q.F. LUIS DOMINGO NONATO RAMÍREZ, Dr.

Asesor

DEDICATORIA

A Dios por dejarme ver la luz de cada día, a mis amados padres Jorge y Doris por brindarme su apoyo y amor constante para poder ser un profesional, a mi esposo Carlos por su apoyo incondicional en todo el proceso de la realización de mi tesis, a mis hijos Mathias y Juan David que son mi motor y motivo para seguir adelante, a mis hermanos Jorge, Rubén y Rosalía a quienes amo y admiro, Con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

Claudia Patricia Campos Cachique

A Dios, por darme la vida, guiarme y mostrarme la luz en cada paso del camino. A mi papá Abias que, con su esfuerzo, sacrificio y mucha responsabilidad jamás permitió que faltara un pan en nuestra mesa; a mi mamá Leonor, que con su fortaleza y coraje supo guiar a sus hijos por un buen camino y hacer de nosotros hombres y mujeres de bien para la sociedad. A mis hermanos Edson, Charles, David, Abias, Patricia y Priscila que son mi ejemplo para seguir. A mi Esposo Leyner mi compañero ideal por brindarme su apoyo constante y a las personitas más valiosas de mi vida, motivo de mi progreso, esfuerzo y sacrificio que me demuestran su amor puro y sincero cada día de mi existencia Lemarc Bygner y Leonard Mael.

A todos ellos mi agradecimiento.

Maribel Cárdenas García

AGRADECIMIENTO

- A Nuestro creador por permitirnos disfrutar del hoy y el mañana, por mostrarnos siempre el camino correcto.

- Al Dr. Q.F. Luis Domingo Nonato Ramírez, docente de la UNAP, por su esfuerzo, dedicación y asesoramiento quien, con su conocimiento, experiencia, paciencia y su motivación permitió el desarrollo del presente Proyecto.

- A nuestros Jurados de Tesis Q.F. Brenda Soraya Urday Ruiz; Ing. Cleto Jara Herrera y Q.F. Liliana Ruiz Vásquez; por la visión crítica de muchos aspectos científicos, por su rectitud en su profesión como docentes, por sus consejos que ayudan a formarnos como personas e investigadores.

- Al Ing. Alenguer Gerónimo Alva Arévalo; Ing. Jorge Ysacc Villacrez Vallejo y Q.F. Marcos Riquelme Peñaherrera, por apoyarnos con los reactivos, el ambiente IMET y la muestra patrón.

- Nuestro profundo agradecimiento y reconocimiento en la realización de esta tesis.

Muchas Gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Portada	i
Acta de Sustentación	ii
Jurados	iii
Dedicatoria.	iv
Agradecimiento.	v
Índice.	vi
Lista de Tablas..	viii
Lista de Figuras	ix
Lista de Anexos.	x
Listado de siglas y Abreviaturas.	xi
Resumen.	xii
Abstract	xiii
Introducción.	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	3
1.1. Antecedentes.	3
1.2. Bases Teóricas.	6
1.3. Definición de Términos Básicos.	24
CAPITULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	25
2.1. Formulación de la Hipótesis.	25
2.2. Variables y su Operacionalización.	25
CAPÍTULO III: METODOLOGIA	27
3.1. Tipo y Diseño.	27

3.2. Diseño Muestral.	27
3.3. Procedimiento y Recolección de Datos.	28
3.4. Plan de Análisis e Interpretación..	32
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.	33
CAPITULO V: DISCUSIÓN.	46
CAPITULO VI: CONCLUSIONES.	48
CAPITULO VII: RECOMENDACIONES.	49
CAPITULO VIII: FUENTES DE INFORMACIÓN.	50
ANEXOS.	55

LISTA DE TABLAS

N°	Título	Pág.
1	Boticas de Expendio del Medicamento Paracetamol 500 mg.	33
2	Forma Farmacéutica y País de Procedencia del Medicamento Paracetamol 500 mg Expendido en Boticas de Iquitos.	34
3	Rotulación del Medicamento Paracetamol 500 mg Expendido en Boticas de Iquitos.	35
4	Tipo de Envase Primario del Medicamento Paracetamol 500 mg Expendido en Boticas de Iquitos.	36
5	Características Organolépticas del Medicamento Paracetamol 500 mg Expendido en Boticas de Iquitos.	37
6	Determinación Mediante CCF del Rf del Medicamento Paracetamol 500 mg Expendido en Boticas de Iquitos.	38
7	Lecturas Promedios de Estándares de Trabajo y Porcentaje de Disolución de Acetaminofén Tabletas en Paracetamol Tabletas 500 mg según USP- 41. Por Espectrofotometría UV-Vis. Expendido en Boticas de Iquitos	44
8	Protocolo del Ensayo de Disolución del Medicamento Paracetamol 500 mg Expendido en Boticas de Iquitos.	45

LISTA DE FIGURAS

N°	Título	Pág.
1	Síntesis del Acetaminofén a partir del Fenol.	6
2	Síntesis del Acetaminofén a partir del p-aminofenol.	7
3	Forma Estructural y Empírica del Paracetamol.	7
4	Ensayo de Disolución de Acetaminofén Tabletas, en Paracetamol Tabletas 500 mg según USP- 41. por Espectrofotometría UV-Vis.	39

LISTA DE ANEXOS

N°	Título	Pág.
1	Muestras del Paracetamol 500mg.	55
2	Equipos Utilizados	55
3	Identificación por Reacciones Químicas del Paracetamol 500mg	56
4	Cromatografía de Capa Fina.	57
5	Ensayo de Disolución	60

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

Término	Sigla/abreviatura
Antinflamatorio No Esteroideo.	AINE
Ácido Acetil Salicílico.	AAS
Farmacopea Británica.	BP
Cromatografía de Capa Fina.	CCF
Cromatografía Líquida de Alta Resolución.	CLAR
Ciclooxigenasa.	COX
Denominación Común Internacional.	DCI
Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.	DIGEMID
High liquid chromatography.	HPLC
Instituto nacional de defensa de la competencia y de la protección de la propiedad intelectual.	Indecopi
En inglés: International Unión of Pure and Applied Chemistry.	IUPAC
En español. Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.	
Interleucina.	IL
Necrosis Epidérmica Tóxica.	NET
Organización Mundial de la Salud.	OMS
Prostaglandinas.	PG
Sistema Nervioso Central.	SNC
Superintendencia nacional de administración tributaria.	SUNAT
Tromboxano.	TX
Siglas en inglés Unique Selling Proposition.	USP
Ultravioleta visible.	UV-VIS

“IDENTIFICACIÓN PRIMARIA Y VERIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE TABLETAS DE PARACETAMOL 500mg. EXPENDIDO EN BOTICAS DE IQUITOS POR ENSAYO DE DISOLUCIÓN Y CROMATGRAFIA DE CAPA FINA”

Bach. CLAUDIA PATRICIA CAMPOS CACHIQUE

Bach. MARIBEL CÁRDENAS GARCÍA

RESUMEN

La proliferación de medicamentos de baja calidad, están relacionadas a cuestiones éticas, legales y constituyen un peligro para la salud pública. Paracetamol, es un medicamento esencial, analgésico y antipirético, en el caso de las tabletas son comercializadas mayormente a una dosis de 500mg y de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico el paracetamol es un medicamento de Clase I (alta solubilidad –alta permeabilidad). El objetivo del trabajo de investigación se basó en la identificación primaria y verificación de la calidad de tabletas de paracetamol 500mg expendidos en boticas de Iquitos en relación con Paracetamol USP-41 en tabletas. Se realizó control de calidad requerido para formas farmacéuticas sólidas; Pruebas de Ensayo de Identificación Química, Cromatografía de Capa Fina y Ensayos de Disolución por. Se realizaron perfiles de disolución con 3 tiempos de muestreo, los promedios de porcentaje de disolución de los productos evaluados fueron comparados para determinar factor de dilución. De las muestras evaluadas el rango de principio activo varía de 482.56mg a 492.32 mg (97-98%) y muestra una desviación estándar relativa promedio de 0.42%. Los ensayos realizados demostraron que los lotes del medicamento paracetamol 500mg están en conformidad con relación al medicamento de referencia según USP-41.

Palabra clave: Paracetamol, Identificación Primaria Cromatografía de Capa Fina, USP 41.

"PRIMARY IDENTIFICATION AND VERIFICATION OF THE QUALITY OF PARACETAMOL 500mg. TABLETS EXPANDED IN IQUITOS BOTICAS BY DISSOLUTION TEST AND FINE COAT CHROMATGRAPHY".

Bach. CLAUDIA PATRICIA CAMPOS CACHIQUE

Bach. MARIBEL CÁRDENAS GARCÍA

ABSTRACT

The low quality medicines proliferation, are related to ethical and legal issues and constitute a danger to public health. Paracetamol is an essential, analgesic and antipyretic medicine, in case of tablets, a dose of 500mg is mostly sold and according to the Biopharmaceutical Classification System, Paracetamol is a **Class I** medication (high solubility - high permeability). The objective of the research work was based on the primary identification and verification of the quality of paracetamol tablets expended in Iquitos pharmacies in relation to Paracetamol USP-41 in tablets. Quality control required for solid pharmaceutical forms, chemical identification test, thin layer chromatography and dissolution tests was performed. Dissolution profiles were made with 3 sampling times; the average dissolution percentage of the evaluated products were compared to determine dilution factor. Of the samples evaluated the range of active substance varies from 482.56mg to 492.32 mg (97-98%) and show a DRS (Drag Reduction System) 0.42% average. The tests carried out showed that the lots of paracetamol 500mg medication are in compliance with reference medicine according to USP-41.

Keyword: Paracetamol, Primary Identification, Visible Spectroscopy, Thin Layer Chromatography, USP 41.

INTRODUCCIÓN

La identificación primaria de un fármaco; es un análisis que involucra la inspección visual y el ensayo de disgregación que permitan tomar medidas frente a los resultados obtenidos. Los medicamentos pueden sufrir deterioro durante el transporte o la conservación por almacenarse en condiciones no adecuadas; en consecuencia, pierden sus cualidades. En otras ocasiones los usuarios pueden ser sorprendidos por formas adulteradas o bambas.

La terapéutica con medicamentos es considerada como una parte fundamental en la atención de la salud, la preocupación por su empleo eficaz, inocuo y racional es mayor cada día; sin embargo, existen algunos factores que dificultan este uso apropiado; se ha estimado que probablemente más del 10% de los medicamentos que circulan en los mercados mundiales son medicamentos falsificados.¹

En el primer encuentro internacional sobre la falsificación de medicamentos realizado en Ginebra, se consideró al medicamento falsificado como todo producto fabricado indebidamente de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad u origen.² según Interpol (2014), las tipologías más usuales de falsificación son medicamentos de marca, genéricos como analgésicos y antihistamínicos; aquellos que tienen como objetivo mejorar la calidad de vida como son anoréxicos, fármacos para tratar la disfunción sexual; y los que buscan efectos curativos, como medicamentos contra el cáncer, depresión, esquizofrenia, diabetes, presión arterial y colesterolemia.^{3, 4, 5}

La Organización Mundial de la Salud (OMS), realiza esfuerzos orientados a resolver el problema de la falsificación de medicamentos en los países del mundo. Según el Instituto de Seguridad Farmacéutica, Perú, Colombia y Estados Unidos se registran en los puestos 4, 5 y 6 de la relación de países con mayores casos de falsificación de medicamentos.^{5,1}

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), es el ente responsable del registro, control y vigilancia de medicamentos. DIGEMID, impulsa estrategias de trabajo coordinado con el

Ministerio Público, Policía Nacional, SUNAT, Aduanas, Cámara de Comercio de Lima, INDECOPI, EsSalud, Asociación de Municipalidades, Colegios Profesionales relacionados y la Industria Farmacéutica, entre otros sectores Públicos y Privados que se han unido para enfrentar este problema, y han conformado un Grupo Técnico Multisectorial para enfrentar el Contrabando, comercio legal y falsificación de productos farmacéuticos y afines.¹

El tráfico ilegal y comercialización clandestina de medicamentos son un problema nacional e internacional que tiene consecuencias perjudiciales en la prevención y el tratamiento de las enfermedades; entre las que se incluyen la deficiencia o fracaso de los tratamientos, como el incremento de la resistencia a los antibióticos, que además de afectar a las mismas personas generan una pérdida de confianza en el sistema de salud.⁶

Resulta difícil determinar la magnitud del problema cuando hay tantas fuentes de información. En realidad, los estudios sólo ofrecen una imagen instantánea de la situación, porque los falsificadores utilizan métodos muy flexibles para imitar los productos y evitar su detección.⁶

El acetaminofén cuya denominación común Internacional (DCI) es paracetamol, es un producto genérico que es importado y también producido en nuestro país, que debe cumplir con las normas de calidad del fabricante.⁷

El objetivo del presente trabajo de investigación fue realizar el control de calidad mediante el análisis comparativo semicuantitativo por medio de ensayos de disolución y cromatografía de capa fina del medicamento paracetamol 500 mg expandido en siete boticas de la ciudad de Iquitos.

CAPITULO I: MARCO TEÓRICO

1.1. ANTECEDENTES

Arias. T. (1999); Indica que el efecto de un fármaco está dado por el principio activo, el cual es una sustancia o mezcla de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren luego que sufren cambios en su estructura química, como es el caso de los profármacos.⁸

Aquino J. et al. (2003); Elaboran una guía para establecer las bases de la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos de administración oral. La guía incluye la lista de medicamentos esenciales en Perú que requieren estudios de bioequivalencia para determinar su intercambiabilidad.⁹

Alarcón, I. (2005); “Evalúa los perfiles de disolución de carbamazepina en tabletas, según los factores de similitud y diferencia” para concluir que únicamente uno de los tres genéricos es equivalente al producto original.¹⁰

Gaitán C. et al. (2006); Realizaron el estudio de perfil de disolución de fenitoína sódica en cápsulas, muestrearon tres lotes diferentes, y analizaron tres veces cada lote, utilizando 12 cápsulas por lote. Concluyeron en base al factor de similitud obtenido, que solo un lote del medicamento cumple con la curva del perfil de disolución al resultar similar con el de referencia.¹¹

María A. OPERTO, et al. (2008); En su artículo Evaluación y Análisis de Parámetros de Calidad de Comprimidos de Paracetamol. Con el objeto de evaluar comparativamente características de calidad de comprimidos de paracetamol de 500 mg, se estudiaron caracteres posológicos, mecánicos y de biodisponibilidad de 10 marcas comerciales diferentes, empleando pruebas prescritas por la USP 30, la BP 2007. Los ensayos incluyeron friabilidad, disgregación, disolución y uniformidad de dosis, además del contenido de principio activo. Nueve de las marcas cumplieron con todos los ensayos,

mientras que una marca falló en el ensayo de friabilidad. Si bien todas las marcas cumplieron con el ensayo de disolución, se observaron notables variaciones en los perfiles de disolución, probablemente como resultado de diferencias en la composición cuali-cuantitativa de los excipientes en las fórmulas y la tecnología farmacéutica empleada.¹²

Lavaut, M & Rodríguez, J. (2009); Indican que no solo se debe considerar aspectos físicos de calidad, sino también las formas analíticas de corroborar las propiedades del producto, siguiendo métodos adecuados, o adecuando nuevos métodos, pero que sean funcionales y equivalentes en cuanto a resultados con los oficiales.¹³

OMS (2010); Considera que el control de calidad de productos farmacéuticos es por lo general análisis repetitivos de muestras de ingredientes farmacéuticos activos o de un número limitado de productos farmacéuticos, por lo tanto, es asegurar que las materias primas, productos intermedios, materiales de envase y productos farmacéuticos terminados cumplan con las especificaciones establecidas para identidad, contenido, pureza y otras características.¹⁴

Duran, D. (2011); Indica la importancia de contar con procedimientos validados, y lo define como la acción en la que se prueba que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control, lograría los resultados para los cuales se destina. La obtención y documentación de datos demostrativos de la confiabilidad de un método debe producir el resultado esperado dentro de los límites definidos.¹⁵

Esteban, Pérez López. (2014); en su artículo “Prueba De Disolución “In Vitro” De Tabletas De Acetaminofén, Cuantificando En HPLC Con Detector Electroquímico”; realizó la prueba de disolución “in vitro” de medicamentos a tabletas de acetaminofén de 500 mg, aplicando los parámetros de disolución del método oficial especificado en la USP 26 (2003), con la variante de que la cuantificación se realizó en un cromatógrafo de líquidos de alta resolución acoplado a un detector electroquímico amperométrico. El objetivo fue determinar la cantidad de principio activo que se disuelve al aplicar el método

de disolución “in vitro”, con el propósito de informar acerca de la importancia que esta prueba tiene, para brindar seguridad al consumidor de que los medicamentos que se está tomando han sido evaluados bajo las más estrictas normas de control de calidad, y que los mismos cumplen con las especificaciones preestablecidas en los documentos oficiales. Además de evaluar la idoneidad de la técnica analítica empleada, de lo cual se obtuvieron resultados muy satisfactorios al lograr el cumplimiento de lo especificado.¹⁶

Sulluchuco L. (2015); En su estudio se determinó la calidad de las tabletas de paracetamol de 500 mg distribuidas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins del distrito de Jesús María, Lima. Se analizaron 20 tabletas de paracetamol, el tipo de muestreo realizado fue al azar. La metodología analítica propuesta fue espectrofotometría ultravioleta Visible (UV-VIS) según lo descrito en la monografía de “paracetamol tabletas” de la Farmacopea Británica (BP) 2014. Los resultados demuestran que las muestras analizadas presentan un valor promedio de 489.47mg correspondiente al 97.90% de paracetamol. Al término del estudio se llegó a la conclusión que la concentración del principio activo de paracetamol en las tabletas de 500 mg cumple con los límites establecidos en la Farmacopea Británica (BP) 2014.¹⁷

Esteban P. et al. (2018); En su artículo, “Estudio de uniformidad de contenido en tabletas de acetaminofén de 500 mg en nueve marcas de consumo en Costa Rica”, se detallan los resultados del estudio comparativo realizado a nueve marcas de comprimidos de acetaminofén de 500 mg que se comercializan en Costa Rica, durante los años 2015 y 2016. Todas las marcas analizadas arrojaron datos favorables con respecto a las especificaciones establecidas según USP 38 para la prueba de uniformidad de contenido, resultando en un AV no mayor a 15 para cada marca analizada en ambos años. Sin embargo, estadísticamente se demuestra que hay diferencia significativa para lo obtenido en el contenido de principio activo en 2015 con respecto al 2016, para seis de las marcas consideradas; y solo tres de las marcas presentaron resultados homogéneos entre ambos años. Además, el análisis Anova evidencia afectación en los resultados por los factores: marca, año y su interacción.¹⁸

1.2. BASES TEÓRICAS

1.2.1. PARACETAMOL

A. Consideraciones Generales

El Paracetamol $C_8H_9NO_2$ (*N-acetil-p-aminofenol*), es el metabolito activo de la fenacetina, analgésico derivado de la amilina (alquitrán de hulla), que fue introducido en terapéutica en 1857 y retirado del mercado hace años a causa de asociación con la neuropatía analgésica.¹⁹

El Paracetamol fue sintetizado por primera vez por Harmon Northrop de Morse en 1878, y la primera utilización clínica la realizó Von Mering en 1893; En 1950 fue comercializado por primera vez y unos años después se aprobó su venta sin receta en algunos países ¹⁹. Posee propiedades analgésicas y antipiréticas parecidas a las de la aspirina, pero no tiene actividad antiinflamatoria, ni ejerce ningún efecto antiplaquetario.²⁰

B. Síntesis del Paracetamol

Primer paso: El material de inicio para la fabricación comercial del paracetamol es el fenol, el cual es nitrado para dar una mezcla de orto y para nitro fenol (Fig. 1); el isómero orto es removido por destilación por arrastre de vapor, y el grupo *p-nitrofenol* es reducido en *p-aminofenol*, después este compuesto es acetilado para obtener paracetamol.²⁰

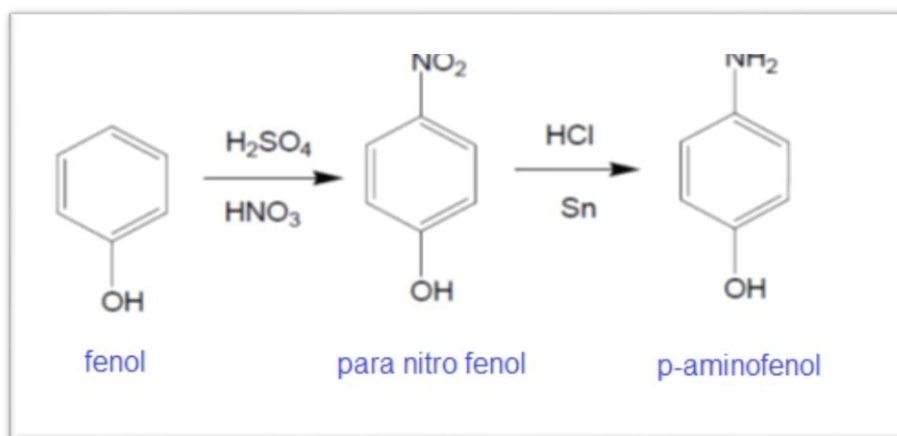


Figura 1. Síntesis del Acetaminofén a partir del Fenol.

Segundo paso: La reacción de *p*-aminofenol con anhídrido acético, produce la acetilación del primero obteniéndose como productos paracetamol y ácido acético (Fig.2).²⁰

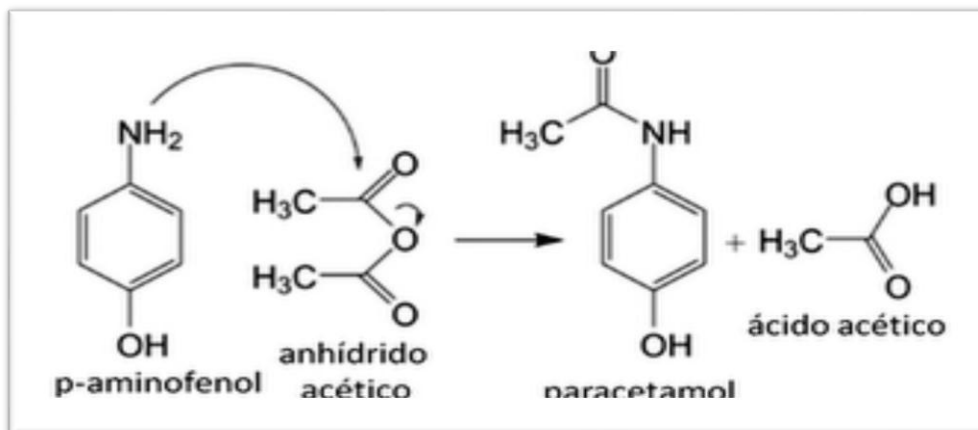
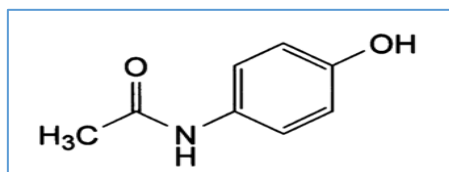


Figura 2. Síntesis del acetaminofén a partir del *p*-aminofenol.

C. Propiedades Fisicoquímicas

Fórmula Estructural y
Empírica del Paracetamol
(acetaminofén)

:



Fórmula Química	: C ₈ H ₉ NO ₂
Peso Molecular (PM)	: 151,16 g/mol.
Nombre (IUPAC)	: N-(4-hidroxifenil) etanamida; N-(4-hidroxifenil) acetamida.
Sistémico	
Nombre Químico	: N-acetil-para-aminofenol y para-acetil-aminofenol.
Familia química	: Amidas aromáticas y fenoles sustituidos.
Sinónimos	: Paracetamol, N-(4-Hidroxifenil) Acetamida, p-acetamidofenol, p-Acetaminofenol, tynelol.
Contenido	: Acetaminofén contiene no menos de 98% y no más de 101% de acetaminofén. (Paracetamol C ₈ H ₉ NO ₂), calculado sobre la sustancia anhidra
Estado físico, color y olor	: Polvo cristalino de color blanco, no higroscópico e inodoro.

Solubilidad	: Ligeramente soluble en agua (1,4 g/100 ml a 20 °C), considerablemente más soluble en agua caliente, siendo soluble en metanol, etanol y dimetilformamida; muy poco soluble en cloruro de metileno.
Estabilidad	: Debe permanecer a temperaturas menores a 40°C, preferentemente de 15° a 30°C ²⁰
Punto de fusión	: 168 a 172 °C.
Constante de disociación o ionización	: pKa= 9,5 a 25 °C. Ka = 3,16*10 ⁻¹⁰
Número del Chemical Abstracts Service	: 103-90-2
Clasificación ATC ²⁰	: N02BE01.

D. Mecanismo de Acción del Paracetamol

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol existe evidencia de una serie de mecanismos centrales. Por teoría se dice que es un analgésico y antipirético que inhibe la síntesis de prostaglandinas en el SNC y bloquea la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Actúa sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura.²¹, tiene un mecanismo de acción central, seguramente por inhibición de la ciclooxigenasa 3 (COX-3), por lo que a diferencia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), no provoca efectos gastrotóxicos, no altera la función renal y no posee actividad antiagregante plaquetaria.²²

La ciclooxigenasa (COX), transforma el ácido araquidónico en endoperoxidos cíclicos prostaglandina G2 (PGG₂) y prostaglandina H2 (PGH₂), que a su vez se metabolizan en las diferentes prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX), que son mediadores muy importantes en la producción de la inflamación y dolor. La reducción de la producción de PG y TX, explica sus efectos analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos.²²

La COX-2, se expresa en forma reactiva en los procesos inflamatorios, dando lugar a las manifestaciones del dolor y de la fiebre, por lo que su inhibición confiere actividad antiinflamatoria y analgésica, sin embargo, también participa de la regulación fisiológica de algunos tejidos, por lo que los inhibidores selectivos de la COX-2 no están desprovistos de efectos adversos, sobre todo trombo embólico, cardiovasculares y renales.²²

La COX-3, parece ser la isoforma constitutiva del sistema nervioso central, y la diana específica del paracetamol, aunque no es una isoforma codificada en un gen distinto como la COX-2, sino una variante de la transcripción de la COX-1. El paracetamol es un inhibidor débil, aunque parece selectivo de la COX-3, mientras que los inhibidores selectivos de la COX-2 no son activos frente a la COX-3.²³

El mecanismo de acción antipirético del paracetamol se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandina E2 (PGE₂), dependiente de la actividad de la COX, en el centro hipotalámico regulador de la temperatura, a este nivel la reacción pirogénica se debe a la estimulación de la síntesis del pirógeno endógena prostaglandina E2 (PGE₂), por parte de la interleucina (IL-2), lo que produce una regulación al alza de la temperatura corporal basal. El paracetamol y el AINE tienen actividad antipirética cuando la temperatura corporal está previamente aumentada, pero en condiciones normales no produce hipotermia. Su efecto causa una reducción del valor termostático corporal, lo que activa los fenómenos de disipación del calor mediante la vasodilatación cutánea y aumento de la sudoración.²⁴

Se considera que el efecto antitérmico del paracetamol parece depender de la inhibición preferente de la COX-2 central o de la variante COX-3, en función de su buena penetración al Sistema Nervioso Central (SNC) y su dependencia de un entorno, como el neuronal, bajo endoperoxidos.²⁴

La actividad antipirética del acetaminofén reside en la estructura del aminobenceno. La introducción de otros radicales en el grupo hidroxilo del acetaminofén y en el grupo amino libre de la anilina reduce su toxicidad sin

pérdida de la actividad antipirética. Los mejores resultados se obtienen con los éteres alquifenólicos (etilo en la fenacetina), y con las amidas (acetilo en la fenacetina y el acetaminofén).²⁴

E. Características Farmacocinéticas del Paracetamol

Absorción:

Se absorbe de forma rápida y casi completa en el intestino delgado con una biodisponibilidad dosis-dependiente entre el 75- 90%. La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad de vaciamiento gástrico: se retrasa con los alimentos (especialmente aquellos ricos en carbohidratos) y fármacos que demoren el vaciamiento (opioides y anticolinérgicos), y se facilita con aquellos que lo aceleren (metoclopramida). La cantidad máxima se alcanza en 30-90min. Se absorbe bien por vía rectal, aunque más lentamente que en el tubo digestivo alto.^{25,26}

Distribución:

Se distribuye de forma casi uniforme por los tejidos y líquidos orgánicos, con un volumen de distribución de 0,9kg/L. En la leche puede alcanzar concentraciones de 10 - 15µg/ml, 2 horas después de la ingestión materna de una simple dosis de 650mg. A concentraciones terapéuticas (5-20µg/ml) no se fija a proteínas plasmáticas, aunque a concentraciones tóxicas (p. ej., 300µg/ml), la fijación varía entre el 20 y el 50%.^{25,26}

Metabolización:

Es metabolizado hasta el 95% en el hígado. Los principales metabolitos son conjugados con ácido glucurónico (60%) o sulfato (35%). Una pequeña fracción (4-5%) se convierte en la fracción microsómica, utilizando el sistema de oxidasas mixtas y citocromo P-450, en un metabolito extremadamente reactivo, la N-acetilbenzoquinoneimida que en condiciones normales es inactivado por reacción con los grupos sulfhidrilo del glutatión hepático reducido y, posteriormente, eliminado por la orina como conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Con dosis de paracetamol muy elevadas, las vías metabólicas primarias se saturan y la velocidad de formación de este metabolito excede a la de síntesis de glutatión hepático, reaccionando

covalentemente con aminoácidos de enzimas y proteínas hepáticas a las que inactiva, y provoca una necrosis hepática aguda.^{25,26}

Eliminación:

Su excreción se opera por vía renal en forma de metabolitos conjugados, y en pequeñas cantidades de compuestos hidrolizados y desacetilados; también se elimina por la leche materna. Su vida media es de 1 a 4 horas.²⁶

F. Aplicaciones Terapéuticas del Paracetamol

Alivio del dolor de baja a moderada intensidad, como cefalea, dismenorrea, neuralgia y mialgia. Disminuye la fiebre de etiología diversa. El paracetamol, como analgésico y/o antipirético, es un buen sustituto del Ácido Acetil Salicílico (AAS), especialmente cuando éste esté contraindicado o su uso sea desaconsejable: pacientes que reciben terapéutica anticoagulante o uricosúrica, si existe úlcera péptica, gastritis, hernia de hiato, intolerancia o hipersensibilidad al (AAS), y en pacientes con hemofilia u otros problemas de la coagulación. No debe usarse en lugar del AAS u otros (AINE) en el tratamiento de la artritis reumatoide. Sin embargo, puede usarse para tratar el dolor en una osteoartritis moderada.²⁶

G. Posología

Adultos y Niños: > 12 años: 325-650 mg por vía oral o rectal cada 4-6 horas. Alternativamente, 1.000 mg, 2-4 veces al día. No deben sobrepasarse dosis de más de 1 g de golpe o más de 4 g al día.

Niños de < 12 años: 10-15 mg/kg por vía oral o rectal cada 4-6 horas. No administrar más de cinco dosis en 24 horas.

Neonatos: 10-15 mg/kg por kilo por vía oral cada 6-8 horas.²⁶

H. Reacciones Adversas del Paracetamol

Se ha asociado a paracetamol con el riesgo a reacciones raras pero graves en la piel. Estas reacciones en la piel, conocidas como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrosis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), pueden ocasionar la muerte.²⁶

Otras reacciones que presentan: Dificultad o dolor al orinar, disminución del volumen urinario, erupción cutánea, neutropenia, pancitopenia o leucopenia, cansancio exagerado, ictericia. Las reacciones adversas más graves se deben a sobredosis aguda y consiste en necrosis en el hígado, necrosis túbulo renal y coma hipoglucémico. Los síntomas iniciales de hepatotoxicidad son náuseas, vómitos y dolor abdominal.²⁶

Ante la ingestión de dosis altas debe de procederse a la inducción del vomito o el lavado gástrico, seguido de la administración oral de carbón activado, dentro de las primeras 2 a 4 horas de la ingestión. La administración oral del antídoto acetil cisteína ofrece ventajas si se administra antes de que transcurran las primeras diez horas de ingestión del fármaco. En caso de haber administrado carbón activado, es necesario que se elimine cuando se va a administrar acetil cisteína, ya que interfiere con la adsorción de este antídoto.²⁶

En adultos y niños, una dosis única de paracetamol proporciona una analgesia efectiva para aproximadamente la mitad de los pacientes con dolor posoperatorio agudo, durante un periodo de aproximadamente de 4 horas, y se asocia con pocos eventos adversos, principalmente leves.²⁷

1.2.2. ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

El ensayo de disolución (o Test de disolución); es una técnica analítica de empleo común en el análisis de medicamentos. Se emplea generalmente en formulaciones orales con el objetivo de evaluar «in vitro» la disolución de los principios activos contenidos en la forma farmacéutica. Este ensayo es una parte fundamental de los análisis empleados para evaluar las formas farmacéuticas durante su desarrollo, estabilidad y control de la calidad.²⁸

Durante una prueba de disolución, se estudia la cantidad acumulativa de fármaco que pasa a la solución en función de tiempo. Por lo tanto, la prueba describe la tasa general de todos los procesos involucrados en la liberación del medicamento en una forma biodisponible.²⁸

Para realizar la prueba de disolución “in vitro” de medicamentos se utiliza un equipo que consta de seis u ocho cubetas de 1000 mililitros de capacidad, sumergidas sobre un baño de agua que previamente se calienta a 37 °C, donde se introducen las tabletas (o cápsulas) para su disolución, éste además cuenta con seis (u ocho) canastas y seis (u ocho) paletas (aparatos 1 y 2 según la USP) que se cambian dependiendo el que se deba utilizar para proporcionar la agitación.²⁸

El equipo consta de las siguientes partes básicas:

- Calentador y controlador de temperatura: proporciona la temperatura requerida (37 °C) para el baño de agua y la mantiene estable durante la prueba.
- Baño de agua: cumple la función de mantener la temperatura del medio de disolución colocado en los vasos de disolución.
- Vasos de disolución (6 u 8): para contener el volumen (máximo 1000 mL) de medio de disolución requerido para la prueba.
- Aparatos 1 (canastas) y 2 (paletas): proporcionan la agitación a la hora de la prueba, se utiliza el indicado en la farmacopea (aparato 1 o 2).
- Panel de control: se introducen los parámetros requeridos para la prueba, como: velocidad de agitación, tiempo de disolución, temperatura del baño, etc.²⁹

El sistema de disolución debe permitir el fácil acceso a los vasos de disolución, los vasos cilíndricos de fondo semiesféricos cumplen con las dimensiones y capacidades según la USP. Los ejes y canastillas de acero inoxidable de tipo 316, que cumple con las especificaciones USP, ejes con paletas de acero inoxidable.²⁹

La velocidad de rotación del eje de 50rpm, la velocidad de exactitud de rotación del eje +/- 1%, con mecanismo de rotación por motor y con sensor de temperatura en cada vaso.²⁹

El vaso sumergido en un baño de agua transparente con bomba circulante de agua, termostatzado automático a una temperatura de $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, y garantizar que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante.²⁹

El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico con las siguientes dimensiones y capacidades: para 1L de capacidad nominal, la altura es de 160mm a 210mm y el diámetro interno es de 98mm a 106mm. Se coloca el eje propulsor de tal forma que el eje central guarde una distancia máxima de 2mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas que pudieran afectar los resultados. La velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada con una aproximación de $\pm 4\%$.²⁹

Emplear un medio de disolución adecuado. Si el medio de disolución es una solución amortiguada ajustar el pH al valor indicado con una aproximación de 0.05 unidades respecto del pH indicado. Los gases disueltos pueden causar la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la prueba. Si los gases disueltos interfieren con los resultados de la disolución, eliminarlos antes de iniciar las pruebas. Tiempo: Cuando se especifica un solo tiempo, la prueba se puede concluir en un periodo más corto, siempre y cuando se cumpla el requisito de cantidad mínima disuelta.²⁹

A. Farmacopea USP- 41

Según la USP-41. Para ACETAMINOFEN, Tabletas.

Las tabletas de acetaminofén contienen no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de acetaminofén ($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$).²⁹

Para la prueba de disolución se siguió el método 711<DISOLUCION>de la norma USP 41, para ello se utilizó balanza analítica, un disolutor y un espectrofotómetro UV-VIS.²⁹

La USP define como “Q” al porcentaje de fármaco disuelto a un tiempo “t” determinado para medicamentos de liberación convencional y en más de un tiempo para medicamentos de liberación controlada.²⁹

1.2.3. CROMATOGRAFIA

El inicio de la cromatografía puede atribuirse al botánico ruso Mikhail Semyonovich Tswett en 1906, quien logra la separación de una mezcla de pigmentos de las plantas, como clorofilas y xantofilas; usando éter de petróleo y una columna de vidrio rellena de carbonato de calcio. Tswett logro separar diversos compuestos coloreados en bandas o zonas bien definidas en la columna, demostrando que la clorofila es uno de los muchos pigmentos que se encuentran en las hojas de las plantas. En la actualidad la cromatografía se emplea principalmente para separar compuestos incoloros pero el nombre permanece para describir cualquier técnica que se base en el mismo principio.³⁰

La cromatografía, proviene de la conjugación de dos vocablos griegos **kromos** (color) y **graphos** (escribir), literalmente significa escribir con colores. Es difícil definir con rigor el término “CROMATOGRFÍA” porque el concepto se aplica a una gran variedad de sistemas y técnicas. Sin embargo, todos estos métodos tienen en común el empleo de una fase estacionaria y una fase móvil. Los componentes de una mezcla se pasan a través de una fase estacionaria mediante el flujo de una fase móvil y las separaciones están basadas en las diferencias en la velocidad de migración entre los componentes de la fase móvil.³⁰

La cromatografía tiene como objetivo principal separar cada uno de los componentes de una mezcla, con lo que se logra:

- a. Evitar la influencia de interferentes.
- b. Pre-concentrar el analito de interés.
- c. Separar varios compuestos entre sí, facilitando su identificación y determinación cuantitativa.³⁰

La cromatografía es un método muy empleado para la separación, identificación y determinación cuantitativa de los compuestos químicos de muestras complejas, en él se diferencian 2 fases.³⁰

Fase móvil. - La fase móvil; es el medio portador de la muestra o en el que se encuentra disuelto el analito de interés, esta pasa a través de la fase estacionaria. La fase móvil puede ser un líquido (cromatografía líquida), un gas (cromatografía de gases) o un fluido supercrítico (cromatografía de fluidos supercrítico).³⁰

Fase Estacionaria. - La fase estacionaria; es el medio poroso en el que se realiza la separación de la muestra, este puede ser un sólido o un líquido dispuesto sobre un sólido como soporte. La fase móvil pasa a través de la fase estacionaria introduciendo el analito en esta.³⁰

A. Columna Cromatográfica

La columna cromatográfica, es el lugar donde ocurre la separación. El éxito o fracaso de una separación cromatográfica dependerá del relleno y de los materiales de esta. Las columnas pueden ser de cobre, aluminio, acero inoxidable, vidrio o teflón. El relleno de las columnas puede ser un sólido o un líquido recubierto por un sólido. Las columnas se clasifican según el propósito del proceso cromatográfico en:

- Empacadas
- Analíticas
- Preparativas
- Capilares.³¹

La separación de los componentes de una mezcla depende de la capacidad de retención que tenga la fase estacionaria sobre estos, o de otra forma de la afinidad de los componentes de la mezcla por la fase estacionaria. Si son frecuentemente retenidos por la fase estacionaria, se moverán más lentamente con el fluido de la fase móvil en la columna, lo contrario ocurre si son poco retenidos (poseen poca afinidad). Como consecuencia de las diferencias de movilidades se obtienen bandas o zonas que pueden ser detectadas y registradas en los llamados cromatogramas.³¹

B. Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR o HPLC)

La CLAR o en sus siglas en inglés HPLC; Es una técnica versátil y utilizada en todos los tipos de cromatografía por elución. Se utilizan para separar y determinar las especies presentes en muestras de materiales orgánicos, inorgánicos y biológicos. La fase móvil es un disolvente líquido que contiene la muestra como una mezcla de solutos y la fase estacionaria es sólida; esta técnica es independiente de la volatilidad y estabilidad de los compuestos a ser separados.³²

Esta técnica analítica se caracteriza por su sensibilidad, su fácil adaptación a las determinaciones cuantitativas exactas, su idoneidad para la separación de especies no volátiles o termolábiles y sobre todo su gran aplicabilidad a sustancias que son de primordial interés en la industria farmacéutica dichas sustancias pueden ser muestras biológicas como las proteínas, oligosacáridos, triglicéridos; así como también fármacos difíciles de analizar tanto cuantitativa como cualitativamente.^{32,33}

La técnica se completa con una serie de detectores cuya aplicabilidad se utiliza en distintas familias de compuestos (detector diferencial de índice de refracción y detector de fluorescencia), además se incorporan detectores de carácter universal, como son la espectroscopia ultravioleta-visible o espectrofotometría (UV-VIS) de fila de fotodiodos y el detector de espectrometría de masas.^{32,33} El proceso de separación en esta técnica depende de las interacciones que se establecen entre el analito y la fase estacionaria y móvil respectivamente; estableciéndose diversos equilibrios químicos tales como analito-fase estacionaria, analito-fase móvil y fase móvil-fase estacionaria.^{32,33}

La CLAR O HPLC, tiene muchos campos de aplicación entre los que se puede mencionar:

- Análisis de medicamentos.
- Análisis de polímeros sintéticos.
- Control de pureza y calidad de diversos productos.

- Análisis de sustancias contenidas en matrices biológicas.
- Análisis de residuos de plaguicidas y herbicidas.
- Análisis de sustancias tóxicas para el medio ambiente.
- Separación de biopolímeros.
- Aislamiento y purificación de sustancias sensibles.
- Análisis de sustancias termolábiles.^{32,33}

La cromatografía Líquida de Alta Resolución o HPLC, presenta además una serie de ventajas frente a otras técnicas entre ellas tenemos:

- Es posible usar un gran número de variables durante la manipulación de la separación de mezclas de solutos.
- Es posible analizar un gran espectro de sustancias incluyendo a los polares y no volátiles.
- Posee una mejor resolución y separación.
- Posee tiempos de análisis más cortos.
- Posee una sensibilidad del orden de los 10-10gr.
- Sus tiempos de retención son más reproducibles.³³

C. Cromatografía de Capa Fina (CCF)

La (CCF), es una técnica analítica rápida y sencilla que permite determinar el grado de pureza de un compuesto, comparar muestras y realizar el seguimiento de una reacción. La muestra por analizar se deposita cerca de un extremo de una lámina de plástico o aluminio que previamente ha sido recubierta de una fina capa de adsorbente (fase estacionaria). Entonces, la lámina se coloca en una cubeta cerrada que contiene uno o varios disolventes mezclados (eluyente o fase móvil). A medida que la mezcla de disolventes asciende por capilaridad a través del adsorbente, se produce un reparto diferencial de los productos presentes en la muestra entre el disolvente y el adsorbente.³⁴

Los tres factores más importantes que influyen en el desarrollo de la cromatografía en capa fina son la fase estacionaria, la fase móvil y la preparación de la muestra. La capa sólida sobre la capa cromatográfica se

denomina generalmente el adsorbente. La naturaleza y propiedades del adsorbente son de importancia para la técnica.³⁴

En la fase Estacionaria: Los adsorbentes más ampliamente utilizados son el gel de sílice (SiO_2) y la alúmina (Al_2O_3), ambas de carácter polar. La alúmina anhidra es el más activo de los dos; es decir, es el que retiene con más fuerza a los compuestos; por ello se utiliza para separar compuestos relativamente apolares (hidrocarburos, haluros de alquilo, éteres, aldehídos y cetonas). El gel de sílice, por el contrario, se utiliza para separar sustancias más polares (alcoholes, aminas, ácidos carboxílicos). El proceso de adsorción se debe a interacciones intermoleculares de tipo dipolo-dipolo o enlaces de hidrógeno entre el soluto y el adsorbente.³⁴

En la Fase Móvil: El orden de elución de un compuesto se incrementa al aumentar la polaridad de la fase móvil o eluyente. Este puede ser un disolvente único o dos miscibles de distinta polaridad. En el siguiente recuadro se recoge por orden creciente de fuerza eluyente los disolventes más comúnmente empleados.³⁴

Hexano < tetraclorometano < cloroformo < diclorometano < acetato de etilo < acetona < 2-propanol < metanol < agua.
--

En general, estos disolventes se caracterizan por tener bajos puntos de ebullición y viscosidad, lo que les permite moverse con rapidez. Raramente se emplea un disolvente más polar que el metanol. Usualmente se emplea una mezcla de dos disolventes en proporción variable; la polaridad de la mezcla será el valor promediado en función de la cantidad de cada disolvente empleada. El eluyente idóneo para cada caso ha de encontrarse por "el método del ensayo y del error".

D. Revelado de Placas

El revelado de la placa desarrollada se realiza usualmente por exposición de la placa seca a los vapores de yodo o una fuente de luz ultravioleta (UV).³⁵

D.1. Revelado Ultravioleta

La mayor parte de las placas de cromatografía llevan un indicador fluorescente que permite la visualización de los compuestos activos a la luz ultravioleta (254nm).³⁵

El indicador absorbe la luz ultravioleta (UV) y emite luz visible. La presencia de un compuesto activo en el UV evita que el indicador absorba la luz en la zona en la que se encuentra el producto, y el resultado es la visualización de una mancha en la placa que indica la presencia de un compuesto. En el caso de compuestos que no absorben luz UV, la visualización (o revelado) del cromatograma requiere utilizar un agente revelador. Este tiene que reaccionar con los productos adsorbidos proporcionando compuestos coloreados.³⁵

D.2. Revelado con Yodo

Si se desea revelar con yodo se comienza por colocar unos cristales de éste en un frasco. Se cierra el frasco y se espera hasta que se haga visible el vapor purpura por encima de los cristales. Cuando se ha evaporado el disolvente de la placa de CCF, se coloca cuidadosamente en la cámara de yodo y se vuelve a tapar lo más pronto posible. Si la placa no estuviera limpia de disolvente, el vapor de yodo se absorbería sobre la misma por todas partes. En caso contrario solo se oscurecerán las manchas de las muestras. Cuando se observen manchas oscuras definidas sobre el fondo claro se saca la placa de la cámara y se marcan las manchas. El vapor de yodo es volátil y la placa palidecerá gradualmente hasta que las manchas desaparezcan. Marquense las manchas de muestra con un punzón, pluma o lápiz.³⁵

Es conveniente examinar primero la placa con radiación UV y someterla luego a los vapores de yodo.³⁵

1.2.4. DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE (R_f) O FACTOR DE RETARDO

La retención se puede explicar en base a la competencia que se establece entre el soluto a separar y la fase móvil por adsorberse a los centros activos polares de la fase estacionaria. Así, las moléculas de soluto se encuentran adsorbidas en la fase estacionaria y a medida que se produce la elución van siendo desplazadas por la fase móvil. La retención y la selectividad en la separación dependen de los valores respectivos de las constantes de los diferentes equilibrios químicos que tienen lugar, que están en función de:³⁶

- a. **La polaridad del compuesto**, determinada por el número y naturaleza de los grupos funcionales presentes. Los solutos más polares quedarán más retenidos puesto que se adsorben más firmemente a los centros activos de la fase estacionaria, mientras que los no polares se eludirán con mayor facilidad.
- b. **Naturaleza del disolvente**. Así, para un mismo compuesto, un aumento en la polaridad del disolvente facilita su desplazamiento en la placa.

La relación entre las distancias recorridas por el soluto y por el eluyente desde el origen de la placa se conoce como: **constante (R_f)** que equivale a “**relación con el frente**”. También se llama ocasionalmente **factor de retardo**³³; tiene un valor constante para cada compuesto en unas condiciones cromatográficas determinadas (adsorbente, disolvente, tamaño de la cubeta, temperatura, etc.). Debido a que es prácticamente imposible reproducir exactamente las condiciones experimentales, la comparación de una muestra con otra debe realizarse eluyendo ambas en la misma placa. Para calcular el R_f se aplica la siguiente expresión: ³⁶

$$R_f = \frac{\text{distancia recorrida por el compuesto (X)}}{\text{distancia recorrida por el eluyente (Y)}}$$

La distancia recorrida por el compuesto se mide desde el centro de la mancha. Si ésta es excesivamente grande se obtendrá un valor erróneo del R_f . Se recomienda elegir un eluyente en el que los componentes de la mezcla presenten un R_f medio en torno a 0.3-0.5 llegando a alcanzar el máximo valor de 1. Obsérvese que, si un compuesto se mueve con el frente de disolvente, su valor R_f es 1.0; Si el compuesto se ha desplazado hasta la mitad de la distancia recorrida por el frente su R_f es 0.5. Un valor de R_f no puede ser mayor que 1.0 o menor que 0.³⁶

Para compuestos poco polares, se debe utilizar un disolvente apolar como el hexano. En el caso de compuestos con polaridad media, se aconseja utilizar mezclas hexano/acetato de etilo en distintas proporciones. Los productos más polares, requieren disolventes más polares como mezclas de diclorometano/metanol en distintas proporciones.³⁶

1.2.5. INSPECCIÓN PRIMARIA DE LOS FÁRMACOS

A. La Inspección Visual

De acuerdo con el formulario de reporte como patrón se enfoca en encontrar las diferencias en el etiquetado, en el envase y en las formas farmacéuticas, las mismas que se registran, a fin de detectar cualquier característica que lo distinga. Los comprimidos de paracetamol se formulan de 100 a 500 mg, también hay formulaciones en combinaciones fijas con aspirina, cafeína u otros componentes activos.³⁷

1.2.6. ENSAYO DE DISGREGACIÓN

Los ensayos de disgregación de las formas orales del paracetamol en polvo de liberación rápida se realizan introduciendo la tableta o capsula en agua a 37°C y la disgregación debe dar en menos de 30 minutos. El producto debe pasar la prueba, de lo contrario la prueba es deficiente.³⁷

1.2.7. ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA VISIBLE (UV-Vis)

La espectroscopia ultravioleta-visible o espectrofotometría ultravioleta-visible (UV/Vis) es una espectroscopia de emisión de fotones y una espectrofotometría. Utiliza radiación electromagnética (luz) de las regiones visible, ultravioleta cercana (UV) e infrarroja cercana (NIR) del espectro electromagnético, es decir, una longitud de onda entre 380nm y 780nm, la radiación absorbida por las moléculas desde esta región del espectro provoca transiciones electrónicas que pueden ser cuantificadas.³⁸

La espectroscopia UV-Visible se utiliza para identificar algunos grupos funcionales de moléculas, y además, para determinar el contenido y fuerza de una sustancia. Se utiliza de manera general en la determinación cuantitativa de los componentes de soluciones de iones de metales de transición y compuestos orgánicos altamente conjugados.³⁸

Se utiliza extensivamente en laboratorios de química y bioquímica para determinar pequeñas cantidades de cierta sustancia, como las trazas de metales en aleaciones o la concentración de cierto medicamento que puede llegar a ciertas partes del cuerpo.³⁸

1.2.8. RESULTADOS Y MEDIDAS A TOMAR

Es importante evaluar si las especialidades farmacéuticas adquiridas tienen costos por debajo de lo normal, o no se acompañan de manera total o parcial de la documentación, o presenta desperfectos en los envases, o etiquetas deterioradas o en otro idioma, es decir características que lleven a la sospecha de no ser el principio activo acetaminofén, deben someterse a un análisis de cromatografía en capa fina.

1.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

Absorbancia, La absorbancia, en definitiva, cuantifica el fenómeno que ocurre con la radiación lumínica y las sustancias. Al incidir la luz sobre la muestra, una parte de la radiación es absorbida por la sustancia.

Formula Estructural de un compuesto químico es una representación gráfica de la estructura molecular, que muestra cómo se ordenan o distribuyen espacialmente los átomos. Se muestran los enlaces químicos dentro de la molécula, ya sea explícitamente o implícitamente.

Formula Química es la representación de los elementos que forman un compuesto y la proporción en que se encuentran, o del número de átomos que forman una molécula.

Peso Molecular o Masa Molecular, cuyo símbolo es m_f es una magnitud que indica cuantas veces la masa de una molécula de una sustancia es mayor que la unidad de masa atómica. Su valor numérico coincide con el de la masa molar pero habitualmente expresado en unidades de masa atómica, en lugar de gramos/mol.

Reacción Química, también llamada cambio químico o fenómeno químico, es todo proceso termodinámico en el cual dos o más sustancias, se transforman cambiando su estructura molecular y sus enlaces, en otras sustancias llamadas productos.

Soluto es la sustancia que se disuelve en una solución, por lo general el soluto es un sólido (gaseosa o líquido) en la solución, el soluto suele encontrarse en menor proporción que el solvente,

Solvente o disolvente es una sustancia química en la se diluye un soluto (sólido, líquido o gas químicamente diferente), resultando en una disolución; normalmente es el componente de una disolución presente en mayor cantidad.

CAPITULO II. HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

En las Boticas de la Ciudad de Iquitos se expenden tabletas de Paracetamol de 500mg que cumplen los estándares de calidad.

2.2. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN

Para el estudio se consideró como variables al Paracetamol 500mg e Identificación Primaria y Verificación de la calidad de tabletas de Paracetamol 500mg; los indicadores fueron tabletas de medicamento genérico 500mg, tabletas de medicamento de marca 500mg, así como la constante Rf del medicamento control y genérico y el porcentaje de disolución de medicamento control, genérico y marca.

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN
Paracetamol 500mg.	Paracetamol o acetaminofén: es un fármaco clasificado como analgésico y antipirético no esteroidal, eficaz para el tratamiento contra el dolor y la fiebre.	Parámetros Físicos y químicos medibles que permitirán verificar que el medicamento paracetamol 500mg cumple con el estándar de calidad.	Tabletas genéricas de paracetamol 500mg. Tabletas de marca de paracetamol 500mg.	Cuantitativo.
VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN
Calidad de Paracetamol 500mg.	Atributos que hacen referencia a la presentación, composición y pureza de la forma farmacéutica.	-Indicador del desempeño in vitro del medicamento. - Consistencia física del medicamento. -Evaluar estabilidad del medicamento.	Constante de Disolución. R _f (Factor de Retardo).	Cuantitativo. Cuantitativo.

CAPITULO III. METODOLOGÍA

3.1. TIPO Y DISEÑO

El tipo y diseño de estudio para alcanzar nuestro objetivo fue un muestreo aleatorio simple en diferentes tiempos con el fin de que los resultados puedan ser comparables y reproducibles, los metodos de ensayo utilizados en cada una de las determinaciones, fueron las internacionales o nacionales normalizados, reconocidos y acreditados. La investigacion fue analitico-experimental, prospectivo y longitudinal.

Lugar de ejecución

El estudio se efectuó en los ambientes del Instituto de Medicina Tradicional de EsSalud (IMET), donde se desarrolló los Análisis de las Reacciones Químicas y la Cromatografía de Capa Fina; e Instituto Nacional de Salud (INS), ubicada en Cápac Yupanqui N° 1400, Jesús María, Lima., donde se desarrolló el Ensayo de Disolución.

3.2. DISEÑO MUESTRAL

Poblacion y Muestra

La población estuvo representada por tabletas de paracetamol 500 mg. La muestra fue conformada por tabletas de paracetamol genéricas y comercial expendidos en siete boticas de la ciudad de Iquitos con variación de laboratorio escogidas al azar: (San Gabriel – Química Suiza); (Mi Farma – Albis S.A.); (Maridiose – Naturgen); (InkaFarma – Induquímica S.A); (Meléndez – Genfar); (La Chinita – JPS Distribuciones); (Boticas del Ahorro –GlaxoSmithKline).

Y la muestra estándar de referencia que fue obtenida de DIREMID – (GPHF Global Pharm Health Fund).

3.3. PROCEDIMIENTOS y RECOLECCIÓN DE DATOS

A. Registro de Datos

Clave	Botica de Procedencia	Laboratorio Farmacéutico	Genérico	Comercial	Lote	F.V.	R.S.
1	San Gabriel	Química Suiza	Paracetamol 500 mg		10106707	2020-01	NG-2895
2	Mi Farma	Albis S.A.	Paracetamol 500 mg	Pharamol 500 mg	1010656	2019-01	EN-00011
3	Maridiose	Naturgen	Paracetamol 500 mg		1040597	2020-04	EN-04988
4	InkaFarma	Induquímica S.A.	Paracetamol 500 mg	Gesidol 500 mg	1031247	2020-03	EN-01556
5	Meléndez	Genfar	Paracetamol 500 mg		7GC1176C	2020-02	EE-02752
6	Belén	JPS Distribuciones	Paracetamol 500 mg		160959	2019-08	EE-01395
7	Boticas del Ahorro	GlaxoSmithKline	Paracetamol 500 mg	Panadol 500 mg	PA03RC4	2021-02	E-14831
8	DIREMID	GPHF Global Pharm Helth Fund.	Paracetamol 500 mg		34146	2018-10	G5030029

B. Identificación por Reacciones Químicas

B.1 Caracterización del Grupo Fenólico

- Se preparó 1 g de paracetamol en 100 ml de agua destilada
- Una alícuota de 1 ml de la solución anterior se añadió a un tubo de ensayo.

C. Cromatografía de Capa Fina (CCF)

C.1. Preparación de la Solución Madre del Estándar

- Se procedió a reducir a polvo 1 tableta usada como referencia, posteriormente se vertió en un frasco de vidrio. Luego se añadió 25 ml de metanol. Se agitó durante 3 minutos hasta disolución.

- Se dejó en reposo la solución durante 5 minutos.
- Se trabajó con el líquido sobrenadante.

C.2. Preparación de la Solución Estándar de Trabajo al 100%

- Se añadió 1ml de la solución madre estándar a un vial de 25ml.
- Luego se agregó 15ml de metanol, se tapó y procedió a agitar.
- Esta solución estándar representa un fármaco de buena calidad con un contenido de 100% de paracetamol.

C.3. Preparación de la Solución Estándar de Trabajo al 80%

- Se agregó 1ml de la solución madre estándar a un vial de 25ml.
- Añadir 19ml de metanol, tapar y agitar.
- Esta solución estándar representa un producto farmacológico de baja calidad y bajo contenido de paracetamol. Este nivel de contenido de fármaco representa el límite de concentración inferior aceptable de un determinado producto.

C.4. Preparación de la Solución Madre de la Muestra de Paracetamol que dice contener 500mg de Paracetamol por Unidad

- Se utilizó 1 tableta y se extrajo el polvo obtenido con 25ml de metanol.
- Se tapó el frasco y se agito por unos 3 minutos hasta disolución.
- Luego se dejó reposar la solución durante 5 minutos.

C.5. Preparación de la Solución de Trabajo de la Muestra

- Se añadió 1ml de la solución madre de la muestra a un vial de 25ml.
- Añadir 15ml de metanol. Posteriormente se tapó y agito el vial.
- La concentración de paracetamol en esta solución de trabajo deberá ser de 1.25mg por ml.

C.6. Aplicación de los Puntos

- Se Trazará una línea de origen paralela a una distancia de 1.5cm del extremo inferior de la placa cromatográfica con recubrimiento de gel de sílice.

- Se Aplicará con pipetas micro capilares de 2 μ L las soluciones de ensayo y el estándar.
- Se Comprobará la uniformidad de los puntos usando revelado con yodo. Todos los puntos deben tener forma circular y ser aplicados equidistantes sobre la línea de origen.

C.7. Revelado de la Placa Cromatográfica

- Pipetear 10ml de acetona y 10ml de tolueno al frasco usado como cámara de revelado.
- Añadir 10 gotas de ácido acético puro, cerrar el frasco y agitar.
- Cubrir las paredes del frasco con papel de filtro.
- Se Colocará cuidadosamente la placa cromatográfica cargada en el frasco. Cerrar el frasco.
- Se revelará la placa hasta que el frente del solvente haya impregnado unas tres cuartas partes de la longitud de la placa.
- Se Retirá la placa del frasco, marcar la línea del frente del solvente. Usar la plancha caliente de ser necesario para permitir la evaporación del excedente del solvente.

C.8. Detección de los Agentes Activos

- Secar el resto de la fase móvil y observar la placa cromatográfica tras el manchado con yodo.

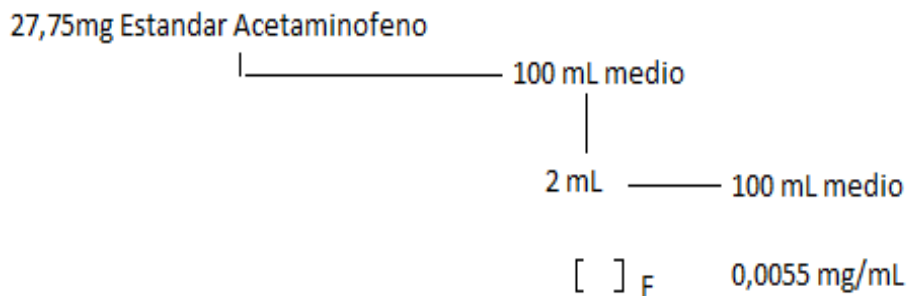
D. Ensayo de Disolución de Acetaminofén tabletas en Paracetamol 500mg tableta. Según USP 41 <711> por Espectroscopia UV-VIS.

Medio : Solución amortiguadora de fosfato de pH 5.8

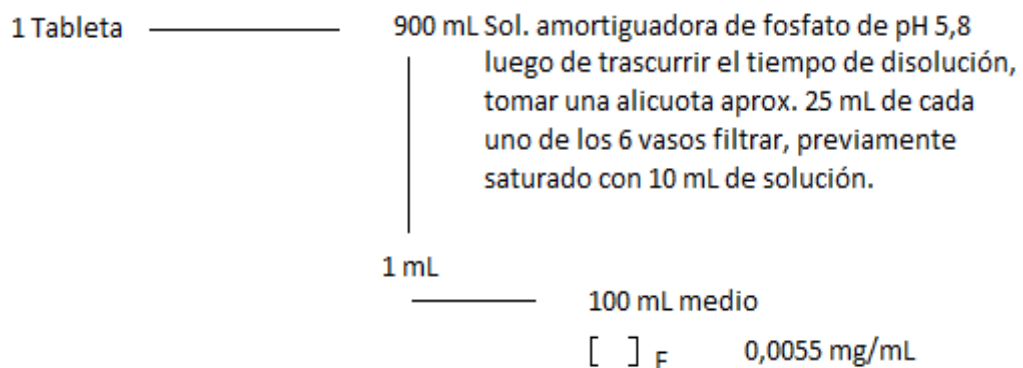
47,64 g fosfato monobásico		—	7 litros de H ₂ O
1,008 g NaOH			
			pH= 5,8

Aparato 2 : 50rpm.
Tiempo : 30 min.
Temperatura : 37°C ± 0,5°C

Solución Estándar: Una concentración conocida de Acetaminofén USP en medio.



Solución Muestra: Una porción filtrada de la solución en análisis, adecuadamente diluida con *Medio* para obtener una concentración similar a la de a *Solución estándar*.



Condiciones Instrumentales

Modo: UV

Longitud de Onda Analítica: Máxima absorbancia a aproximadamente 243 nm.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de acetaminofén (C₈H₉NO₂), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de acetaminofén ($C_8H_9NO_2$).²⁹

3.4. PLAN DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

Todos los resultados obtenidos del proyecto de investigación y análisis estadísticos se llevará a cabo utilizando el programa SPSS Statistical Analysis® (Ver.18.0).

CAPITULO IV. RESULTADOS

Tabla 1. Boticas de expendio del medicamento paracetamol 500 mg

Clave	Botica de Procedencia	Laboratorio Farmacéutico	Genérico	Comercial	Lote	F.V.	R.S.
1	San Gabriel	Química Suiza	Paracetamol 500 mg		10106707	2020- 01	NG-2895
2	Mi Farma	Albis S.A.	Paracetamol 500 mg	Pharamol 500 mg	1010656	2019- 01	EN-00011
3	Maridiose	Naturgen	Paracetamol 500 mg		1040597	2020- 04	EN-04988
4	InkaFarma	Induquímica S.A.	Paracetamol 500 mg	Gesidol 500 mg	1031247	2020- 03	EN-01556
5	Meléndez	Genfar	Paracetamol 500 mg		7GC1176C	2020- 02	EE-02752
6	Belén	JPS Distribuciones	Paracetamol 500 mg		160959	2019- 08	EE-01395
7	Boticas del Ahorro	GlaxoSmithKline	Paracetamol 500 mg	Panadol 500 mg	PA03RC4	2021- 02	E-14831
8	DIREMID	GPHF Global Pharm Helth Fund.	Paracetamol 500 mg		34146	2018- 10	G5030029

De acuerdo a la tabla 1, se observa el orden de las muestras a utilizar según: clave, que identifica a cada botica de procedencia; Laboratorio farmacéutico, que se utilizaran para esta investigación; Genéricos que se reconoce al principio activo y Comercial los cuales solo fueron 3; el Lote, la Fecha de Vencimiento y el respectivo Registro Sanitario.

**Se vende al público en forma legal, el blíster de las tabletas se encuentra correctamente escritos con letras visibles.

Tabla 2. Forma farmacéutica y país de procedencia del medicamento paracetamol 500 mg expendido en boticas de Iquitos

Clave	Producto	Forma Farmacéutica	Formula Declarada	Procedencia	Cumplimiento BPM
1	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	Perú	Si
2	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	Perú	Si
3	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	Perú	Si
4	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	Perú	Si
5	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	Perú	Si
6	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	-	Si
7	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	Perú	Si
8	Paracetamol	Comprimidos	500 mg	EE. UU	Si

De acuerdo con la tabla 2, Se observa en columnas según clave que identifica a cada laboratorio; el producto al principio activo en estudio; la forma farmacéutica que son comprimidos; la formula declarada que es 500mg; el país o lugar de procedencia del medicamento.

Se observa que los productos analizados, todos se encuentra claramente escritos.

En la clave numero 6 el blíster no muestra país de procedencia

Tabla 3. Rotulación del medicamento paracetamol 500 mg expendido en boticas de Iquitos

De acuerdo a la tabla 3, Se puede observar las presentaciones genéricas y comerciales; el laboratorio del fabricante: el número de lote; la fecha de expiración o vencimiento; la cantidad en mg del paracetamol; la forma farmacéutica, el tipo de envase y cierre. Todas las descripciones coinciden con lo establecido en el envase

Verificación	Clave 1	Clave 2	Clave 3	Clave 4	Clave 5	Clave 6	Clave 7	Clave 8
Nombre Genérico y Comercial	Paracetamol	Paracetamol Pharamol	Paracetamol	Paracetamol Gesidol	Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol Panadol	Paracetamol
Laboratorio Fabricante	Química Suiza	Albis S.A.	Naturgen	Induquímica	Genfar	JPS Distribuciones	GlaxoSmithKline	GPHF Global Pharm Helth Fund.
Número de Lote	10106707	1010656	1040597	1031247	7GC1176C	160959	PA03RC4	34146
Fecha de Expiración	2020-01	2019-01	2020-04	2020-03	2020-02	2019-08	2021-02	2018-10
Cantidad Rotulada del Producto	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
Forma Farmacéutica	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos
Condiciones de Almacenamiento	No indica	No indica	No indica	No indica	No indica	No Indica	No Indica	No Indica
Tipo de Envase	Blíster Al-PVC cada blíster contiene 10 tab	Blíster Al-PVC cada blíster contiene 10 tab	Blíster Al-PVC cada blíster contiene 10 tab	Blíster Al-PVC cada blíster contiene 10 tab	Blíster Al-PVC. Cada Blíster contiene 10 tab.	Blíster Al-PVC. Cada Blíster contiene 10 tab.	Blíster Al-PVC. Cada Blíster contiene 10 tab.	Frasco contiene 2 blíster de 4 y 1 blíster de 2.
Tipo de Cierre	Hermético	Hermético	Hermético	Hermético	Hermético	Hermético	Hermético	Hermético

Tabla 4 Tipo de envase primario del medicamento paracetamol 500mg expendido en boticas de Iquitos

Clave	Tipo de envase primario	N° de muestras/blíster	Defectuosos	Observaciones
1	Blíster Al-PVC	10	0	Cumple
2	Blíster Al-PVC	10	0	Cumple
3	Blíster Al-PVC	10	0	Cumple
4	Blíster Al-PVC	10	0	Cumple
5	Blíster Al-PVC	10	0	Cumple
6	Blíster Al-PVC	10	0	Cumple
7	Blíster Al-PVC	10	0	Cumple
8	Frasco/ Blíster	10	0	Cumple

De acuerdo a la tabla 4, se observa que todas las muestras analizadas presentan envases tipo blíster y la cantidad establecida de 10 unidades por blíster, no se observaron tabletas defectuosas y el envase se encuentra claramente escrita y de forma indeleble.

Tabla 5. Características organolépticas del medicamento paracetamol 500 mg expendido en boticas de Iquitos

Clave	Aspecto	Color	Olor	Observación
1	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple
2	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple
3	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple
4	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple
5	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple
6	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple
7	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple
8	Comprimido libre de manchas	Blanco	Característico	Cumple

De acuerdo a la tabla 5, se realizó un análisis organoléptico, el cual se observó que las tabletas eran comprimidos libres de manchas, de color blanco con el olor característico del paracetamol y que si cumplían con todas las normas establecidas.

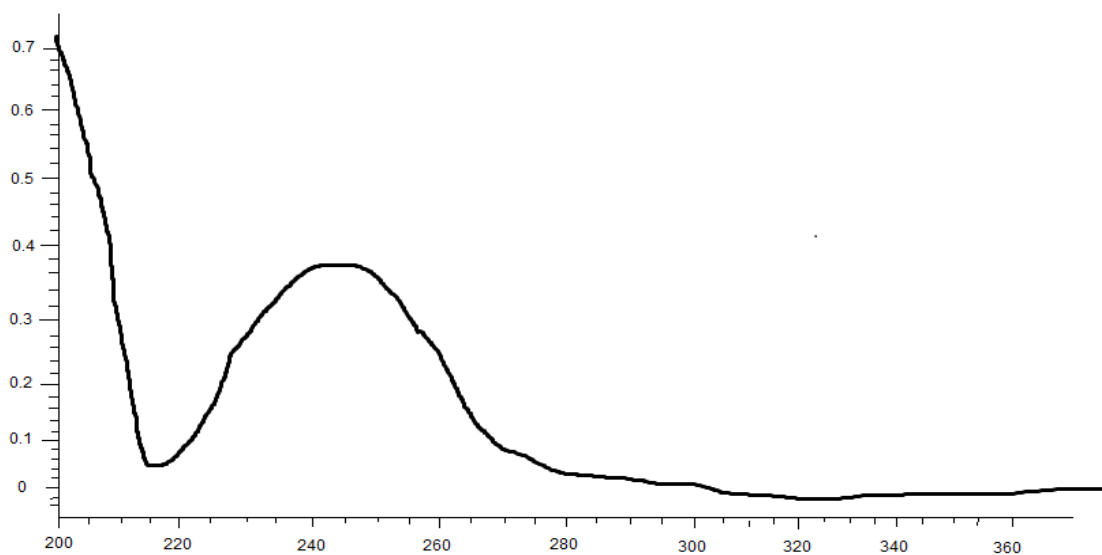
Tabla 6. Determinación mediante CCF del R_f del medicamento paracetamol 500 mg expandido en boticas de Iquitos.

MUESTRA	ESTANDAR 100%	
	R_f_{SE}	R_f_{EM}
1	0,4407	3,566
2	0,4407	3,566
3	0,417	8,753
4	0,4333	5,1
5	0,4	12,47
6	0,4	12,47
7	0.407	10,94
Estándar 80 %	0,441	3,5
Estándar 100%	0,457	

De acuerdo a la tabla 6, se muestran los resultados obtenidos mediante cromatografía de capa fina (CCF) de los valores de factor de retención de las soluciones ensayadas y soluciones standard. La lectura del valor R_f para la solución standard 100% es de 0,457 y solución 80% es de 0.441. Del análisis se considera que las muestras 1, 2 y 4 presentan calidad adecuada. Las muestras 5, 6 y 7, no pasaron la prueba de calidad.

Figura 4. Ensayo de disolución de acetaminofén tabletas en paracetamol tabletas 500 mg según USP- 41. por espectrofotometría UV-Vis.

Overlaid Spectra:



# Name	Abs < 243 nm >	# Name	Abs < 243 nm >
1 STW	0.35037	9 D1	0.34143
2 STW	0.35157	10 D2	0.34680
3 STW	0.35079	11 D3	0.34055
4 STW	0.35317	12 D4	0.33992
5 STW	0.35392	13 D5	0.34223
6 STW	0.35721	14 D6	0.34243
7 STW	0.35671	15 STW	0.35557
8 STW	0.35435		

Reporte de resultados

Datos del Estándar

- Nombre : Acetaminofén
- Pureza/potencia : 99,6 t/c
- % de Agua : 0 %
- Peso 1 (WS) : 27,87 mg.
- Peso 2 (CS) : 27,94 mg.

Cálculos realizados

A. Factor de Respuesta (FR) = Lectura Promedio/Concentración

Cálculo de FR (WS)

FR (WS) = Lectura promedio/concentración

FR (WS) = 0.35198/Concentración.

Cálculo de WS

WS = Estándar de trabajo

Peso 1 (WS) = 27,87 mg

Pureza/Potencia = 99,6 %

$$WS = \frac{27.87}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{1}{1} = 0.005551704 \text{ mg/mL}$$

$$0.005551704 - \left(\frac{0}{100} \times 0.005551704 \right) = 0.005551704 \text{ mg/mL}$$

Entonces:

FR (WS) = 0,35198/0,005551704

FR (WS) = **63,3974722** mg/ml.

Cálculo de FR (CS)

FR (CS) = Lectura promedio/concentración

FR (CS) = 0,35609/Concentración.

Cálculo de CS

CS = Estándar de Verificación.

Peso 2 (CS) = 2,94 mg.

Pureza/Potencia: 99,6 %.

$$CS = \frac{27.94}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{99.6}{100} \times \frac{1}{1} = 0.005565648 \text{mg/mL}$$

$$0.005565648 - \left(\frac{0}{100} \times 0.005551704 \right) = 0.005565648 \text{mg/mL}$$

Entonces:

FR (CS) = 0,35609/0,005565648.

FR (CS) = **63,97997142** mg/ml

B. %Diferencia = (FR (WS) – FR (CS)) /FR (WS) * 100

$$\%Diferencia = ((63,3974722 - 63,97997142) /63,3974722) \times 100$$

$$\%Diferencia = - 0,92$$

C Cantidad Disuelta= (Lectura Prom Dx/Lectura Prom WS) *Conc (WS)*FD

Cálculo de FD

El factor de dilución permite determinar qué tan diluido se encuentra el último vaso respecto al primero.

$$FD = \frac{900}{1} \times \frac{100}{1} \times \frac{1}{1} \times \frac{1}{1} = 90000$$

Cálculos Realizados a cada Muestra para determinar el Factor de dilución (FD)

1.- Cantidad Disuelta M1 = $(0.34143/0.35198) * 0.005551704 * 90000$
Cantidad Disuelta M1 = **484.7**

2.- Cantidad Disuelta M2 = $(0.3468/0.35198) * 0.005551704 * 90000$
Cantidad Disuelta M2 = **492.32**

3.- Cantidad Disuelta M3 = $(0.34055/0.35198) * 0.005551704 * 90000$
Cantidad Disuelta M3 = **483.45**

4.- Cantidad Disuelta M4 = $(0.33992/0.35198) * 0.005551704 * 90000$
Cantidad Disuelta M4 = **482.56**

5.- Cantidad Disuelta M5 = $(0.34223/0.35198) * 0.005551704 * 90000$
Cantidad Disuelta M5 = **485.83**

6.- Cantidad Disuelta M6 = $(0.34243/0.35198) * 0.005551704 * 90000$
Cantidad Disuelta M6 = **486.12**

D. % Disuelto = (cantidad disuelta (...)/Cantidad declarada (...)) * 100

Cálculos Realizados a cada Muestra para determinar el porcentaje disuelto.

1.- % Disuelto M1 = $(484.7/500) * 100$
% Disuelto M1 = **97**

2.- % Disuelto M2 = $(492.32/500) * 100$
% Disuelto M2 = **98**

3.- % Disuelto M3 = $(483.45/500) * 100$
% Disuelto M3 = **97**

$$4.- \% \text{ Disuelto M4} = (482.56/500) * 100$$
$$\% \text{ Disuelto M4} = \mathbf{97}$$

$$5.- \% \text{ Disuelto M5} = (485.83/500) * 100$$
$$\% \text{ Disuelto M5} = \mathbf{97}$$

$$6.- \% \text{ Disuelto M6} = (486.12/500) * 100$$
$$\% \text{ Disuelto M6} = \mathbf{97}$$

E. Cálculo Promedio de Porcentaje Disuelto.

$$\% \text{ Promedio disuelto} = 97\%$$

F. Cálculo Promedio de DRS.

$$\text{DRS} (\%) = 0.42 \%$$

Tabla 7. Lecturas promedios de estándares de trabajo y porcentaje de disolución de acetaminofén tabletas en paracetamol tabletas 500 mg según USP- 41. Por espectrofotometría UV-Vis. Expendido en boticas de Iquitos

LECTURAS								
	Estándar (WS)	Estándar (CS)	M1	M2	M3	M4	M5	M6
FR (WS) =63,39747 22	0,35037	0,35721	0,34143	0,3468	0,34055	0,33992	0,34223	0,34243
	0,35157	0,35671						
FR(CS) =63,97997 142	0,35079	0,35435						
	0,35317							
%Diferencia = -0,92	0,35392							
Promedio (lecturas)	0,35196	0,35609	0,34143	0,3468	0,34055	0,33992	0,34223	0,34243
DRS (%)	0,43	0,43						
Cant. Disuelta			484,7	492,32	483,45	482,56	485,83	486,12
%Disuelto			97	98	97	97	97	97

De acuerdo a la tabla 8 se puede decir que las muestras analizadas se encuentran dentro del rango aceptable de principio activo de acetaminofén con concentraciones de 97 a 98 por ciento.

*WS = Estándar de trabajo

**CS= Estándar de verificación.

Tabla 8. Protocolo del ensayo de disolución del medicamento paracetamol 500 mg expendido en boticas de Iquitos

ENSAYOS EFECTUADOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
		M1= 97%
		M2= 98%
		M3= 97%
Disolución (*), "Acetaminofén, tabletas", < 711>		M4= 97%
DISOLUCION, <857> ESPECTROSCOPIA	USP 41: No menos de 80%	M5= 97%
ULTRAVIOLETA VISIBLE, Método	(Q) de la cantidad	M6= 97%
espectrofotométrico (UV), USP 41	declarada de acetaminofén	
		Mi= 2%

Se llega a la conclusión que las muestras analizadas, cumplen con las especificaciones arriba señaladas

Notas. El ensayo consignado en el presente informe de Ensayo se realizó según la obra oficial USP 41.

CAPITULO V. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se comparó la calidad de los productos seleccionados de Paracetamol de 500 mg. El protocolo de calidad fue realizado sobre la base de documentación internacional que proporcionan modelos para la ejecución de estos estudios.

Validar un método analítico consiste en desarrollar, verificar y documentar su validez, en su adecuación a determinados requisitos previamente establecidos por el laboratorio, acorde a sus condiciones interna de trabajo, y de esta manera poder dar respuesta a un problema analítico en particular. Estos requisitos son los que definen los parámetros o criterios de calidad, que debe de poseer el método a utilizar para resolver el problema analítico ⁽¹⁵⁾.

Cuando los medicamentos son productos semejantes a los de referencia, debe cumplir con las especificaciones existentes se le confiere una misma bioequivalencia y biodisponibilidad. Para comparar esta semejanza de medicamento el medicamento debe contener una misma cantidad de principio activo en comparación con el medicamento de referencia. ⁽⁹⁾

Los resultados obtenidos sobre los aspectos organolépticos de las tabletas de paracetamol a estudiar demuestran que los productos analizados presentan registro sanitario, se vende al público en forma legal, se encuentra correctamente escrito el nombre del principio activo y nombre del fabricante. Indican la cantidad de principio por cada unidad posológica y se encuentra claramente escrita, la forma farmacéutica establecida en la etiqueta del envase coincide con la forma farmacéutica de la medicación. El número de unidades posológicas indicados en la etiqueta coincide con las realmente encontradas en el envase. Presentan envases tipo blíster y la cantidad de principio activo está claramente escrita y de forma indeleble en el envase. ⁽¹²⁾

De las siete muestras analizadas, según los criterios de aceptación, todas tienen no menos de 80% de la cantidad declarada de paracetamol. La cantidad de disolución de las muestras de paracetamol varia de **482.56 a 492.32 mg** que equivale a **(97-**

98%) y muestran un DRS promedio de **0.42%**. Los ensayos realizados demostraron que los lotes del medicamento genérico de paracetamol están en conformidad con relación al medicamento de referencia, estos resultados guardan relación.⁽¹⁷⁾

Para la prueba de espectroscopia UV, se realizó 6 lecturas de un estándar de Paracetamol según USP-41 al 100% de la concentración de trabajo (0.01 mg/mL). La adecuación fue satisfactoria, ya que el coeficiente de variación (CV) por debajo del máximo permitido (2%). Según análisis la precisión evaluada como repetitividad y precisión intermedia mostró resultados satisfactorios pues el coeficiente de variación o desviación estándar relativa evidencio un valor de **0.42%** el cual es menor a **2%** lo cual indica que las desviaciones estándares de las muestras no difieren entre sí, por tanto, se puede deducir que el comportamiento de las tabletas analizadas es aceptable. Estos resultados guardan similar relación.⁽¹⁸⁾

Como criterio para la especificidad/selectividad se estableció que en las mediciones de las tabletas analizadas a una longitud de onda de 243nm según indica la USP-41 para lectura del paracetamol, las lecturas indicaron concentraciones semejantes.

Finalmente, con los resultados anteriormente presentados, se determinó que el promedio de disolución de las tabletas de paracetamol analizados se encuentra entre el **97% y 98%**, quedando estos análisis dentro de lo establecido como satisfactorio que cumplen con las normas y/o estándares de calidad de la USP-41.

A partir de los hallazgos encontrados aceptamos la hipótesis que establece que en las boticas de Iquitos se expenden tabletas de paracetamol 500 mg que cumplen los estándares de calidad.

CAPITULO VI. CONCLUSIONES

En esta tesis de investigación sobre Identificación y Verificación de la calidad de Tabletas de Paracetamol 500mg Expendido en Boticas de Iquitos por Ensayo de Disolución y Cromatografía de Capa Fina se concluye:

- a. La investigación realizada determinó que los aspectos organolépticos de tabletas de paracetamol estudiadas cumplen con los estándares de calidad, se encuentran en correctas condiciones de almacenamiento. Los productos cumplieron con la verificación de rotulación, hermeticidad del envase primario uniformidad de contenido con un porcentaje de uniformidad dentro del rango permitido.
- b. Se determinó y demostró en el estudio desarrollado que el método de cromatografía de capa fina (CCF) y el método espectrofotométrico propuesto para la evaluación de tabletas de paracetamol como producto terminado, es fiable pues demuestra mantener criterios fundamentales de exactitud, especificidad y sensibilidad.
- c. La utilización del medicamento de referencia paracetamol USP como control y confrontado con los medicamentos genéricos, se pudo observar valores próximos, validando la conformidad de los medicamentos genéricos como objeto de estudio.
- d. Los resultados obtenidos son confiables habiéndose encontrado no menos del 80% para las muestras analizadas; por tanto, el estudio cumple con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en lo que respecta a la validación de los métodos analíticos para las tabletas de paracetamol sujetos de estudio.

CAPITULO VII. RECOMENDACIONES

- a. Promover la realización de estudios de intercambiabilidad entre otros productos Genéricos, mediante metodologías sustentadas en las Farmacopeas.
- b. Realizar evaluación periódica de métodos analíticos que permitan garantizar la calidad de los fármacos y que la producción de los fármacos cumpla con los requerimientos del consumidor.
- c. Verificar que se cumpla con las metodologías vigentes para determinar la calidad del producto a fin de que el estudio sea confiable.
- d. Que los establecimientos farmacéuticos continúen con las buenas condiciones de conservación de los medicamentos para obtener respuestas satisfactorias al momento de consumirlos.

CAPITULO VIII. FUENTES DE INFORMACIÓN.

1. Organización Panamericana de la Salud. Comunicado de Prensa: Por la salud, Una denuncia mundial contra medicinas falsificadas. (febrero 2006). Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/ps060216.htm>
2. UNODC. World Customs Organization make a dent in counterfeit goods and drug shipments. Viena: United Nations Office on Drugs and Crime (2012). Disponible en: <http://www.unodoc.org>press>releases>2012>june>.
3. Interpol. Pharmaceutical crime. Fact sheet. Lyon: INTERPOL National Central Bureau (2014). Disponible en: <http://www.interpol.int>News-and-media>Events>.
4. OMS. Counterfeit drugs -Report of a WHO/IFPMA Workshop. Ginebra: World Health Organization (1992). Disponible en: <iris.paho.org>handle>ForumCombateFalsificao>.
5. OMS. Substandard/spurious/ falsely labelled /falsified/counterfeit medical products: report of the Working Group of Member States. Ginebra: World Health Organization (2012). Disponible en: <iris.paho.org>handle>ForumCombateFalsificao>.
6. Boletín de la organización mundial de la salud. Volumen 88, abril 2010, pág. 241-320.
7. Bale H. The View of Pharmaceutical Manufacturers (Presentation). International Conference on Combating Counterfeit Drugs: Building Effective International Collaboration (2006 February); Rome. Disponible en: <http://www.ifpma.org/> y en <http://mednet3.who.int/cft/>
8. Arias. T. Glosario de medicamentos. Organización Panamericana de la Salud (1999). Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/Bibliografias/>.

9. Aquino, J. Izaguirre Pasquel, V. Guía para establecer las bases de la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos de administración oral. Tesis Bachiller en Farmacia y Bioquímica. UNMSM. Facultad de Farmacia y Bioquímica (2003).
10. Alarcón I. "Evaluación de los perfiles de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala." Universidad del Valle De Guatemala. (2005).
11. Gaitán, C. V. y Serrano Vives, E. Contribución al estudio de Perfil de disolución de Fenitoína Sódica, en cápsulas manufacturadas por laboratorios nacionales. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia (2006).
12. María A. OPERTO 1, Patricia M. CASTELLANO y Teodoro S. KAUFMAN . Evaluación y Análisis de Parámetros de Calidad de Comprimidos de Paracetamol. Area Análisis de Medicamentos, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas e 2 Instituto de Química Rosario -IQUIR- (CONICET-UNR), Suipacha 531, S2002LRK Rosario, (2008). República Argentina. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10915/7663>
13. Lavaut, M & Rodríguez, J. Validación del método de determinación de uniformidad de contenido en tabletas de Dipirina de 300 mg en el laboratorio farmacéutico Oriente. (2009). Revista Cubana de Química 21(2):66-69.
14. Informe técnico de la OMS. Anexo 1. Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. (2010). 957. 1-48: Disponible en: http://apps.who.int/prequalinfo_generalz/documents/TRS957/TRS957_SPANISH.pdf
15. Durán, D. Análisis fisicoquímicos de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica. Universidad de Carabobo. Facultad experimental de ciencias y tecnología. (2011).1-33.

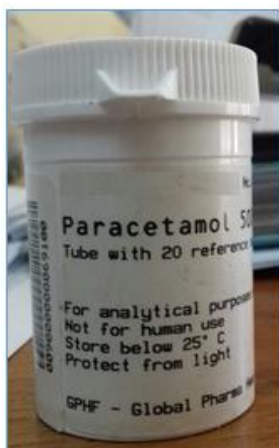
16. Esteban Pérez López. Prueba e Disolución inVitro de Tabletas de acetaminofén, cuantificando en HPLC con detector Electroquímico”. (2014) Revista electrónica de las sedes regionales de la universidad de Costa rica. Vol XVI, N°33(2015) ISSN 2215-2458.
17. Sulluchuco López, Margot. Calidad de tabletas de paracetamol de 500 mg distribuidas en el hospital Edgardo Rebagliati del distrito de Jesús María. (2015). Repositorio Institucional. Disponible en. <http://repositorio.uap.edu.pe/handle/uap/561>.
18. Esteban Pérez López y Alfonso Rojas Hernández. Estudio de Uniformidad de contenido en tabletas de acetaminofén de 500 mg en nueve marcas de consumo en Costa Rica. (2018). InterSedes, vol. XVIII, num. 38, 2017.
19. Lorenzo, P. FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA, 17º Edición, Editorial Médica Panamericana, Barcelona (2004). pp. 516-7, 520-4.
20. Marzuillo P, Guarino S, Barbi E. Paracetamol: a focus for the general pediatrician. European Journal of Pediatrics (2014); 173(4):415-25.
21. Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3. Clinical infectious Diseases 200; 31 (Suppl 5): S202-10. [PUBMED: 11113024] Toms 2008.
22. Mitchell, J.A., Akarasereenont, et al. “Selectivity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Inhibitors of Constitutive and inducible Cyclooxygenase” (1993). Proc. Natl. Acad. Sci. 90: 11693-11697.
23. N.V Chandrasekharan, Dai H. et al. “COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression”. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 99 (21): 13931. Oct 2002

24. Bruno A, Tacconelli S, Patrignani P . Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and perspectives. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* (2014);114(1):56–63.
25. National Library of Medicine. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Acetaminophen/Paracetamol. Drug Information Portal. Druginfo.nlm.nih.gov/drugportal (accessed 2013).
26. Paracetamol - Vademecum.es <https://www.vademecum.es> › principios-activos-paracetamol-n02be01.
27. UNITED PHARMATEK USA (2019) <http://unitedpharmatek.com.es/Analytical-Instruments/Dissolution-Tester.html>.
28. INTERSEDES REVISTA ELECTRÓNICA DE LAS SEDES REGIONALES DE LA UNIVERSIDAD DE COSTA RICA Vol. XVI. (33-2015) ISSN: 2215-2458. redalyc.org/pdf/666/66638602002.pdf
29. Skoog D.A., Holler F.J., Nieman T.A. Principios de análisis instrumental. (2001). Quinta edición. España. McGraw-Hill.
30. Harris Daniel C. Análisis químico cuantitativo. Tercera edición (sexta edición original). Michelson Laboratory.
31. HPLC method development for pharmaceuticals. Edited by Satinder Ahuja Ahuja Consulting, Inc., Calabash, North Carolina Henrik Rasmussen Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, LLC Raritan, New Jersey. ELSEVIER Academic Press
32. López Crio Sergio José. Universidad nacional autónoma de Nicaragua. UNANLEÓN. Facultad de ciencias puras. Departamento de química. Cromatografía líquida de alta resolución (CLAR); curso introductorio. Febrero del 2008.

33. David Harvey. (2000). Química analítica moderna. McGraw-Hill.
34. H. Dupont Durst, George W. GokelScience. Tecnicas basicas de laboratorio. (1985). pag. 83.90. Química Orgánica Experimental. Disponible en: <https://books.google.com.pe>books>.
35. Fairebrother, J. E. Analytical Profiles of Drug Substances (1974). Vol.3, Academic Press, New York,10.
36. Connors Kenneth A. Curso de análisis farmacéutico (Ensayo del medicamento); capitulo 17, editorial REVERTÉ S.A.
37. F.C. Jentoft, Diffuse Reflectance IR and UV-vis Spectroscopy Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft. 2004. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Espectroscopia_ultravioleta-visible

ANEXOS

Anexo 1. Muestras del paracetamol 500mg



Muestra Patron



Tableta de paracetamol con su característica particular.



Muestra de una de las 3 marcas que contiene paracetamol 500mg

Anexo 2. Equipos utilizados

Balanza Analítica



Espectrofotómetro UV-Vis



Anexo 3. Identificación por reacciones químicas del paracetamol 500mg

Colocando 1 gota de cloruro férrico a cada tubo



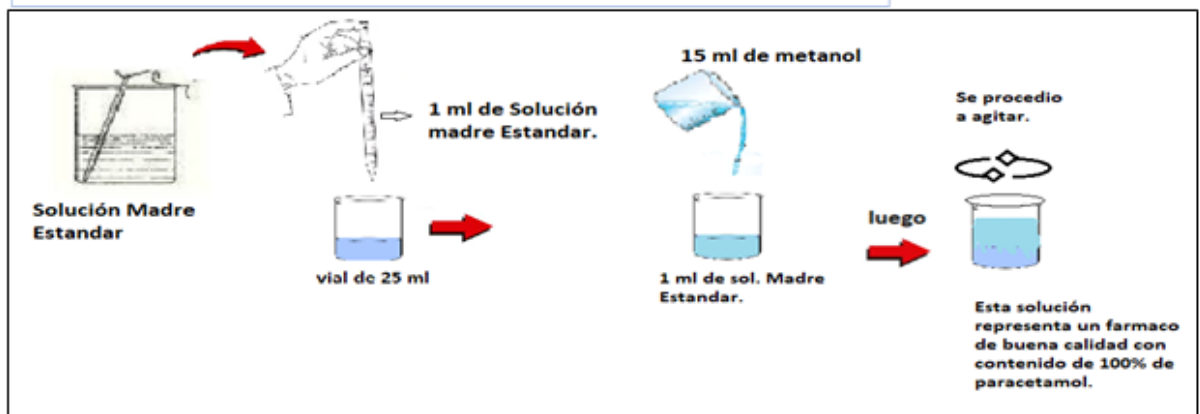
De la imagen 1 y 2, se observa que las soluciones de paracetamol en presencia de dicromato de potasio al 5%, sufre una reacción de oxidación, se obtienen soluciones de color violeta y que no viran al rojo. Dicha coloración indica presencia del principio activo Paracetamol en las muestras analizadas.

Anexo 4. Cromatografía de capa fina

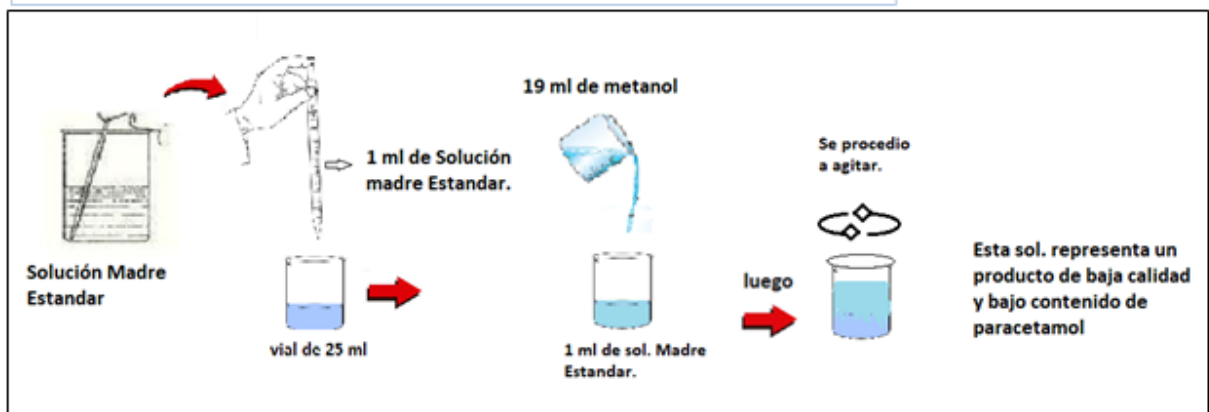
Preparación de la Solución Madre del Estándar



Preparación de la Solución Estándar de Trabajo al 100%.



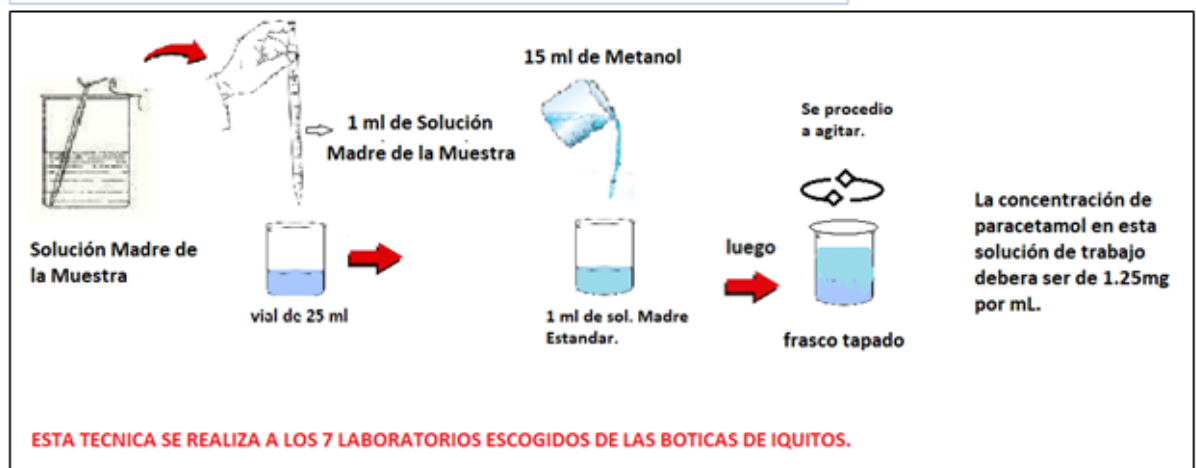
Preparación de la Solución Estándar de Trabajo al 80%.



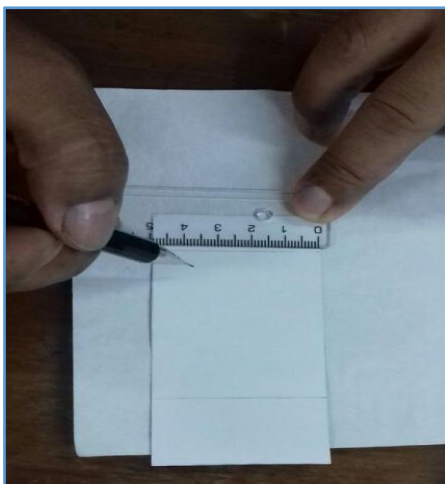
Preparación de la Solución Madre de la Muestra de Paracetamol que dice contener 500mg de Paracetamol por Unidad.



Preparación de la Solución de Trabajo de la Muestra.



Aplicación de los Puntos



Se muestra el trazo de la línea de origen paralela a una distancia de 1.5cm del extremo inferior de la placa cromatográfica.

Revelado de la placa Cromatográfica

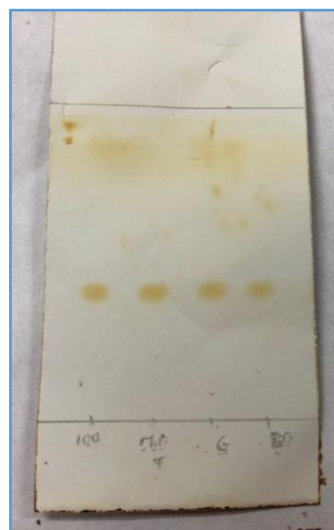


Se muestra el revelado hasta que el frente del solvente haya impregnado unas tres cuartas partes de la longitud de la placa.

Detección de los agentes activos



Revelado de la Placa cromatográfica por manchado con yodo



Anexo 5. Ensayo de disolución

Equipo Disolutor.



Muestra analizada



Se coloca 1 tableta en cada vaso conteniendo la solución amortiguadora.



Muestras listas para el procedimiento de disolución.



Inicio de la disolución: Temperatura $37^{\circ}\text{C} \pm$ y 50 rpm.



