



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS
FISICOQUÍMICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE
DIFERENTES MARCAS COMERCIALES DE TABLETAS
DE PARACETAMOL 500 mg**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUIMICO FARMACÉUTICO**

AUTORES: WALTER LENIN GUAMÁN ESPEJO

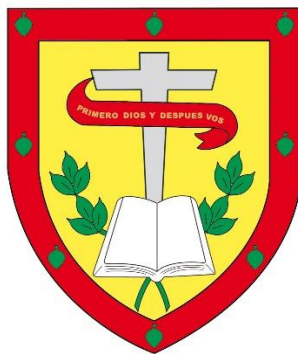
MIRIAM ALEXANDRA JADÁN CADMILEMA

DIRECTORA: BQF. JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS
FISICOQUÍMICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE DIFERENTES
MARCAS COMERCIALES DE TABLETAS DE PARACETAMOL 500 mg

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTORES: WALTER LENIN GUAMÁN ESPEJO

MIRIAM ALEXANDRA JADÁN CADMILEMA

DIRECTORA: BQF. JANNETH FERNANDA CÁRDENAS CORDERO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Walter Lenin Guamán Espejo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105075931** y **Miriam Alexandra Jadán Cadmilema** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104832092**. Declaro ser el autor de la obra: **“ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE DIFERENTES MARCAS COMERCIALES DE TABLETAS DE PARACETAMOL 500 MG”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **23 de abril de 2024**

F:

Walter Lenin Guamán Espejo

C.I. 0105075931

F:

Miriam Alexandra Jadán Cadmilema

C.I. 0104832092

BQF. Cárdenas Cordero Janneth Fernanda, MSc.
**DOCENTE DE LA UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR.
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**
De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado **"ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE DIFERENTES MARCAS COMERCIALES DE TABLETAS DE PARACETAMOL 500 mg"**, realizado por **GUAMÁN ESPEJO WALTER LENIN y MIIRIAM ALEXANDRA JADÁN CADMILEMA**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Cuenca, 22 de abril 2024



BQF. Cárdenas Cordero Janneth Fernanda, MSc.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres por todo su apoyo para convertirme en una mejor persona través de sus consejos, enseñanzas, amor y carisma,

Agradezco a mi esposa, mi pilar vital de amor, por su apoyo, amor y confianza,

A mi institución, por brindarme conocimiento,

A mis profesores, sabios y dedicados,

Con gratitud eterna, les dedico este logro.

WALTER GUAMAN

A mis padres, a mi hermana, a mi esposo y a mis hijas por expresarme su amor apoyándome en cada momento, para cumplir con este sueño tan anhelado.

A mis docentes, cuyo conocimiento y apoyo

constante formaron la base de mi carrera.

MIRIAM JADAN

AGRADECIMIENTO

Primero agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de toda mi carrera, por ser mi fortaleza, por brindarme una vida llena de aprendizajes y experiencias, y sobre todo porque hiciste realidad este sueño anhelado.

A mi padre Gerardo, por los valores que me han inculcado y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida, a mi madre Isaura, por haber sido ese pilar de apoyo en esta carrera y motivarme a que no me rindiera antes de finalizar este proceso, a mis Hermanos Byron y Santiago, que con sus consejos ayuda incondicional de cumplir metas me motivaron a seguir, ellos son un ejemplo a seguir.

Agradezco a mi esposa Carolina, por estar en todo momento apoyando a culminar este sueño anhelado, lo hemos cumplido con mucho amor, durante todo este tiempo.

WALTER GUAMAN

Primero agradecer a Dios por habernos guiado y darnos la fuerza para seguir adelante.

También a nuestras familias por su afecto, por sus palabras de aliento y apoyo emocional durante todos estos años de estudio.

MIRIAM JADAN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El control de los comprimidos se debe realizar durante su fabricación y también al producto final, garantizando así que este cumple con las especificaciones establecidas. Estos controles generalmente incluyen características físicas, químicas y biofarmacéuticas. Garantizando que estos medicamentos sean de calidad, seguros y eficaces.

OBJETIVOS: Realizar un estudio comparativo de las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas de tabletas de paracetamol de 500 mg a través de ensayos fisicoquímicos en cinco diferentes marcas expedidas en Cuenca-Ecuador.

MATERIALES Y MÉTODOS: Este trabajo investigativo sobre las tabletas de paracetamol es experimental y con un enfoque transversal.

RESULTADOS: Los comprimidos analizados de paracetamol 500 mg presentan uniformidad en cuanto a sus características organolépticas, los ensayos de dureza, friabilidad, disgregación y uniformidad de peso los resultados cumplen con lo establecido por la USP 30, aunque, hubo un parámetro físico que pudo afectar un resultado de friabilidad.

CONCLUSIÓN: Se ha comprobado que las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los medicamentos analizados son óptimas, ya que estos fármacos pasan previamente por varios controles y filtros para poder ser comercializados a nivel nacional, sin embargo, tener presente que los factores ambientales pueden influir en los datos obtenidos.

PALABRAS CLAVE: *Acetaminofén, calidad, farmacopea, medicamento, Paracetamol.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Tablet control should be carried out during manufacturing and also at the final product, thus ensuring that it complies with the established specifications. These controls generally include physical, chemical, and biopharmaceutical characteristics, ensuring these drugs are quality, safe, and effective.

OBJECTIVE: To conduct a comparative study of the physicochemical and biopharmaceutical characteristics of 500 mg paracetamol tablets through physicochemical tests in five different brands distributed in Cuenca-Ecuador.

METHODOLOGY: This research work on paracetamol tablets is experimental and uses a cross-sectional approach.

RESULTS: The analyzed 500 mg paracetamol tablets present uniformity in terms of their organoleptic characteristics, hardness, friability, disintegration, and weight uniformity tests. The results comply with USP 30 standards, although there was a physical parameter that could affect the friability result.

CONCLUSION: The physicochemical and biopharmaceutical characteristics of the analyzed drugs are optimal since these medications previously underwent several controls and filters to be marketed nationally; however, it is essential to consider that environmental factors may influence the obtained data

Keywords: *Acetaminophen, quality, pharmacopoeia, drug, Paracetamol.*

ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

COX: Ciclooxygenasa

CV: Coeficiente de variación

DS: Desviación estándar

GSH: Glutación

GSMS: Sistema Mundial de Vigilancia y Monitoreo de productos médicos de calidad "subestándar" y falsificados

IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

Kgf/cm: kilogramo fuerza por centímetro

L/kg: Litro por kilogramo

N: Newtons

NAPQI: N-acetil-para-benzoquinoneimina

OMS: Organización Mundial de la Salud

SNC: Sistema Nervioso Central

TFUT-3: Tablet Four-usage Tester

USP: United States Pharmacopeia

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
ABREVIATURAS.....	9
ÍNDICE	10
DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTO.....	6
INTRODUCCIÓN	13
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO TEÓRICO	14
I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	15
I.2.- JUSTIFICACIÓN.....	16
I.2.1.- Hipótesis:	16
I.3.- OBJETIVOS	16
I.3.1.-Objetivo general:	16
I.3.2.-Objetivos Específicos:.....	16
I.4.- MARCO TEÓRICO	17
I.4.1.- Antecedentes:	17
I.4.2.- Marco referencial:	18
CAPÍTULO II: METODOLOGÍA.....	26
II.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	27
II.2.- POBLACIÓN Y MUESTRA.....	27
II.2.1. Universo - población:.....	27
II.2.2 Muestreo y muestra:.....	27
	10

II.3.- Definición y clasificación de las variables	28
II.3.1.- Identificación de variables	28
II.3.2.- Definición de variables	28
II.4.- Procedimientos, técnicas e instrumentos para la obtención de datos.	28
II.4.1.- Características organolépticas	28
II.4.2.- Dimensiones	28
II.4.3.- Uniformidad de peso	28
II.4.4.- Prueba de dureza.....	28
II.4.5.- Friabilidad.....	29
II.4.6. Desintegración.	29
II.5.- Procedimientos estadísticos y análisis de datos.....	29
II.6.- Fórmulas utilizadas.....	29
II.6.1. Fórmula para aplicar desviación estándar.....	29
II.6.2.- Fórmula para aplicar el coeficiente de variación del comprimido.	30
CAPÍTULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
III.1.- Criterios organolépticos	32
III.2.- Resultado de la uniformidad de peso del paracetamol.	32
III.3.- Resultado de las dimensiones del paracetamol.....	35
III.4.- Resultado analítico de la dureza de los comprimidos de paracetamol.	37
III.5.- Resultados analíticos de la friabilidad de los comprimidos de paracetamol	38
III.5.1 Fórmula para calcular el porcentaje de friabilidad del paracetamol.....	38
III.5.2.- Resultado de pesos obtenidos.....	38
III.5.3.- Resultado de la friabilidad del paracetamol.....	38

III.6.- Resultados analíticos de la disgregación de los comprimidos de paracetamol.	40
CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	42
IV.1.- CONCLUSIONES:.....	43
IV.2.- RECOMENDACIONES	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	50
ANEXOS REQUERIDOS.....	53

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos generan gran impacto sobre la salud humana no sólo por sus efectos terapéuticos y farmacológicos, sino también por sus efectos secundarios, por lo que la investigación continua y el seguimiento de los parámetros de calidad son fundamentales. Para autorizar la comercialización de un medicamento este debe ser eficaz, seguro y de calidad, es decir, cumplir requisitos legalmente establecidos (1,2). Este estudio pone de manifiesto información sobre la calidad en la producción de cinco marcas de comprimidos de paracetamol de 500 mg que se comercializan en Ecuador.

Actualmente, el acetaminofén es uno de los fármacos más empleados a nivel mundial, debido a sus propiedades analgésicas y antipiréticas, utilizado principalmente para controlar el dolor de leve a moderado (2). Considerado para este estudio debido a que no necesita prescripción médica, lo que hace que las personas subestimen su toxicidad, ya que tomar acetaminofén de forma inadecuada puede causar daño hepático, riesgos renales, coagulopatías, compromiso neurológico e incluso la muerte (3).

Considerado como un medicamento no AINE (Antiinflamatorio no esteroideo) ya que no tiene actividad antiinflamatoria; su acción consiste en inhibir las ciclooxigenasas, la participación en el sistema endocannabinoide y las vías serotoninérgicas (4).

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO TEÓRICO

I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

- **Situación problemática:**

Según indica GSMS (Sistema Mundial de Vigilancia y Monitoreo de productos médicos de calidad "subestándar" y falsificados) creado por la OMS en 2013, que en los países en desarrollo uno de cada diez artículos expendidos son falsificados y de calidad inferior ya que las pruebas de calidad son suspendidas o son imitaciones. En los últimos años se ha informado de una gran cantidad de productos afectados lo cual va en aumento (5).

Debido a que el paracetamol se ha convertido en el analgésico de primera línea, siendo uno de los más demandados alrededor del mundo, gracias a su alta efectividad, actividad antipirética y analgésica; ya que es primordial en el sector de la salud, ya que a dosis correctas puede ser de gran ayuda para controlar algún tipo de dolor o fiebre; y a que la automedicación es preocupante ya que si la dosificación supera lo indicado por el médico puede producir un daño renal y hepático severo. Por estos motivos se realizó controles de calidad mediante ensayos de friabilidad y desintegración del comprimido, ya que la calidad y eficiencia del fármaco no depende solo del principio activo sino también de los distintos parámetros fisicoquímicos como apariencia, color, olor, uniformidad de peso, dimensiones, dureza, empleados al momento de la elaboración (6,7).

- **Problema de investigación:**

Las tabletas de paracetamol de las diferentes casas farmacéuticas ¿cumplirán con los parámetros de control de calidad establecidos por la USP 30?

I.2.- JUSTIFICACIÓN

Esta investigación comparó cinco marcas comerciales de tabletas de Paracetamol de 500 mg, cuatro genéricas y una de marca, para establecer si cumplen los parámetros de calidad de la USP 30; mediante aplicación de ensayos determinados.

I.2.1.- Hipótesis:

Las tabletas de paracetamol de 500 mg cumplen con los parámetros de calidad fisicoquímicos y biofarmacéuticos que establece la Farmacopea de los Estados Unidos vigente.

I.3.- OBJETIVOS

I.3.1.-Objetivo general:

Realizar un estudio comparativo de las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas de tabletas de paracetamol de 500 mg a través de ensayos fisicoquímicos en cinco diferentes marcas expedidas en Cuenca-Ecuador.

I.3.2.-Objetivos Específicos:

- Aplicar ensayos fisicoquímicos y biofarmacéuticos para el control de calidad de cinco marcas comerciales de tabletas de paracetamol de 500 mg.
- Comparar mediante un análisis estadístico los resultados obtenidos de los ensayos aplicados a tabletas de paracetamol de 500 mg, y relacionarlo con los valores estimados de la USP 30.

I.4.- MARCO TEÓRICO

I.4.1.- Antecedentes:

Un análisis realizado por Rodríguez y colaboradores en Lima-Perú sobre bioequivalencia de medicamentos genéricos con la de sus homólogos ya comercializados, que incluían al paracetamol, en el cual se evaluaron 40 artículos en los cuales se investigaron las posibles diferencias entre las pruebas fisicoquímicas y biofarmacéuticas de bioequivalencia, cuya revisión indicó una escasez de estudios para indicar bioequivalencia entre los fármacos genéricos y los innovadores, por los que concluyeron que se necesita ampliar los estudios de bioequivalencia (8).

Mientras que Quiroz realiza un estudio para verificar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de tabletas de Paracetamol de 500 mg compradas en farmacias del Ecuador de tres empresas farmacéuticas nacionales y tres internacionales; los parámetros fisicoquímicos determinados mediante la normativa de la USP 30 y los resultados obtenidos mediante la aplicación del test de equivalencias de medias de las variables ensayadas como son diámetro, tiempo de desintegración, uniformidad de dosis, cantidad de principio activo, perfil de disolución y friabilidad nos indica que las medias y la desviación estándar fueron equivalentes, lo que demuestra que todas las tabletas analizadas tenían un valor farmacéutico equivalente (9).

Así mismo Lledó en su estudio “control de calidad de comprimidos genéricos”, nos afirma que luego de haber realizado y evaluado 5 ensayos de control de calidad establecidas en la farmacopea como son disgregación, friabilidad, dureza, uniformidad de contenido y uniformidad de masa, que cualquiera de las tres formulaciones de paracetamol es adecuada porque todas cumplen los ensayos de calidad establecidos (10).

De igual forma, en la investigación “Evaluación de dureza, friabilidad, disgregación y disolución en comprimidos de paracetamol de 500 mg”, se probaron 882 comprimidos de siete laboratorios farmacéuticos diferentes, tanto de marca como genéricos que se comercializan en Ecuador. El resultado fue dureza de 5,9 Kg/cm

(promedio), friabilidad presentó el mismo porcentaje de pérdida independientemente de la presentación, tiempo de disgregación se determinó con un tiempo mínimo de 3:11.13 min y un tiempo máximo de 3:40.22 min, mientras que la disolución entre laboratorios no hubo diferencias significativas. En general, todos los parámetros analizados estuvieron dentro del rango normal de la Farmacopea (11).

I.4.2.- Marco referencial:

I.4.2.1.- Generalidades

Los medicamentos son utilizados para el tratamiento o prevención de enfermedades, cuyo fin es restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas; un medicamento es identificado por su nombre genérico o nombre comercial que es designado por su casa farmacéutica (12).

Los medicamentos constan de principios activos y excipientes altamente eficaces. Los excipientes se incorporan al principio activo para servirle de vehículo y darle estabilidad, modificar las propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento (8).

I.4.2.2.- Medicamentos innovadores

Al medicamento que es resultado de una investigación y que sale al mercado con una denominación distintiva (nombre comercial) se le llama innovador. Suele estar protegido por una patente, de tal manera que no puede ser copiado y comercializado por otro fabricante durante el tiempo que dura la patente. Este tiempo es generalmente de 20 años (13).

I.4.2.3.- Medicamento genérico

Es aquel que tiene las mismas características que uno de marca ya comercializado, en lo que se refiere a dosis, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso; por lo que van

a tener los mismos riesgos y beneficios que uno de marca; es decir, van a ser bioequivalentes (14).

I.4.2.4.- Paracetamol

Acetaminofeno (N-acetil-p-aminofenol), Paracetamol o 4-hidroxiacetanilida (C₈H₉NO₂), nombre según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC). Es el metabolito activo de la fenacetina, analgésico derivado de la anilina. Actúa principalmente como analgésico y antipirético siendo el más utilizado a nivel mundial. La dosis varía según la edad y el peso del paciente. Su uso excesivo puede provocar daño hepático (15).

Descubierto en el siglo XIX y sintetizado por el químico alemán Harmon Northrop Morse en 1878, mediante la reducción del p-nitrofenol en ácido acético glacial. En 1899 el acetaminofén fue identificado como metabolito de la acetanilida. En 1948 Brodie y Axelrod realizaron una investigación sobre la razón por la cual los compuestos no relacionados con la aspirina producen metahemoglobinemia. Ellos relacionaron el uso de acetanilida con la metahemoglobinemia y concluyeron que su efecto analgésico se debía a su metabolito paracetamol y recomendaron este porque no tiene los efectos tóxicos de la acetanilida (15).

En 1955 en los Estados Unidos fue puesto a la venta como Tylenol y en 1956 en Reino Unido como Panadol. La patente en los Estado Unidos expiró y varios genéricos están disponibles actualmente (15).

I.4.2.4.1.- Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el Sistema Nerviosos Central (SNC) por inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COXs), provocando el cese de la reacción inflamatoria como efecto terapéutico. Se ha evidenciado una preferencia del paracetamol por la isoforma COX1 (COX1-b o COX3) ligada más al SNC por lo que concuerda con los efectos analgésicos y antipiréticos y no antiinflamatorios. La isoforma COX3 se localiza en

cerebro, médula espinal, corazón y no en estómago de tal forma se explica su inocuidad en la mucosa gástrica (16).

El efecto antipirético del acetaminofeno depende de la inhibición de COX3 en la región hipotalámica anterior sobre el centro regulador de la fiebre. Al administrar paracetamol se produce una disminución de prostaglandinas E2 esto impide la activación de los mecanismos de generación y mantenimiento de la fiebre (16).

I.4.2.4.2.- Farmacocinética

La absorción del paracetamol se realiza vía oral de forma rápida y completamente por el intestino delgado, obteniendo concentraciones plasmáticas máximas de 15 minutos a 2 horas posteriores a su administración. Tiene una vida media de 2 horas y se excreta por la orina en las primeras 24 horas (8).

No se absorbe en el estómago y su velocidad de absorción depende del vaciado gástrico, su biodisponibilidad oscila entre el 75 -85%. Se propaga bien en todos los tejidos y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Se distribuye uniformemente en los líquidos corporales con un volumen de 1 a 2 L/Kg y se une a las proteínas plasmáticas en un 10 a 30 % (8).

Se metaboliza en el hígado mediante conjugación del ácido glucurónico y sulfato. La oxidación del paracetamol forma metabolitos hepatotóxicos como la N-acetil-P-benzoquinona-imina (NAPQI), que consume glutatión (GSH) para su eliminación, metabolizándose a cisteína y ácido mercaptúrico, que se elimina por la orina. Cuando la formación del NAPQI sobrepasa la concentración de GSH, el NAPQI libre se une a las proteínas intracelulares del hepatocito y causa toxicidad (17).

I.4.2.4.3.- Efectos y reacciones adversas

Cuando se utilizan dosis terapéuticas los efectos secundarios son pocos e infrecuentes, uno de las más frecuentes son las reacciones alérgicas cutáneas (18).

Otras reacciones pueden ser: dolor o dificultad al orinar, disminución del volumen urinario, neutropenia, pancitopenia o leucopenia, cansancio exagerado, ictericia (19).

Las administraciones de dosis elevadas por periodos largos de tiempo pueden producir lesión renal. Mientras que de 10 a 15 g (dosis tóxicas) producen hepato y nefrotoxicidad (18). Los síntomas iniciales de hepatotoxicidad son náuseas, vómitos y dolor abdominal (19).

Después de la ingestión de grandes dosis, se debe inducir al vómito o el lavado gástrico dentro de las 2 a 4 horas posteriores a la ingestión, seguido de la administración de carbón activado. El antídoto, la acetilcisteína, tiene ventajas cuando se toma por vía oral dentro de las primeras diez horas después de la administración del fármaco (19).

I.4.2.5.- Control de calidad

I.4.2.5.1.- Importancia de la calidad de un medicamento

Al hablar de calidad, definitivamente nos referimos a la fabricación según especificaciones predeterminadas durante la fase de diseño y desarrollo. Por tanto, la calidad será un producto ideal con compuestos, ingredientes, control de pureza, eficacia, seguridad, etc. óptimos para su uso previsto. Por otro lado, los productos farmacéuticos deben cumplir estrictamente los parámetros de calidad marcados por las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) (20).

En la industria farmacéutica el asegurar la calidad se logra cuando se garantizan los estándares básicos de calidad y seguridad de los

medicamentos fabricados desde la materia prima hasta su entrega a los pacientes (20).

I. 4.2.6.- Ensayos físico-químicos del control de calidad

I.4.2.6.1.- Apariencia

El cambio en la textura de una forma farmacéutica es un indicativo de inestabilidad física. El tamaño y la forma deben ser uniformes. No debe observarse manchas, orillas disperejas, grietas, sobrecapas, materia extraña incrustada o adherida, roturas, astillas, pegajosidad. En el fondo del envase no debe haber exceso de polvo o fragmentos de tableta; tampoco se debe observar cristales en las paredes del envase o en el comprimido (21).

I.4.2.6.2.- Color

Cuando hay un cambio en el color de los medicamentos nos indican que hay una alteración de los mismos. Se debe observar un color uniforme, aunque el matiz del color puede variar de lote a lote; tampoco su cubierta debe presentar color diferente al habitual (21).

I.4.2.6.3.- Olor

Un indicativo de la alteración en la calidad de un fármaco es un olor fuerte, irritante o diferente al característico. Al momento de abrir un envase sellado no debe presentar olor diferente al característico ya que puede ser indicativo de una inestabilidad en la formulación(21).

I.4.2.6.4.- Uniformidad de peso

El peso de la tableta debe estar dentro de los valores establecidos debido a que este es un requisito de interés terapéutico ya que su actividad está en la dosis del principio activo, el cual a su vez depende del peso de la tableta (22)

Procedimiento

Pesar individualmente 20 tabletas y determinar el promedio de su masa. De las 20 tabletas la masa de dos no puede desviarse del promedio indicado en la tabla 1, de igual manera ninguna de ellas puede desviarse del doble de dicho porcentaje (23).

Tabla 1. Valores de aceptación

Masa promedio	Desviación (%)
80 mg o menos	10
Más de 80 mg y menos de 250 mg	7.5
250 mg o más	5

Fuente: Tomado de Villar (23)

I.4.2.6.5.- Prueba de dimensiones

Mediante esta prueba se identifican las características geométricas de los comprimidos. Las dimensiones como el diámetro, se miden con un tornillo micrométrico dando su resultado en décimas de milímetro. Los valores obtenidos pueden variar en un 5% como máximo del valor estandarizado. Variaciones altas darán dificultades al empacar los comprimidos (24).

I.4.2.6.6.- Dureza

La fuerza de ruptura es aquella fuerza que se requiere para producir falla (rotura), en un plano específico. Los comprimidos se ponen entre dos platos, uno de ellos se mueve para dar la fuerza suficiente al comprimido para causar la fractura. Para los comprimidos redondos, la carga se produce a lo largo de su diámetro y la fractura se produce en ese plano. Esta sirve tanto como un criterio para guiar el desarrollo del producto como una especificación de control de calidad (25).

La prueba debe ejecutarse de manera consistente con equipo que ha sido calibrado de forma rutinaria. El equipo proporciona una tasa de carga constante de 20 newtons (N) o menos por segundo o un movimiento constante de la placa de 3,5 mm o menos por segundo. La rotura controlada y consistente es un atributo importante del procedimiento de prueba. Para garantizar la comparabilidad de los resultados, la prueba debe realizarse bajo condiciones idénticas de velocidad de carga o velocidad de movimiento de la platina (25).

Dado que la orientación tiene un impacto crítico en el resultado, debe definirse claramente en el procedimiento de prueba para que los resultados sean comparables. Si, manteniendo la orientación, el plano de falla difiere para un lote o sublote de tabletas, esta observación puede ser indicador de un problema de compresión (25).

El rango de valores de fuerza de rotura proporciona información valiosa sobre la consistencia del proceso del comprimido. La variabilidad excesiva en los valores refleja problemas con el llenado del troquel, el control del peso o la orientación en el equipo de prueba. Para comparar los resultados, las tabletas deben fallar de la misma manera durante toda la prueba (25).

- Ensayos biofarmacéuticos

I.4.2.7.1.- Friabilidad

Este ensayo comprueba que los comprimidos resisten lo suficiente para asegurar al consumidor que llegarán a él de la misma forma en la que se fabricaron (26).

Para este ensayo se usa un aparato que posee un tambor de polímero sintético transparente, un lado del mismo puede removerse. Las tabletas introducidas en el tambor giran y estas se deslizan y caen sobre la pared del tambor. El tambor gira de 24 a 26 rpm. Los comprimidos se deben desempolvar antes y después de realizar el

procedimiento, se los debe pesar con precisión de manera individual (26).

Si los comprimidos estuviesen rajados, partidos o rotos luego del procedimiento indicado, la prueba no es válida; o si el peso perdido es mayor que el indicado en la tabla 1 el procedimiento debe repetirse dos veces y calcular la media de ambas pruebas. El 1% de pérdida es el valor de aceptación de este ensayo (26).

I.4.2.7.2.- Desintegración

Este ensayo determina si un comprimido se desintegra dentro del tiempo estimado en un medio específico. El aparato posee un conjunto cesta-rejilla, dispositivo termostático para calentar el líquido de inmersión de 29-32 ciclos por minuto (27).

Se coloca una tableta y un disco en cada tubo de la cesta. El líquido de inmersión debe tener una temperatura de 37°C. Luego de finalizado el procedimiento se levanta la rejilla y se observa si los comprimidos se han desintegrado completamente. Sin embargo, si uno o dos comprimidos no se desintegraron completamente se debe repetir con 12 comprimidos más (27).

Criterios:

1. Si se prueban 6 tabletas, todas se deben desintegrar (27).
2. Si se prueban 18 tabletas, no menos de 16 de 18 de ellas son desintegradas (27).

CAPÍTULO II: METODOLOGÍA

II.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

Este trabajo investigativo sobre las tabletas de paracetamol es experimental con un enfoque transversal.

- Experimental: La investigación científica fue de carácter descriptivo-comparativo, al momento que se realizó los ensayos paramétricos de control fisicoquímico en los comprimidos de paracetamol 500 mg.
- Transversal: El estudio se realiza durante un periodo de tiempo y no se realiza estudios de seguimiento.

II.2.- POBLACIÓN Y MUESTRA.

Se estudiaron cinco marcas de paracetamol de 500 mg de diferentes marcas adquiridas en distintas farmacias de Cuenca-Ecuador. Estas serán sometidas a distintos análisis utilizando parámetros farmacopéicos y parámetros físicos no farmacopéicos.

II.2.1. Universo - población:

Se tomó como universo de estudio 300 tabletas de paracetamol de 500 mg, distribuidos por diversas empresas farmacéuticas en Cuenca-Ecuador.

II.2.2 Muestreo y muestra:

El muestreo se realizará por conveniencia.

Criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:** Tabletillas con la misma concentración, forma farmacéutica y principio activo.
- **Criterios de exclusión:**
 - Tabletas en las cuales su blíster posea deformaciones o rupturas.
 - Tabletas mal selladas.
 - Tabletas de diferentes dosis.
 - Presentación farmacéutica distinta a la analizada.

II.3.- Definición y clasificación de las variables

II.3.1.- Identificación de variables

Variable dependiente

Parámetros de control de calidad

Variable independiente

Tabletas de paracetamol de 500 mg de las siguientes casas farmacéuticas Rocnarf, Caplin Point, Reyoung, Genfar y Ecuaquímica.

II.3.2.- Definición de variables

Control de calidad:

La calidad consiste en realizar mediciones de parámetros de un producto (medicamento) para determinar si es apto o no para su uso. En los medicamentos su eficacia y seguridad están determinados por el control de calidad de pureza, contenido, potencia y estabilidad (8).

II.4.- Procedimientos, técnicas e instrumentos para la obtención de datos.

II.4.1.- Características organolépticas

Las tabletas estudiadas fueron inspeccionadas visualmente y evaluadas por su color, apariencia y forma, así como por el olor que ofrecían, esto se realizó en las cinco casas farmacéuticas.

II.4.2.- Dimensiones

Se registró con una regla el diámetro de 10 tabletas de cada laboratorio de investigación. Los datos obtenidos se reportaron en milímetros.

II.4.3.- Uniformidad de peso

Se tomaron veinte comprimidos de cada marca y se pesaron con una balanza Boeco Germany BPS 41 plus y los resultados se informaron en mg.

II.4.4.- Prueba de dureza.

Esta se realizó con el durómetro TFUT-3 (Tablet Four-usage Tester), utilizando 10 tabletas de cada casa comercial, se colocaron las tabletas transversalmente entre

dos platinas sobre el que se ejerció una fuerza. En el momento de la rotura del comprimido, el aparato se detuvo registrando la fuerza medida en newtons.

Esta deberá ser mayor a 5 N.

II.4.5.- Friabilidad

Se utilizó el equipo TFUT-3 (Tablet Four-usage Tester), se realizó con el friabilómetro, se pesaron aproximadamente 6,5 g de tabletas de Paracetamol 500 mg previamente limpias y pesadas, las cuales se las colocó en el aparato indicado a 25 rpm/4 min, transcurrido el tiempo del ensayo, se limpiaron y pesaron nuevamente, los datos obtenidos se reportaron en porcentaje.

Los resultados de esta prueba no deben ser mayores al 1% para aceptarla como válida.

II.4.6. Desintegración.

Este ensayo se realizó con el equipo TFUT-3 (Tablet Four-usage Tester), usando el disgregador, se tomó 6 comprimidos de paracetamol los cuales se colocaron en la canastilla del equipo para su procesamiento con agua destilada, a una temperatura de 37°C; se anotó el tiempo en el que se desintegraron los comprimidos.

II.5.- Procedimientos estadísticos y análisis de datos

Técnicas estadísticas: Descripción de las tablas y pruebas estadísticas descriptivas, medidas de tendencia central, desviación estándar y coeficiente de variación. Los resultados fueron expuestos mediante tablas descriptivas y gráficos de barras.

II.6.- Fórmulas utilizadas

II.6.1. Fórmula para aplicar desviación estándar

DS= Desviación estándar del comprimido.

W= Promedio del peso (comprimido).

Wn= Valores del peso del comprimido.

n= Número de valores del peso del comprimido.

$$DS = \sqrt{\frac{\sum(W - W_n)^2}{n - 1}}$$

II.6.2.- Fórmula para aplicar el coeficiente de variación del comprimido.

CV= Coeficiente de variación.

DS= Desviación estándar del comprimido.

W= Promedio del comprimido.

$$CV = \frac{DS}{W} * 100$$

CAPÍTULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.1.- Criterios organolépticos

Tabla 2. Características organolépticas de los comprimidos.

Criterio	Paracetamol (Rocnarf)	Paracetamol (Caplin Point)	Paracetamol (Reyoung)	Paracetamol (Genfar)	Paracetamol (Ecuauímica)
Forma	Cilíndrica plana Biselada	Cilíndrica plana Biselada	Cilíndrica plana Biselada	Cilíndrica plana Biselada	Cilíndrica plana Biselada
Color	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco
Apariencia	Lisa Intacta	Lisa Intacta	Lisa Intacta	Lisa Intacta	Lisa Intacta
Dimensiones	13mm	13mm	13mm	13mm	13mm
Ranurado	Con 1 línea de fracturación	Con 1 línea de fracturación	Con 1 línea de fracturación	Con 1 línea de fracturación	Con 1 línea de fracturación

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla 2 encontramos los resultados de las propiedades organolépticas de las cinco casas farmacéuticas. Los comprimidos analizados de paracetamol 500 mg contienen uniformidad en cuanto al color blanco, a la forma cilíndrica plana y biselada, sin anomalías en su apariencia, con una línea de división en el centro y de dimensiones de 13 mm cada tableta; ya que no se evidencia la aparición de coloración adicional, desprendimiento de polvo, ni resquebrajamiento que afecte la calidad del medicamento, podemos indicar que las tabletas fueron envasadas correctamente.

III.2.- Resultado de la uniformidad de peso del paracetamol.

Tabla 3.- Uniformidad de peso (% de variación) del paracetamol 500 mg

Peso promedio del paracetamol (mg)					
	Rocnarf	Caplin Point	Reyoung	Genfar	Ecuaquímica
1	0.63	0.61	0.59	0.55	0.58
2	0.62	0.61	0.58	0.55	0.59
3	0.61	0.62	0.59	0.55	0.59
4	0.63	0.59	0.59	0.55	0.60
5	0.63	0.60	0.59	0.56	0.60
6	0.62	0.61	0.58	0.55	0.60
7	0.61	0.59	0.59	0.56	0.61
8	0.61	0.61	0.59	0.55	0.60
9	0.63	0.59	0.59	0.54	0.60
10	0.62	0.60	0.59	0.55	0.60
11	0.63	0.61	0.59	0.55	0.58
12	0.62	0.61	0.58	0.55	0.59
13	0.61	0.62	0.59	0.55	0.59
14	0.63	0.59	0.59	0.55	0.60
15	0.63	0.60	0.59	0.56	0.60
16	0.62	0.61	0.58	0.55	0.60
17	0.61	0.59	0.59	0.56	0.61
18	0.61	0.61	0.59	0.55	0.60

19	0.63	0.59	0.59	0.54	0.60
20	0.62	0.60	0.59	0.55	0.60
Promedio	0.621	0.603	0.588	0.551	0.597
DS	0.0085	0.0103	0.0041	0.00552	0.0080
CV	1.372	1.71	0.698	1.002	1.342

Fuente: Elaboración propia

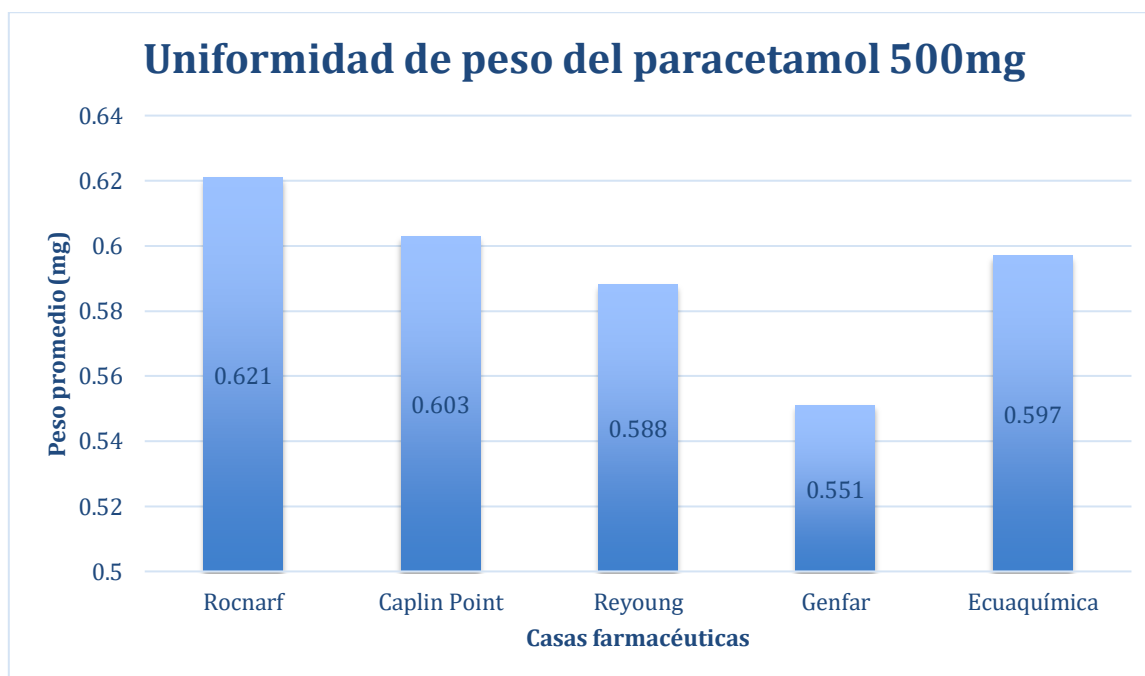


Figura N° 1. *Peso promedio de tabletas de Paracetamol de 500 mg*

Fuente: Elaboración propia

Rocnarf, Caplin Point y Ecuauímica presentan un peso promedio 0.621 mg, 0.603 mg y 0.597 mg respectivamente, los cuales son superiores a Reyoung y Genfar cuyos valores son de 0.588 mg y 0.551 mg; mediante el análisis estadístico se observa que ninguno superó el porcentaje de coeficiente de variación del 5%,

cumpliendo con los requisitos de calidad que establece la USP 30. Indicándonos que estos mantienen un rango de dispersión proporcional a su valor de pesaje.

De forma similar, Quiróz encontró que las seis casas comerciales analizadas en su estudio cumplen con los rangos de peso establecidos, es decir están dentro de los parámetros requeridos. Este resultado concuerda con lo que se halló aquí, ya que a pesar de que los valores de nuestro estudio varían se encuentran dentro de los valores de referencia.

III.3.- Resultado de las dimensiones del paracetamol.

Tabla 4.- Dimensiones de los comprimidos de paracetamol.

Número de comprimidos	Rocnarf (mm)	Caplin Point (mm)	Royoung (mm)	Genfar (mm)	Ecuaquimica (mm)
1	13	13	13	13	13
2	13	13	13	13	13
3	13	13	13	13	13
4	13	13	13	13	13
5	13	13	13	13	13
6	13	13	13	13	13
7	13	13	13	13	13
8	13	13	13	13	13
9	13	13	13	13	13
10	13	13	13	13	13
Promedio	13	13	13	13	13
DS	0	0	0	0	0
CV	0	0	0	0	0

Fuente: Elaboración propia

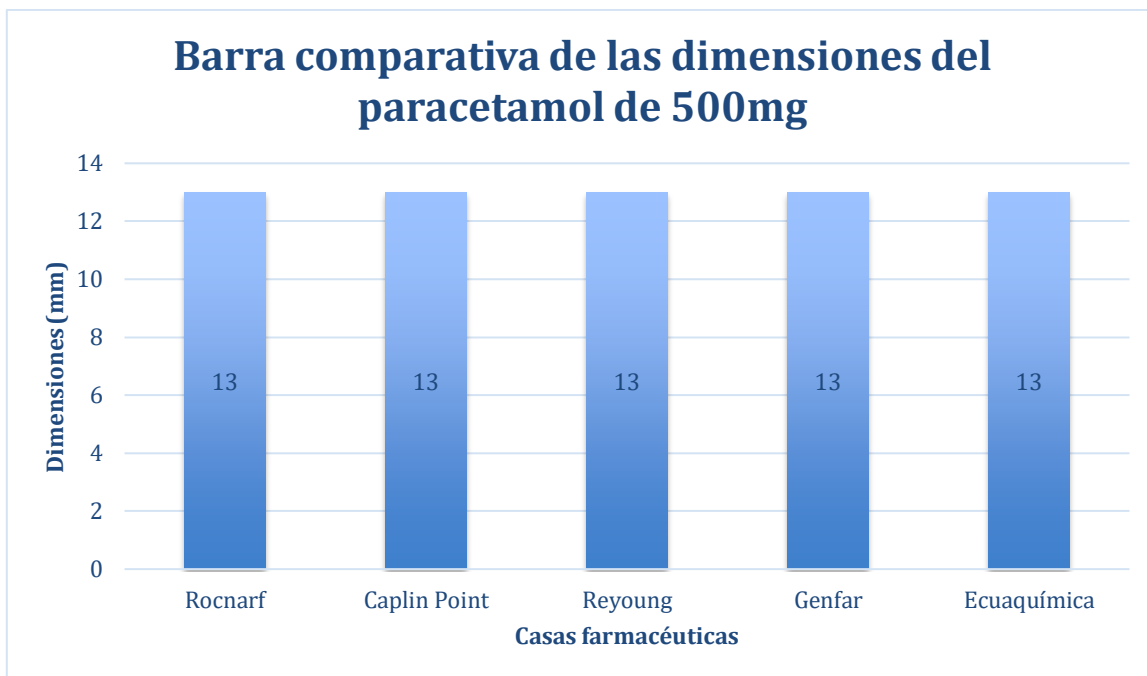


Figura 2: Comparación de las dimensiones del paracetamol de las diferentes casas farmacéuticas.

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 4 y figura 2 se reflejan los resultados del tamaño de las 10 tabletas analizadas de paracetamol de 500 mg de las distintas casas farmacéuticas, en donde se puede observar una similitud de valores.

De igual forma, Quiroz obtuvo en su análisis referente a la prueba de diámetro en comprimidos de paracetamol de 500 mg que el grupo nacional tiene una media de 12,94 mm, con una desviación estándar de 0,14, el grupo multinacional tiene una media de 12,85mm, con una desviación estándar de 0,15; cumpliendo así con la especificación (8).

Concordando con lo obtenido en nuestro análisis, aunque no obtuvo un valor exacto de 13 mm, la media y la desviación estándar cumplen con los valores requeridos. Razón por la cual mantiene un diámetro adecuado para la administración en el tratamiento indicado al paciente, para evitar dificultades al momento de la ingesta del comprimido.

III.4.- Resultado analítico de la dureza de los comprimidos de paracetamol.

Tabla 5.- Comprimidos de paracetamol dureza.

Número de comprimidos	Rocnarf (N)	Caplin Point (N)	Reyoung (N)	Genfar (N)	Ecuaquímica (N)
1	13	14	13	14	11
2	13	14	14	14	12
3	14	13	14	14	14
4	14	14	14	14	14
5	14	13	12	14	14
6	14	12	14	14	14
7	14	14	14	14	14
8	14	14	14	14	14
9	14	14	14	14	14
10	14	12	14	14	14
Promedio	13,8	13,4	13,7	14,0	13,5
Desviación Estándar	0.421	0.843	0.674	0	1,080
CV %	3,05	6,3	4,92	0	8

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 5 se observan los resultados analizados de la dureza de diez tabletas de paracetamol de 500 mg de las diferentes casas farmacéuticas apreciándose diferencias entre los valores obtenidos, en donde las tabletas de la casa farmacéutica Genfar no presentan ninguna desviación estándar. Y los valores obtenidos se encuentran entre 13.4 y 14 N.

Lledó (2019) encontró en su estudio que los comprimidos de paracetamol de la casa comercial 1 y 3 si son correctas porque tienen resultados homogéneos en cada uno

de los comprimidos estudiados y la misma dureza media. Mientras que la dureza para la casa comercial 2 es un poco superior a las otras formulaciones indicando que quizá ese sea el motivo por el cual la disgregación era más lenta que en las otras dos.

Sin embargo, todas las tabletas analizadas cumplen con los parámetros ya que se encuentran dentro de los valores de referencia debido a que los resultados son mayores a 5 N. Por lo tanto, se puede decir que los comprimidos pueden soportar sin daño las diferentes manipulaciones de que son objeto.

III.5.- Resultados analíticos de la friabilidad de los comprimidos de paracetamol

III.5.1 Fórmula para calcular el porcentaje de friabilidad del paracetamol.

% F= Porcentaje de Friabilidad del comprimido

P1= Peso 1

P2= Peso 2

$$\%F = \frac{P1-P2}{P1} \times 100$$

III.5.2.- Resultado de pesos obtenidos

Tabla 6. Pesos obtenidos para el cálculo de la friabilidad

Peso (g)	Rocnarf	Caplin Point	Reyoung	Genfar	Ecuauímica
1	6,16	6,00	6,50	6,06	5,98
2	6,14	5,93	6,48	6,03	5,94

Fuente: Elaboración propia

III.5.3.- Resultado de la friabilidad del paracetamol.

Tabla 7. Porcentaje de friabilidad de los comprimidos de paracetamol

Casas farmacéuticas	Rocnarf	Caplin Point	Reyoung	Genfar	Ecuaquímica
Friabilidad (%)	0,32	1,17	0,31	0,50	0,67

Fuente: Elaboración propia

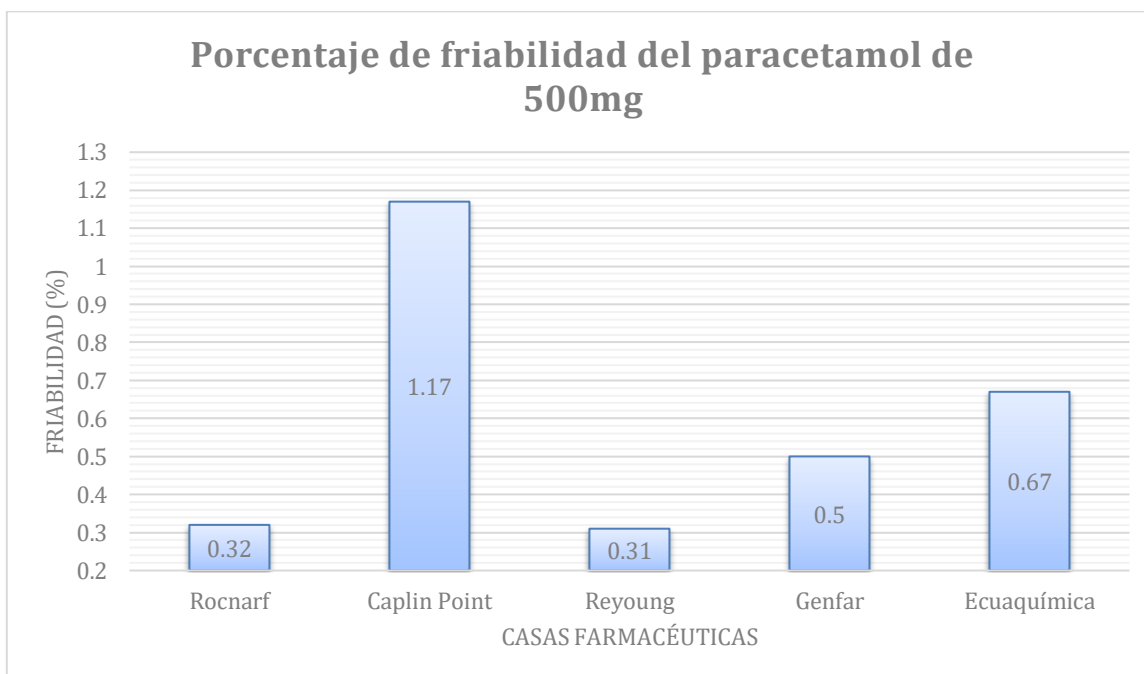


Figura 3: Comparación del porcentaje de friabilidad de los comprimidos de paracetamol de las diferentes casas farmacéuticas.

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 7 y figura 3 se visualizan los resultados obtenidos de la prueba de friabilidad de las 10 tabletas correspondientes a 6.5 g en peso de paracetamol de 500 mg de las diferentes casas farmacéuticas. Se evidenció que la pérdida de peso estuvo dentro del 1% especificado en la USP excepto para Caplin Point que tuvo más del porcentaje indicado.

No se observaron comprimidos agrietados, partidos o rotos luego de realizado el ensayo; indicándonos que hay una resistencia adecuada al desgaste en las etapas

de manufactura, empaque, transporte y manipulación para todas las casas farmacéuticas excepto para Caplin Point.

En el caso específico de Caplin Point se puede indicar que este no puede asegurar que las tabletas lleguen al consumidor final en la misma forma en las que se fabricaron, siendo este parámetro importante ya que es un indicador del comportamiento de la tableta ante la manipulación. Presentando un inconveniente ya que afectara la integridad de la uniformidad de dosificación.

Sin embargo, según la investigación realizada por Villar nos indica que el ensayo de friabilidad de las tabletas complementa las medidas de resistencia física, como es el ensayo de dureza, por lo que observamos incongruencias en los resultados de dureza y friabilidad de Caplin Point, ya que la dureza se encuentra dentro de los parámetros establecidos. Pero, también se tiene que tomar en cuenta, que hay factores que afectan estos parámetros como son el tipo y cantidad de aglutinante y la humedad empleados en su fabricación (28).

No debemos olvidar que cada casa farmacéutica realiza controles de los compuestos, ingredientes, control de pureza, eficacia, seguridad, etc. los cuales deben ser óptimos para su uso previsto; también que los productos farmacéuticos deben cumplir estrictamente los parámetros de calidad marcados por los entes reguladores para evitar algún error en su producto final (20).

III.6.- Resultados analíticos de la disgregación de los comprimidos de paracetamol.

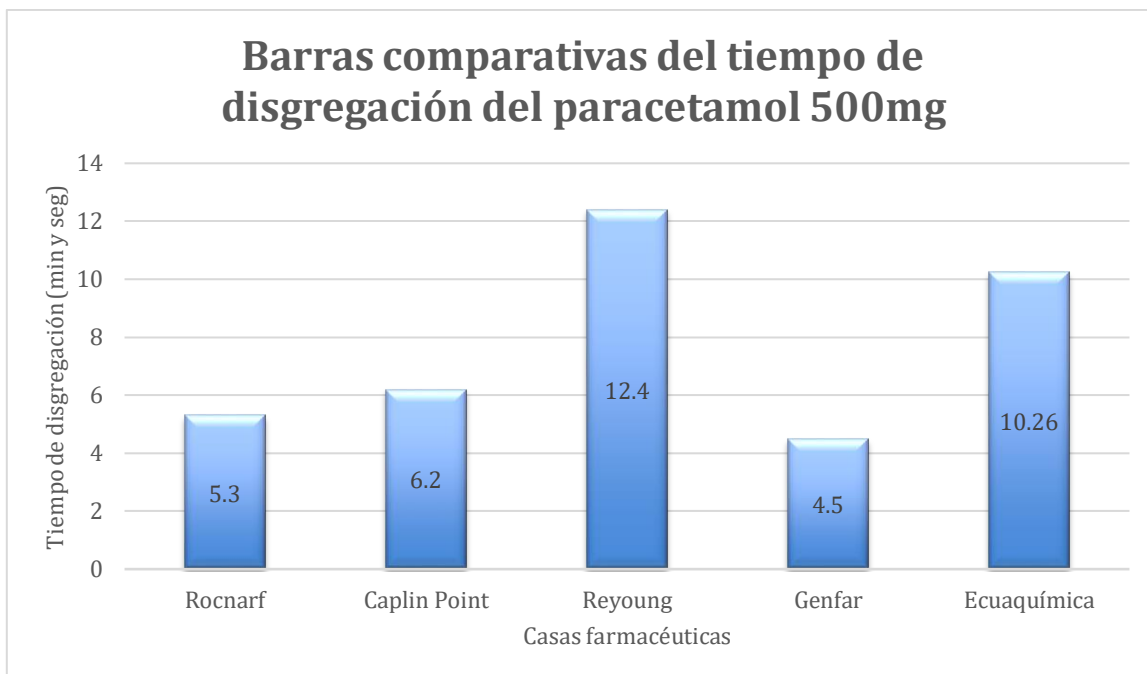


Figura 4: Comparación del tiempo de disgregación de los comprimidos de paracetamol de las diferentes casas farmacéuticas.

Fuente: Elaboración propia

En la figura 4 se observa el tiempo de dispersión de las tabletas de paracetamol de 500 mg de cada casa farmacéutica, Rocnarf 5'30", Caplin Point 6'20", Reyoung 12'40", Genfar 4'50", Ecuquímica 10'26".

La UPS 30 asigna un tiempo establecido máximo de desintegración de 30 minutos para las tabletas con el análisis tradicional empleado, en el proceso realizado todas las tabletas cumplen con este parámetro.

En su análisis realizado Lledó indica que sus tres formulaciones tienen unos resultados correctos según la Farmacopea ya que ninguna excede del tiempo medio establecido.

Sus resultados concuerdan con nuestro análisis, aunque las muestras de paracetamol presentan un tiempo de disgregación lento, pero están dentro de las especificaciones establecidas.

CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

IV.1.- CONCLUSIONES:

- Se aplicaron ensayos de propiedades organolépticas las cuales fueron homogéneas entre casas comerciales, en cuanto al diámetro de las tabletas todas presentaron un promedio de 13 mm, el ensayo de uniformidad de peso fue desde 0,621 – 0,551 mg siendo las tabletas de Rocnarf las que tienen mayor peso y las de Genfar con menor peso promedio, su dureza osciló entre 13,4 y 14 N , el ensayo de friabilidad fue menos del 1% para las cuatro casas farmacéuticas y de 1.17% para Caplin Point, para el ensayo de disgregación los valores fueron menores a 30 minutos obteniendo el menor valor para Rocnarf 5'30" y para Reyoung 12'40" el valor más alto. Concluyendo que todas las marcas analizadas pasan el control de calidad ya que sus valores se encuentran dentro de los límites planteados por la farmacopea; excepto Caplin Point ya que su valor de friabilidad estuvo por encima del valor establecido por la USP 30 pero el cual ya fue discutido y analizado anteriormente.
- Se comparó mediante el análisis estadístico al ensayo de uniformidad de peso y se observó que el peso promedio de ninguno superó el porcentaje de coeficiente de variación del 5%, manteniendo un rango de dispersión proporcional a su valor de pesaje, el diámetro tuvo un CV y DS de 0 indicándonos que los datos tienen una distribución uniforme es decir que cumplen con los estándares planteados, la dureza tuvo un DS que va entre 0 y 1.08 y un CV que va desde 0 hasta 8% con lo que podemos indicar que los datos son consistentes ya que no hay un gran cambio en la desviación, además el coeficiente de variación se mantiene menor a 30% por lo que nos indica que el promedio de la dureza encontrada en el estudio es representativa para el conjunto de muestras analizadas.

- Sin tomar en cuenta el dato de friabilidad alterado que pudo darse por motivos diversos ya evaluados; se ha comprobado que las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los medicamentos analizados son óptimas, ya que estos fármacos pasan previamente por varios controles y filtros para poder ser comercializados a nivel nacional.

IV.2.- RECOMENDACIONES

- Promover estudios de equivalencia farmacéutica “*in vitro*” del resto de medicamentos comercializados en el país, para de esta forma garantizar que los mismos sean eficaces, seguros y de calidad.
- Se sugiere a las autoridades de salud pertinentes, que al momento de proceder a las licitaciones para adquirir medicamentos exijan y evalúen estándares de equivalencia farmacéutica para aumentar la confiabilidad de la efectividad del fármaco y evitar poner a los pacientes en riesgo.
- En cuanto al ensayo de friabilidad tomar en cuenta que algunos fármacos absorben agua del ambiente es decir son higroscópicos por lo que los resultados pueden alterarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mateos Páez L. Calidad de EFG. Garantía de fabricación. Farm Prof. 1 de junio de 2002;16(6):78-85.
2. Gary Salazar. HISTORIA DEL PARACETAMOL: Un Viaje a través del Tiempo y su Impacto en la Medicina Moderna [Internet]. [citado 13 de enero de 2024]. Disponible en: <https://es.linkedin.com/pulse/historia-del-paracetamol-un-viaje-trav%C3%A9s-tiempo-y-su-salazar-rondon>
3. Hernández NBA, Cedeño KEB, Moreira KMS, Romero SLA. Tratamiento de intoxicación aguda por acetaminofén. RECIAMUC. 1 de abril de 2019;3(2):488-502.
4. Matute Crespo M, Montero Matamala A. Revisión del tratamiento farmacológico del dolor secundario a artrosis con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB). Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2021 [citado 14 de enero de 2024]; Disponible en: <http://gestoreditorial.resed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=389629157-249244315268>
5. El Comercio. Un 10% de medicamentos en países en desarrollo son falsos o de mala calidad - El Comercio [Internet]. 2017 [citado 13 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.elcomercio.com/tendencias/salud/medicamentos-paisesendesarrollo-falsos-calidad-oms.html>
6. Galárraga A S, Hidalgo S A, Rivas T A. Medicalización y uso de analgésicos, según estudiantes de la Facultad de Medicina. Un estudio realizado en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Cuad Méd Soc. 2021;61(3):115-25.
7. Castillo Apolonio CR. Prevalencia del uso de paracetamol en pobladores del distrito de Macará, Carhuaz - Ancash. Septiembre - Diciembre. [Internet]. [Chimbote - Perú]: Universidad Católica Los Ángeles Chimbote; 2021. Disponible en: http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13032/23609/PARACETAMOL_PREVALENCIA_CASTILLO_APOLONIO_CARMEN_ROSA.pdf?sequence=1&isAllowed=y

8. Rodríguez-Saavedra L, Cruz-Aranda L, Cruz-Julca C, Alva-Plasencia P, Rodríguez-Saavedra L, Cruz-Aranda L, et al. Calidad biofarmacéutica e intercambiabilidad de medicamentos. *Ars Pharm Internet*. septiembre de 2021;62(3):315-27.
9. Quiroz Sani Geoconda Maribel. EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA IN VITRO EN COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL (500mg) DE TRES INDUSTRIAS FARMACÉUTICAS MULTINACIONALES Y TRES INDUSTRIAS FARMACÉUTICAS ECUATORIANAS. [Internet]. [Riobamba - Ecuador]: ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO; 2019. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/13070/1/56T00888.pdf>
10. Lledó López M del C. CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS [Internet]. [Sant Joan d'Alacant]: Universitas Miguel Hernández; 2019. Disponible en: <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/7987/1/TFG%20Maria%20Lled%C3%B3%20L%C3%B3pez.pdf>
11. Rocano YMG, Mejía MTP, Campoverde DPA, Suárez JAB. Evaluación de dureza, friabilidad, disgregación y disolución en comprimidos de paracetamol de 500 mg. *Polo Conoc*. 3 de mayo de 2023;8(5):233-45.
12. Lozano M, Córdova D, Córdova M. Manual de Tecnología Farmaceutica Lozano [Internet]. España: Elsevier; 2012 [citado 15 de junio de 2023]. 456 p. Disponible en: https://www.academia.edu/20230510/Manual_de_Tecnologia_Farmaceutica_Lozano
13. Lifshitz Guinzberg A. Las alternativas farmacéuticas: Medicamentos innovadores, de patente, genéricos, similares y otros. *Rev Fac Med México*. octubre de 2011;54(5):46-9.
14. Davit E. Comparación de medicamentos genéricos e innovadores: una revisión de 12 años de datos de bioequivalencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). FDA [Internet]. 2 de septiembre de 2019 [citado 3 de diciembre de 2023]; Disponible en:

<https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/medicamentos-genericos-preguntas-y-respuestas>

15. Vargas I. El Paracetamol: Origen, Clasificación y Uso Médico [Internet]. Dr. Ivan Vargas. 2023 [citado 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ivanvargas.com.br/paracetamol-origen-uso/>

16. González Calvo T. Intoxicación aguda por sobredosis de paracetamol. 7 de junio de 2018 [citado 14 de diciembre de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/14092>

17. Fernández PL. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana; 2015. 1404 p.

18. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Rang HP, MD YKL MB Bs MRCP, MacEwan D. Rang Y Dale. Farmacología. Elsevier Health Sciences; 2020. 807 p.

19. Campos Cachique CP, Cárdenas García M. Identificación primaria y verificación de la calidad de tabletas de paracetamol 500 mg. Expedido en boticas de Iquitos por ensayo de disolución y cromatografía de capa fina. 2020;

20. Benbrahim N. ¿Hay suficiente control de calidad en la industria farmacéutica? [Internet]. Biosanitario. 2023 [citado 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.inesem.es/revistadigital/biosanitario/control-de-calidad-en-la-industria-farmaceutica/>

21. PACFARM. Guía para la evaluación técnica organoléptica de la calidad de los medicamentos [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/353244-guia-para-la-evaluacion-tecnica-organoleptica-de-la-calidad-de-los-medicamentos>

22. Bardález IR. Control de proceso en la fabricación de comprimidos recubiertos de diclofenaco sódico 50 mg tableta con recubierta entérica. [Internet]. [Lima-Perú]: Norbert Wiener; 2017. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/2504/TESIS%20Rodriguez%20Ireny.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

23. Villar Alvez J. FACTORES QUE AFECTAN A LA COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS [Internet]. [Sevilla]: Universidad de Sevilla; 2017. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/66472>
24. Sandi B. FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS COMPRIMIDOS. [citado 18 de diciembre de 2023]; Disponible en: https://www.academia.edu/9743503/FORMAS_FARMACEUTICAS_SOLIDAS_COMPRIMIDOS
25. Farmacopea de los Estados Unidos de América. 〈1217〉 Tablet Breaking Force [Internet]. [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M99937_02_01.html
26. Farmacopea de los Estados Unidos de América. 〈1216〉 Tablet Friability [Internet]. [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M99935_02_01.html
27. Farmacopea de los Estados Unidos de América. 〈701〉 Disintegration [Internet]. [citado 15 de junio de 2023]. Disponible en: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M99460_03_01.html
28. Villar J. FACTORES QUE AFECTAN A LA COMPRESIÓN DE COMPRIMIDOS. 2017;

ANEXOS

ANEXO 1. Procedimiento experimental

	
<p>Imagen 1. Ensayo de las características organolépticas</p>	<p>Imagen 2. Ensayo uniformidad de peso</p>
	
<p>Imagen 3. Ensayo de friabilidad</p>	<p>Imagen 4. Ensayo de dureza</p>



Imagen 5. Ensayo de disgregación

Fuente. - Universidad Católica de Cuenca

Autores: Guamán Espejo Walter Lenin

Jadán Cadmilema Miriam Alexandra

ANEXOS REQUERIDOS

Anexo 2. Autorización para subir al repositorio digital.

 <p>Universidad Católica de Cuenca</p>	AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL
Autorización de publicación en el repositorio institucional	
<p>Walter Lenin Guamán Espejo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105075931. Miriam Alexandra Jadán Cadmilema portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0104832092 En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS Y BIOFARMACÉUTICAS DE DIFERENTES MARCAS COMERCIALES DE TABLETAS DE PARACETAMOL 500 MG” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.</p>	
Cuenca, 23 de abril de 2024	
 F: Walter Lenin Guamán Espejo C.I. 0105075931	 F: Miriam Alexandra Jadán Cadmilema C.I.: 0104832092
 www.ucacue.edu.ec	