



InterSedes
ISSN: 2215-2458
ISSN: 2215-2458
Sedes Regionales

Pérez-López, Esteban; Rojas-Hernández, Alfonso
Estudio de uniformidad de contenido en tabletas de acetaminofén
de 500 mg en nueve marcas de consumo en Costa Rica
InterSedes, vol. XVIII, núm. 38, 2017, Julio-Diciembre, pp. 15-26
Sedes Regionales

DOI: 10.15517/isucr.v18i38.32666

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66655467002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

InterSedes

Revista Electrónica de las Sedes Regionales de la Universidad de Costa Rica



Estudio de uniformidad de contenido en tabletas de acetaminofén de 500 mg en nueve marcas de consumo en Costa Rica

Esteban Pérez – López y Alfonso Rojas – Hernández

InterSedes, N° 38. Vol 18. Julio-diciembre (2017). ISSN 2215-2458

URL: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/intersedes>

DOI <https://dx.doi.org/10.15517/isucr.v18i38>

InterSedes Revista Electrónica de las Sedes Regionales, Universidad de Costa Rica, América Central. Correo electrónico: intersedes@gmail.com

Dr. Edgar Solano Muñoz, Director. Teléfono: (506) 2511 0654. Correo electrónico: edgar.solano@ucr.ac.cr

Editor Técnico: Bach. David Chavarría. Correo-electrónico: chavarriagd@gmail.com

Montaje de texto: Licda. Margarita Alfaro Bustos. Correo electrónico: margarita.alfarobustos@gmail.com

Consejo Editorial Revista InterSedes

Dr. Edgar Solano Muñoz. Director. Sede Guanacaste. Universidad de Costa Rica

M.L Mainor González Calvo. Sede Guanacaste. Universidad de Costa Rica

M.L Neldys Ramírez Vásquez. Sede Guanacaste. Universidad de Costa Rica

Dr. Pedro Rafael Valencia Quintana. Universidad Autónoma de Tlaxcala. Facultad de Agrobiología. México.

M en C.A. Juana Sánchez Alarcón. Universidad Autónoma de Tlaxcala. Facultad de Agrobiología. México.

Mag. Marcelo Pérez Sánchez, Universidad de la República de Uruguay. Uruguay

Maria T. Redmon. Modern Languages & Literatures, Spanish. University of Central Florida.

Dr. Mario Alberto Nájera Espinoza. Universidad de Guadalajara. México.

Ing. Alex Roberto Cabrera Carpio, Mgtr. Universidad Nacional de Loja-Ecuador.

Dr. Leonel Ruiz Miyares. Centro de Lingüística Aplicada (CLA). Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, Santiago de Cuba. Cuba.

Magíster Bibiana Luz Clara. Profesora e Investigadora de la Universidad FASTA, Mar del Plata. Argentina.

Carlos José Salgado. Profesor del área de mercadeo. Universidad de La Sabana. Colombia.

Daniel Hieraux-Nicolas. Universidad Autónoma de Querétaro. Facultad de Ciencias Políticas y Sociales. México.

Rodolfo Solano Gómez. Instituto Politécnico Nacional - IPN-Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional Unidad Oaxaca, México.

José Miguel Guzmán Palomino. Universidad de Almería, España.

Dr. José Luis Gómez Olivares. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. México.



Revista Electrónica de las Sedes Regionales de la Universidad de Costa Rica, todos los derechos reservados. Intersedes por intersedes.ucr.ac.cr/ojs está bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Costa Rica License](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/cr/).

Estudio de uniformidad de contenido en tabletas de acetaminofén de 500 mg en nueve marcas de consumo en Costa Rica

Study of content uniformity in tablets of acetaminophen 500 mg in nine consumer brands in Costa Rica

ESTEBAN PÉREZ – LÓPEZ¹

ALFONSO ROJAS – HERNÁNDEZ²

Recibido: 12.05.17

Aprobado: 10.02.18

DOI: <https://doi.org/10.15517/isucr.v18i38.32666>

Resumen

En este artículo 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. El estudio formó parte del proyecto de investigación 540-B5-028 inscrito en la Universidad de Costa Rica, y el mismo consistió en el análisis cuantitativo de la uniformidad de contenido de acetaminofén en diez dosis ensayadas para cada producto de manera independiente, utilizando comprimidos de un mismo lote en las pruebas ejecutadas en los dos años a cada marca, antes del vencimiento del producto; realizando la cuantificación por espectrofotometría ultravioleta. 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.

Palabras Clave: acetaminofén; paracetamol; tabletas; comprimido; uniformidad de contenido; control de calidad.

Abstract

This article presents the results of the comparative study of nine brands of acetaminophen tablets 500 mg marketed detailed in Costa Rica, during the years 2015 and 2016. The study was part of the research project 540-B5-028 enrolled in the University of Costa Rica, and it consisted of the quantitative analysis of content uniformity of acetaminophen in ten doses tested for each product independently, using tablets of the same batch tests in the two years to each brand, before the

¹ Costarricense. Máster en Sistemas Modernos de Manufactura y Bach. en Laboratorista Químico. Docente e Investigador UCR-Recinto Grecia. Email: esteban.perezlopez@ucr.ac.cr

²Costarricense. Bach. en Laboratorista Químico. Laboratorista Químico en Dos Pinos. Email: ponchorh@hotmail.com

expiration of the product; performing quantitation by ultraviolet spectrophotometry. All brands analyzed yielded favorable data regarding the specifications established according to USP 38 for the test for uniformity of content, resulting in an AV no more than 15 for each brand tested in both years. However, statistically it demonstrated that no significant difference for that obtained in the active substance content in 2015 with respect to 2016, six marks considered; and only three brands showed consistent results between the two years. In addition, the analysis shows involvement Anova results by factors make, year and their interaction.

Keywords: acetaminophen, paracetamol, tablets, tablet, content uniformity, quality control.

Introducción

En la actualidad se hace obligatorio que se investigue sobre la calidad de los medicamentos de uso masivo, así como en aquellos que por sus características específicas pueden causar efectos adversos muy marcados en el ser humano. Sáenz & Laclé (1999) mencionan que el paracetamol o acetaminofén es un medicamento de alto consumo en Costa Rica. Esto despierta gran interés para estudios de calidad a nivel de laboratorio físico químico, en el que se apliquen pruebas que no sean las de rutina según la monografía individual establecida en las farmacopeas oficiales, ya que dichas pruebas son obligatorias para que el producto pueda salir al mercado y llegue al consumidor meta. Según Mancipe, Fernández & Fernández (2010) el acetaminofén es uno de los analgésicos de más amplio uso en el mundo. Su buen perfil de seguridad, eficacia y el hecho de ser un medicamento de venta libre, hacen que la formulación y la utilización de este fármaco sea muy común, tanto en la población adulta como en la pediátrica. Los cuadros de intoxicación por acetaminofén son causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias; por tal razón, los médicos de estas áreas deben tener un claro conocimiento sobre la fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento.

Es importante indicar que las pruebas de control de calidad incluidas en la farmacopea, y en general las descritas en los registros, se plantean de manera que se puedan emplear para una muestra reducida, como por ejemplo uno o unos pocos envases de una especialidad farmacéutica, en el caso de productos terminados, o una pequeña porción de materia prima (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010). Con este estudio se siguió como meta, el evidenciar las condiciones de variabilidad u homogeneidad de las distintas marcas de tabletas de acetaminofén de 500 mg que se consumen en Costa Rica, con el fin de informar sobre resultados comparativos de una prueba que no se realiza como control de calidad de rutina de la forma farmacéutica y dosis indicada para el paracetamol, por un período de dos años en el que se reflejara asimismo los posibles cambios en los resultados obtenidos entre un año y otro, sometiendo a prueba tabletas de un mismo lote para cada marca, sin haber llegado a su vencimiento.

Fundamento teórico

Todo medicamento debe ser controlado en cuanto a su calidad en la producción, con el fin de garantizar que no se expone al consumidor final a riesgos por “no calidad” del producto. Aunado a esto el paciente debe seguir las instrucciones estrictas que se establecen para el adecuado consumo de cualquier medicamento, según las indicaciones de las autoridades sanitarias y profesionales en salud. Los principios activos que se utilizan en los medicamentos presentan una gran variedad de actividades farmacológicas y propiedades toxicológicas e indiscutiblemente, la tableta comprimida es una de las formas de dosificación de fármacos más populares hoy en día; casi la mitad de todas las medicinas recetadas se ofrecen en forma de tabletas (Bravo, 2014).

El paracetamol o acetaminofén, se cualifica como un metabolito analgésico que encierra efectos analgésicos y antipiréticos, su acción antinflamatoria es débil sin embargo es efectiva para aliviar algunos efectos adversos, asimismo se absorbe en el organismo (tracto digestivo) en un corto tiempo, su pico máximo de absorción se alcanza en aproximadamente una o dos horas de su administración (Castro, 2016). Las dosis terapéuticas o repetidas de paracetamol no tienen efecto sobre los aparatos cardiovascular y respiratorio, no irrita el estómago, no causa erosión ni hemorragia, que a veces se observa después de la administración de salicilato y no genera los efectos colaterales de la aspirina (Mancipe et al. 2010).

Esta sustancia actúa por medio de la inhibición de la enzima ciclooxygenasa (COX), responsable de la producción de prostaglandinas, estas últimas son sustancias importantes en el proceso de la inflamación y generan manifestaciones clínicas; de ésta manera el dolor provocado por algún factor fisiológico es controlado y al mismo tiempo se disminuyen los efectos nocivos (Castro, 2016). Según Castro (2016), la dosis tóxica de la acetaminofén se basa en los niveles basales de glutatión en cada individuo, así como de otros factores como la ingestión crónica del alcohol, uso de fármacos relacionados con anticonvulsivos, la mala nutrición, la genética y la edad, por ejemplo, los ancianos y niños están más expuestos a la intoxicación por sobredosis de éste fármaco.

Sin embargo se dice que la dosis tóxica del paracetamol es 100-150 mg/kg, aunque para los niños menores de 8 años, en los cuales el metabolismo hepático del paracetamol parece ser diferente al de los niños mayores y adultos, es posible que la toxicidad se dé en ingestas inferiores a 200 mg/kg (Roldán & López, 2012). Los efectos adversos que se pueden presentar por el tratamiento con acetaminofén, son: náuseas, vómito y dolor abdominal, dificultad o dolor al orinar, disminución del volumen urinario, erupción cutánea, neutropenia, pancitopenia o leucopenia, cansancio, ictericia, necrosis del hígado, necrosis tubulorenal e hipoglucemia (Mendoza, 2008).

Calidad en acetaminofén

La calidad de un medicamento se puede definir como el conjunto de propiedades físicas, químicas y biológicas que un medicamento debe poseer y mantener a través del tiempo para lograr su objetivo elemental, y ejercer una acción terapéutica (Consuegra & Torres, 2014). Según Consuegra & Torres (2014) con respecto a la calidad de un medicamento es necesario evaluar qué factores la modifican o disminuyen; por ejemplo, tenemos como la temperatura puede afectar la estabilidad de un fármaco, promoviendo reacciones de degradación prematuras, que pueden abarcar desde cambios de pH, hasta interacciones entre las moléculas del fármaco y, posiblemente resultando en un aumento o disminución de su actividad terapéutica. En ese sentido, la temperatura es una variable intrínseca de las condiciones de almacenamiento que influye la estabilidad de un fármaco, y por consiguiente su calidad.

En el caso puntual de la prueba de uniformidad de contenido en medicamentos sólidos orales como las cápsulas y las tabletas (comprimidos), esta prueba se refiere al examen para determinar la variabilidad en la cantidad del principio activo presente en unidades que sirven de muestra de un determinado lote (Duran, 2011). La uniformidad de contenido, aunque se puede aplicar en todas las formas farmacéuticas sólidas orales, se aplica obligatoriamente a medicamentos en los que el contenido de principio activo es menor a 25 mg, o en aquellos casos en los que la cantidad de principio activo representa menos del 25% del tamaño total de la dosis en cuanto a su peso (USP 38, 2015). Lo novedoso de este estudio en acetaminofén 500 mg/tab. aparte del carácter comparativo entre marcas, y el año de análisis, radica en aplicar una prueba más estricta, que la real exigida para medir la variabilidad en tabletas de dosis tan altas, como lo es la uniformidad de dosis unitaria por variación de peso, en la que se mide la variabilidad con el peso por tableta, medido en balanza analítica con exactitud de 0,1 mg y este peso se relaciona con el porcentaje de lo etiquetado obtenido para la prueba del ensayo.

Según USP 38 (2015) la prueba de uniformidad de contenido consiste en analizar diez dosis individuales del fármaco y determinar el porcentaje de principio activo presente en cada dosis ensayada, para lo cual la especificación establece que el valor de aceptación (AV) calculado no debe ser mayor a $L_1 = 15$, donde L_1 hace referencia a la primera etapa del análisis donde se aplica el criterio de cumplimiento con diez dosis ensayadas. Si las primeras diez dosis no cumplen con el criterio de aceptación, se ensayan veinte dosis más y al final se procede con la estimación del valor de aceptación según se indica en el capítulo general 905 de la USP 38, en donde para el total de las treinta dosis analizadas el valor de aceptación (AV) calculado no debe ser mayor a $L_2 = 25$.

Según la literatura consultada, estudios de uniformidad de contenido como el detallado en este artículo no son muy comunes, pero existen estudios de calidad en paracetamol como el indicado

por Jiménez, Castillo & Gordillo (1990) quienes estudiaron la solubilidad de distintas materias primas de acetaminofén por el método estándar en agua y en función del tiempo de equilibrio en los solventes puros agua, etanol, propilenglicol y glicerina, a 20 y 31°C. Los resultados evidenciaron un comportamiento similar para todas las muestras, en cuanto a solubilidad estándar y equivalencia en la solubilidad en función del tiempo de equilibrio en los solventes mencionados excepto en propilenglicol, donde se presentaron variaciones estadísticamente significativas.

Otros estudios de paracetamol que se han realizado son, como el que indica Ramones (2002) realizado en México, en el cual se estudia la cinética de degradación del acetaminofén de patente y el genérico en el plasma de dos voluntarios. El análisis de acetaminofén en plasma se hizo utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución con detección en ultravioleta. La cinética evidenció que el medicamento genérico se absorbió mucho más rápido que el de patente y también se eliminó más rápido, el medicamento de patente duró más tiempo en el organismo de los dos voluntarios, la concentración máxima de acetaminofén genérico ocurre a las 2.52 horas y a 2.45 en el de patente. Reyes (2003) realizó el estudio de perfiles de disolución de cuatro marcas de paracetamol que se consumen en Nicaragua, en el cual dos de las marcas estudiadas fueron de fabricación en ese mismo país. La investigación evidenció que una de las marcas fabricadas en ese país, no cumple con lo especificado en la farmacopea utilizada como referencia.

Por su parte, Operto, Castellano, & Kaufman (2008) realizan un estudio en tabletas de acetaminofén de 500 mg, en el que incluyen ensayos de friabilidad, disgregación, disolución y uniformidad de dosis (por variación de peso), además del contenido de principio activo. En este caso, como se indica no se evaluó la uniformidad de dosis unitaria por uniformidad de contenido, sino por variación de peso que es la forma sugerida por la farmacopea para la dosis de 500 mg. Dicho estudio realizado en Argentina arrojó que 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 (Operto et al, 2008).

En Colombia, León, Osorio & Matiz (2015) realizaron un estudio biofarmacéutico de tabletas de acetaminofén en el cual, el análisis comparativo de los productos, permitió evidenciar marcadas diferencias en cuanto a la liberación in vitro del principio activo, sin embargo ninguno de los productos evaluados, incumple este importante parámetro de calidad. Todos los productos cumplieron con las especificaciones oficiales de identificación y valoración del principio activo, uniformidad de dosificación y tiempo de desintegración.

Ávalos (2016), realizó un estudio de estabilidad a largo plazo (12 meses, 30°C) para tabletas de acetaminofén de 500 mg, dicho estudio evidenció el cumplimiento de características físicoquímicas especificadas para el producto analizado, luego de aplicar las pruebas establecidas en la monografía individual que establece la USP. Por último, en investigaciones para evaluar el efecto terapéutico, Santaella & Rodríguez (2005) realizaron un estudio para conocer la eficacia de los medicamentos paracetamol e ibuprofeno, para el manejo del dolor posoperatorio en pediatría; y obtuvieron como resultados que ambos medicamentos proporcionan un tiempo de analgesia similar, para cirugía ambulatoria pediátrica, siendo recomendable en estos procedimientos, además observaron que el dolor se presentó más súbito con paracetamol al término de su efecto que con Ibuprofeno.

Metodología

En la ejecución de la investigación se procedió al muestreo a inicios del 2015 de las nueve marcas de acetaminofén (500 mg/tab) a ser consideradas en el estudio (PME, LA SANTE, TYLENOL, CALOX PANADOL, MK, DENK, GENFAR y las de la CCSS que son de origen Chino), adquiriendo al menos 50 tabletas (de un mismo lote) del producto para cada marca, en farmacias de la zona de occidente de Costa Rica, específicamente en los cantones de Grecia, Sarchí, Naranjo, Palmares y San Ramón. Para la prueba aplicada a las tabletas tanto en el año 2015 como en el 2016, se diseño, validó e implementó un método espectrofotométrico derivado de diferentes opciones consultadas en farmacopeas, con el fin de realizarlo bajo las condiciones más favorables para el medicamento y las buenas prácticas de laboratorio. Las pruebas se realizaron en su totalidad en el Laboratorio de Química del Recinto de Grecia de la UCR, Sede de Occidente.

Los detalles específicos del método aparecen publicados en el artículo “Validación de un método para la determinación de acetaminofén en tabletas de 500 mg por espectrofotometría ultravioleta para la prueba de uniformidad de contenido” publicado en la Revista Intersedes Vol. 17. núm. 35. (2016). Específicamente el método analítico utilizado es por espectroscopía ultravioleta a una longitud de onda de trabajo de 242 nm, empleando como disolvente ácido clorhídrico a una concentración de 0,1 M (Pérez & Rojas, 2016).

De igual manera, para los pormenores en cuanto a criterios de aceptación y generalidades de la prueba específica de uniformidad de dosis unitaria por la modalidad de uniformidad de contenido, se empleó lo estipulado en el capítulo general 905 de la Farmacopea Oficial de los Estados Unidos (USP 38, 2015). Asimismo, en el análisis de datos se aplicaron criterios estadísticos según Montgomery (2001), como pruebas de hipótesis de comparación entre dos medias con varianzas conocidas o iguales, con el fin de determinar si estadísticamente hay diferencias en los resultados

obtenidos para cada marca según el año. También se realizó el análisis de varianza de dos factores con varias muestras por grupo (ANOVA), con el fin de determinar si hay afectación por los factores involucrados, como lo son: la marca analizada, el año de análisis, además de la interacción de ambos factores.

Resultados y discusión

Una vez concluida la etapa de análisis para las pruebas de uniformidad de contenido de las tabletas de acetaminofén en los dos años considerados para el estudio (2015 y 2016), se completaron los resultados que se resumen en el cuadro 1. En este se puede observar el valor de porcentaje de lo etiquetado promedio, los respectivos desvíos estándar del porcentaje de lo etiquetado obtenido en cada caso, y el valor de aceptación AV derivado para la prueba de uniformidad de contenido ensayada para cada marca y cada año comprendido.

Cuadro 1. Resultados de la prueba de uniformidad de contenido según marca y año de análisis.

Marca	% de lo etiquetado		Desviación estándar		AV por año	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
PME	101,80	96,40	1,43	3,62	3,73	10,81
MK	98,82	98,80	0,97	2,09	2,33	5,01
LA SANTE	101,59	100,30	2,45	1,15	5,98	2,77
CALOX	100,41	104,30	1,56	1,30	3,74	5,92
GENFAR	102,46	98,70	1,88	2,14	5,48	5,12
TYLENOL	106,29	102,80	0,75	0,90	6,58	3,48
PANADOL	98,41	100,50	2,36	0,96	5,77	2,29
DENK	100,35	101,40	1,24	1,23	2,98	2,95
CCSS	102,25	98,40	2,76	1,77	7,37	4,37

En el total de datos obtenidos de los porcentajes de lo etiquetado individuales por tableta, se pudieron observar datos oscilando entre 92 y 107% (460 y 535 mg) de lo etiquetado en las diferentes marcas para el año 2015; mientras que en el año 2016 el comportamiento fue entre 86 y 106% (430 y 530 mg), significando esto en promedios que oscilan entre 96 y 107% en ambos años según lo observado en el cuadro anterior. Por su parte en cuanto a desviaciones estándar de la media, se obtuvieron valores entre 0.75 y 2.76 en el año 2015 y entre 0.90 y 3.62 en el 2016, lo que puede evidenciar una mayor variabilidad en algunas muestras de un año a otro.

Asimismo, en cuanto al valor de AV (valor de aceptación) estimado según capítulo general 905 de la USP 38, el cual no debe ser mayor a 15. Como se muestra en la figura 1, se obtuvieron valores entre 2.3 y 7.4 en el año 2015 y entre 2.2 y 10.9 en el 2016, lo que significa el cumplimiento

a cabalidad de las pruebas en ambos años para todas las marcas, pero también permite ver mayores cambios en algunas muestras de un año a otro, como lo fue específicamente en las marcas PME, MK y Calox. Dichos cambios fueron en desviación estándar, en el porcentaje promedio de lo etiquetado o en ambos, lo cual repercute directamente en el valor de AV.

En cuanto al mismo criterio (AV) fue posible observar una disminución en el resultado del segundo año con respecto al primero para las marcas: La Sante, Tylenol, Panadol y las de la CCSS, lo que se explica por una disminución en el contenido promedio de acetaminofén por tableta (expresado en porcentaje), disminución en la desviación estándar, o en ambos. Las restantes marcas mantuvieron muy estable el valor de AV obtenido entre ambos años.

Figura 1. Valor de aceptación (AV) obtenido para las diferentes marcas de acetaminofén en el año 2015 Vrs el año 2016

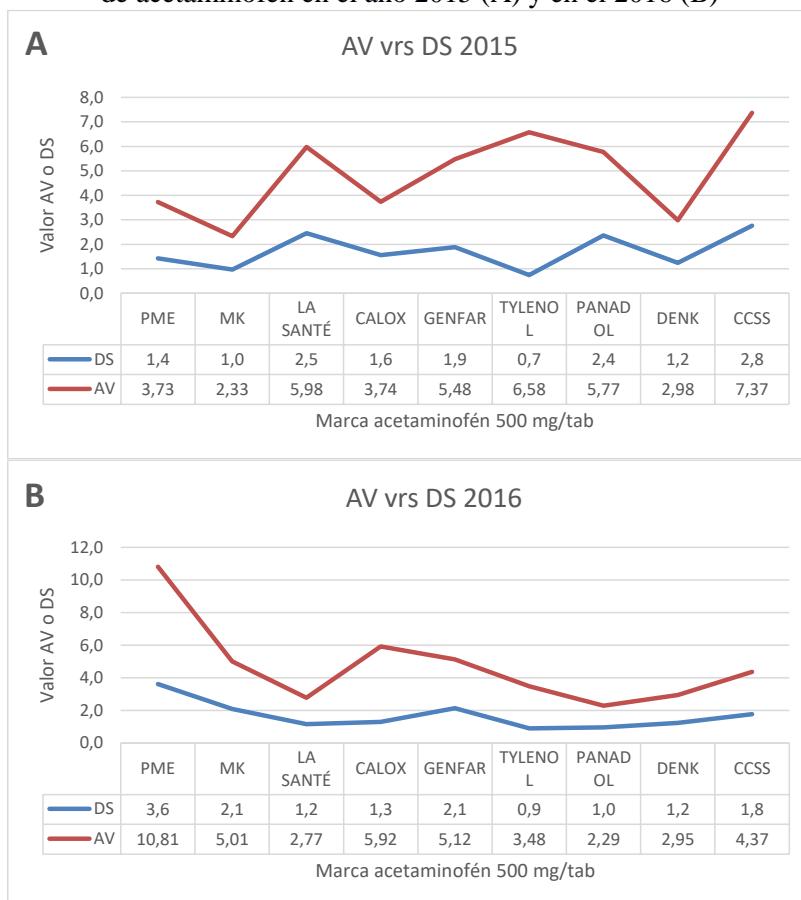


Al comparar los resultados obtenidos de AV con los respectivos valores de desviación estándar de la media para cada marca estudiada, tal y como se ilustra en la figura 2 (A y B), podemos establecer que aunque el criterio de aceptación AV involucra en su cálculo la desviación estándar obtenida para la prueba de uniformidad de contenido, ambos valores no presentan un comportamiento homogéneo entre sí, lo cual se explica por las diferencias obtenidas en el resultado promedio del porcentaje de lo etiquetado en un año con respecto al otro, ya que este último es considerado en la estimación del AV.

De manera más clara, el AV aunque involucra la variabilidad obtenida no necesariamente es proporcional a la desviación estándar, debido a que al considerar el porcentaje de lo etiquetado promedio para la prueba en el cálculo, entre este más se aleje por debajo del 98.5% o más se aleje por encima del 101.5% (USP 38, 2015), el AV va tender a la alza. Un ejemplo muy claro de esto es lo presentado en la marca Tylenol en el 2015, que con una desviación estándar muy baja (ver figura 2A)

su valor AV fue de los más altos en ese año a pesar de la homogeneidad de los resultados; esto explicado por su 106.3% de lo etiquetado promedio (ver cuadro 1).

Figura 2. Comparación del AV y la desviación estándar (DS), obtenidos para las diferentes marcas de acetaminofén en el año 2015 (A) y en el 2016 (B)



Al realizar el análisis estadístico de la prueba de uniformidad de contenido, específicamente con los datos obtenidos para el porcentaje de lo etiquetado de un año con respecto al otro según marca contemplada. Se planteó la hipótesis nula (H_0) de que: el promedio del porcentaje de lo etiquetado de cada marca (por separado) en el 2015 es igual al mismo parámetro obtenido en el 2016, versus la hipótesis alternativa (H_a) de que: el promedio del porcentaje de lo etiquetado de cada marca (por separado) en el 2015 es diferente al mismo parámetro obtenido en el 2016.

Se obtuvieron los resultados que se muestran en el cuadro 2; en este se observa como seis de las marcas contempladas difieren en lo obtenido en un año con respecto al otro y solo tres de las marcas (MK, La Sante, Denk) presentaron un comportamiento similar del 2015 al 2016 en cuanto al porcentaje de lo etiquetado promedio para la prueba de uniformidad.

Cuadro 2. Resultados de la prueba de hipótesis para comparación de medias del porcentaje de lo etiquetado obtenido entre años

Marca	$H_0 : \bar{x}_1 = \bar{x}_2$ $H_a : \bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$	P.Hipótesis Comparación de medias %Et.
PME	Rechazar Ho	No son iguales
MK	No rechazar Ho	Son iguales
LA SANTE	No rechazar Ho	Son iguales
CALOX	Rechazar Ho	No son iguales
GENFAR	Rechazar Ho	No son iguales
TYLENOL	Rechazar Ho	No son iguales
PANADOL	Rechazar Ho	No son iguales
DENK	No rechazar Ho	Son iguales
CCSS	Rechazar Ho	No son iguales

Por último, al realizar el análisis de varianza (ANOVA) para dos factores se obtuvo como resultado contundente que al comparar el estadístico F con su valor crítico se concluye que (en todos los casos $F > F$ crítico):

- Los resultados de % de lo etiquetado para la prueba de uniformidad de contenido si se ven afectados entre un año y otro.
- Solo la marca si afecta el resultado de la uniformidad de contenido, por lo que hay diferencias considerables entre las distintas marcas contempladas.
- La interacción entre la marca analizada y el año de análisis también afectan los resultados obtenidos para la prueba y el estudio en su totalidad.

Conclusiones

- Todas las nueve marcas de acetaminofén (500 mg/tab) que se consumen en Costa Rica y que fueron contempladas en este estudio de uniformidad de contenido, arrojaron resultados satisfactorios según las especificaciones USP 38, basado en el criterio AV no mayor a 15, para el análisis de diez tabletas por marca y año.
- Aun así, el AV obtenido permite concluir que en el primer año de análisis (2015) las tabletas que mayor variación presentaron por desviación estándar y/o desplazamiento por fuera del rango 98,5 y 101,5%, fueron las Tylenol y las que distribuye la CCSS, mientras que las de menor variación por los mismos conceptos, fueron las de las marcas MK y Denk; y en el segundo año de análisis (2016) las tabletas que mayor variación mostraron fueron las de la

marca PME, mientras que las de menor impacto en el AV fueron las de la marca Panadol, según criterios de aceptación USP para la prueba.

- Por su parte, se obtuvieron diferencias significativas para los resultados de porcentaje de lo etiquetado promedio obtenidos en el 2015 con respecto a los del 2016, para seis de las marcas contempladas en el estudio. Y en las restantes tres marcas (MK, La Sante, Denk) no hubo suficiente evidencia estadística para concluir que existiera diferencia significativa entre sus resultados de un año a otro.
- Por último, el análisis Anova realizado permite concluir que los resultados obtenidos para la prueba de uniformidad de contenido en las nueve marcas de tabletas (500 mg) de acetaminofén que se consumen en Costa Rica, ensayadas en dos años distintos, presentan afectación o diferencias tanto entre las marcas analizadas, como entre los años de análisis contemplados, así como la interacción de ambos factores.
-

Referencias bibliográficas

- Castro, M. P. V. (2016). *Intoxicación por acetaminofén en adultos*. Medicina Legal de Costa Rica, 33(1), 103-109.
- Duran, D. (2011). *Análisis fisicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica*. Universidad de Carabobo. 6-42.
- Hernández, G; Moreno, A; Zaragozá, F & Porras, A. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. I Ed. Editorial Médica Panamericana; Madrid. 147 p.
- Roldán, T., & López, Á. (2012). *Intoxicación por acetaminofén en pediatría: aproximación y manejo*. Universitas Médica, 53(1), 56-67.
- Operto, M.; Castellano, P.; Kaufman, T. (2008). *Evaluación y Análisis de Parámetros de Calidad de Comprimidos de Paracetamol*. Latin American Journal of Pharmacy, 27 (4): (603-7).
- Pérez, E.; Rojas, A. (2016). *Validación de un método para la determinación de acetaminofén en tabletas de 500 mg por espectrofotometría ultravioleta para la prueba de uniformidad de contenido*. Intersedes, 17 (35).
- Ramones, D. (2002). *Comparación de acetaminofén en medicamento de patente y genérico intercambiable*. Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. México.
- The United States Pharmacopeia Convention. USP 38 - NF 33: (2015). Farmacopea de los Estados Unidos de América. Rockville, Maryland: The United States Pharmacopeial Convention.
- Jiménez, F.; Castillo, A. & Gordillo, L. (1990). *Estudio comparativo de algunas muestras de acetaminofén del mercado nacional. Parte 1: solubilidad estándar y solubilidad en función*

- del tiempo de equilibrio.* Revista Colombiana de Ciencias Químico farmaceuticás No. 18. (60-68).
- León, G.; Osorio, M. & Matiz, E. (2015). *Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de acetaminofén 500 mg disponibles en el mercado colombiano.* Revista Cubana de Farmacia. 49(4). 630-640.
- Consuegra, B. & Torres, M. (2014). *Correlación de la calidad fisicoquímica - condiciones de almacenamiento de dos analgésicos comercializados en el mercado central de san salvador y farmacias aledañas.* Universidad de El Salvador. El Salvador.
- Ávalos, S. (2016). *Estudio de estabilidad a largo plazo de acetaminofén 500 mg tabletas de un laboratorio farmacéutico.* Universidad Nacional de Trujillo. Perú.
- Mancipe, L.; Fernández, Diana. & Fernández, Daniel. (2010). *Intoxicación por acetaminofén.* Revista Med, 18 (2), 221-227. Obtenido el 27 de septiembre de 2016, de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562010000200008&lng=pt&tlang=es.
- Mendoza, N. (2008). *Farmacología médica / Medical Pharmacology.* Ed. Médica Panamericana. México.
- Montgomery, D. (2001). *Design and Analysis of Experiments.* 5Th Edition. John Wiley & Sons. United States of America.
- Reyes, L. (2003). *Comprobar los perfiles de disolución de tabletas de acetaminofén de 500 mg de cuatro laboratorios diferentes UNAM-LEÓN.* Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Nicaragua.
- Bravo, J. (2014). *Evaluación de riesgos químicos por exposición a polvo en la producción de tabletas.* Universidad de Guayaquil. Ecuador.
- Sáenz, D. & Laclé, A. (1999). *Análisis comparativo del consumo domiciliar de medicamentos por adultos mayores en zonas rural y urbana.* Acta Médica Costarricense. Colegio de Médicos y Cirujanos. Costa Rica.
- Santaella, E., & Rodríguez, R. (2006). *Eficacia entre paracetamol e ibuprofeno en el manejo del dolor postoperatorio, en niños programados para cirugía abdominal del hr. “general Ignacio Zaragoza” del I.S.S.S.T.E.* México, D.F. MX: Red Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. ProQuest ebrary. Web. 27 September 2016.