



## Variabilidad en el contenido y el peso de tabletas de acetaminofén 500 mg, consumidas en Costa Rica

*Variability in the content and weight of 500 mg acetaminophen tablets consumed in Costa Rica*

Esteban Pérez López<sup>1</sup> Alfonso Rojas Hernández<sup>2</sup>

Recibido: 5/3/2016 / Aprobado: 1/11/2016

### Resumen

El presente artículo contiene los detalles del estudio comparativo realizado a nueve marcas de comprimidos de acetaminofén de 500 mg comercializados en Costa Rica. El estudio consistió en el análisis cuantitativo de la uniformidad de contenido de acetaminofén en diez dosis ensayadas para cada producto de manera independiente, cuantificando por espectrofotometría ultravioleta a 242 nm, con ácido clorhídrico 0,1 N como disolvente; en comparación con el peso respectivo obtenido para cada dosis ensayada con exactitud del 0,1 mg. Todas las marcas analizadas arrojaron datos favorables con respecto a las especificaciones establecidas según Farmacopea de los Estados Unidos (FEU), edición 38 para la prueba de uniformidad de contenido, y existe una correlación directamente proporcional del peso del comprimido con respecto al contenido de principio activo en cada marca analizada.

**Palabras clave:** acetaminofén, paracetamol, tabletas, comprimido, uniformidad de contenido, variabilidad, verificación de la calidad.

### Abstract

This is a comparative study of nine brands of acetaminophen tablets 500 mg marketed in Costa Rica. It consisted of quantitative analysis of content uniformity of acetaminophen in ten doses tested for each product independently quantified by ultraviolet spectrophotometry at 242 nm with 0.1 N hydrochloric acid as solvent; compared with the respective weight obtained for each dose tested of 0.1 mg accurately. All brands tested yielded favorable data regarding the specifications established by USP 38 test for uniformity of content, and there is a proportional correlation of the tablet weight with respect to the content of active ingredient in each case.

**Key Words:** acetaminophen, paracetamol, tablets, content uniformity, variability, quality control.

## Introducción

Los fármacos tienen repercusión directa sobre la salud del ser humano, tanto por el efecto terapéutico y farmacológico de la droga en sí, como por los efectos secundarios acarreados, es por ello que es de vital importancia el constante estudio y monitoreo de los parámetros de calidad, para garantizarle al consumidor un producto que cumpla con dichos estándares, desde los tiempos en que se empezaron a sintetizar los primeros medicamentos.

Las primeras regulaciones de medicamentos datan de finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX y fueron dirigidas básicamente a evitar la distribución de productos contaminados o adulterados. Posteriormente, en la década de 1930, se comienza a advertir que los problemas de seguridad de los medicamentos utilizados a gran escala pueden constituir una amenaza importante para la salud pública (López y Álamo, 2006). Según López y

<sup>1</sup> Magister en Sistemas Modernos de Manufactura y bachiller en Laboratorista Químico. Profesor, Departamento de Ciencias Naturales, Sede de Occidente, Recinto de Grecia, Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: esteban.perezlopez@ucr.ac.cr

<sup>2</sup> Estudiante de la carrera Bachillerato en Laboratorista Químico, Sede de Occidente, Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: alfonso.rojas@ucr.ac.cr

Álamo (2006), hoy, para que la comercialización de un medicamento sea autorizada en los distintos países, se deben cumplir tres requisitos legalmente establecidos: que el medicamento sea eficaz, seguro y de calidad. En muchos países se añade un cuarto requisito fundamental: que salga al mercado correctamente identificado y con la información adecuada y que se actualice de acuerdo con el progreso científico.

Según el conocimiento propio del sector, en Costa Rica ha aumentado el consumo de medicamentos en los últimos años, lo que ha generado el ingreso al país de todo tipo de fármacos de marcas reconocidas y otras no tan comunes; además se ha provocado un crecimiento de la industria farmacéutica nacional, tanto por el incremento en la producción de los medicamentos que ya se producían, como por el aumento en la cantidad de diferentes tipos de fármacos, y la ampliación en la cantidad de industrias de medicamentos en el país.

El presente estudio revela información sobre la calidad en la producción de diferentes marcas de tabletas de acetaminofén de 500 mg consumidas en Costa Rica, que se evidencia en la variabilidad que el fármaco presenta en su contenido de droga y en el peso total de la dosis.

Actualmente la acetaminofén representa uno de los fármacos de mayor consumo en el nivel nacional, por lo se constituye como foco de estudio, por el interés social de contar con productos farmacéuticos de alta calidad en la fabricación, más al tratarse de las implicaciones relacionadas con el uso excesivo del paracetamol (acetaminofén), el cual se le ha vinculado por años con el daño hepático en pacientes que lo utilizan de manera excesiva. Para Turkoski (2010), la relación de la acetaminofén con el daño hepático está vinculado estrechamente con el uso abusivo (sobredosis) del fármaco, pero cuando la droga se consume en la dosis y frecuencia recomendada, debe haber menor aumento de las enzimas hepáticas y se revierte cuando se suspende el medicamento; esto cuando se trata de humanos saludables.

## Fundamento

Radovancich, Sarno y Delfino (2006) indican que el paracetamol o acetaminofén (N-acetil-para-aminofenol o para-acetil-aminofenol), cuya estructura se ilustra en la figura 1, es un medicamento con propiedades analgésicas, con baja capacidad antiinflamatoria. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares responsables de la aparición del dolor (Velásquez, 2004). Además, tiene efectos antipiréticos y se presenta habitualmente en forma de tabletas o comprimidos, cápsulas y gotas de administración oral. En la actualidad es uno de los analgésicos más utilizados.

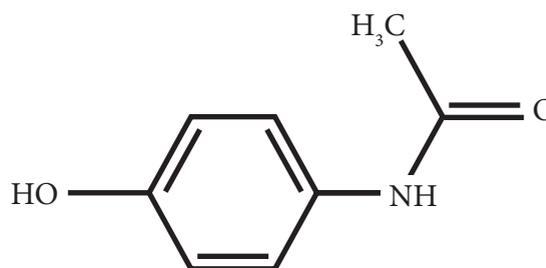


Figura 1: Fórmula química del paracetamol

Santaella y Rodríguez (2006) coinciden en criterio al indicar que el acetaminofén, metabolito activo de la fenacetina, es un analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla) considerado como un fármaco eficaz utilizado como analgésico-antipirético con poca actividad antiinflamatoria, es bien tolerado sin generar los efectos colaterales de la aspirina. Asimismo Rosenstein (1993), indica que la acetaminofén o paracetamol es una droga indicada para el alivio del dolor, los estados febriles, dolor de cabeza, dolor muscular, resfriados, dolores artríticos y reumáticos, neuritis; como analgésico después de extracciones dentales, dolor de muelas y oídos.

Para Santaella y Rodríguez (2006), el acetaminofén en las dosis terapéuticas no tiene 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. El acetaminofén no genera efecto alguno en plaquetas, tiempo de sangrado ni en la

excreción de ácido úrico. El paracetamol actúa en el nivel central por inhibición de la ciclooxigenasa y en consecuencia de la síntesis de prostaglandinas. Por su elevado grado de seguridad, tolerabilidad y escasas interacciones con otros medicamentos, este compuesto constituye actualmente uno de los analgésicos de más amplio uso (Operto, Castellano y Kaufman, 2008).

La forma farmacéutica en la que se presenta el acetaminofén es muy variable y comprende tabletas o comprimidos, cápsulas, jarabes, y otros; la forma más utilizada es las tabletas, en la cual se enfocó este estudio. Charri (2014), menciona que los comprimidos (o tabletas) son una de las formas farmacéuticas de administración oral más empleadas; por ello, su desarrollo y generalización ha crecido y multiplicado debido a su diseño, carácter compacto y tamaño reducido, se ha convertido en una de las formas farmacéuticas de más fácil administración y transporte, sumado a la facilidad de su fabricación a gran escala. Para Operto et al. (2008) entre las formas farmacéuticas, el comprimido es la de mayor uso por su practicidad para el paciente, ya que permite ser fácilmente manipulada, lo cual asegura además la exactitud en la dosificación.

Los comprimidos están constituidos por uno o más principios activos y por excipientes que conjuntamente con la tecnología aplicada garantizan el cumplimiento del objetivo terapéutico. Los excipientes, que son sustancias adyuvantes, materiales farmacológicamente inertes, se asocian al principio activo y permiten obtener una forma farmacéutica; para esto deben poseer ciertas características físicas y mecánicas como fluidez adecuada, cohesividad y lubricación (Charri, 2014).

### **Verificación de la calidad en medicamentos**

Es necesario señalar que los medicamentos son vistos como la respuesta a muchos de los males que aquejan a la humanidad, pero también se han revelado como una importante fuente de problemas, como una causa más de enfermedad. Se ha estimado, por ejemplo, que las reacciones adversas con

medicamentos se encuentran entre los problemas médicos que más recursos consumen. A esto habría que añadir los problemas derivados del mal uso o del abuso de los fármacos (López y Álamo, 2006).

Como mencionan López y Álamo (2006), el reconocimiento de los riesgos de los medicamentos, sean estos causados por defectos de calidad, por fraude, por toxicidad intrínseca del producto, por reacciones idiosincrásicas del individuo o por un uso irracional del fármaco, llevó a los gobiernos a plantearse la necesidad de una intervención pública que garantizase que todos los procesos del medicamento, desde su producción hasta su consumo, cumplieran los estándares reglamentados.

El control de calidad de los medicamentos es la parte de las buenas prácticas de manufactura (BPM) que se refieren a muestreo, especificaciones y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen y que no se permita la circulación de materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria (Álvarez, 2007).

Según Álvarez (2007), no basta que el medicamento sea producido con calidad; se hace necesario que esta calidad se conserve a lo largo de la trayectoria y recorrido del producto hasta el momento del consumo por parte del paciente, lo cual incluye toda su vida útil, pues es el paciente el objeto mayor de todos los cuidados y acciones del Estado, por lo que el Ministerio de Salud es el ente responsable en Costa Rica.

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 y Porras, 2010).

Según Hernández et al. (2010), desde el punto de vista del fabricante de medicamentos, es imprescindible que sus métodos de control de

calidad proporcionen garantías suficientes para que cualquier unidad de producto, dentro de un lote, cumpla con las pruebas y criterios de aceptación correspondientes. Para conseguirlo, es determinante combinar la ejecución de los ensayos analíticos con adecuados procedimientos de muestreo que confieran una protección suficiente al fabricante para no liberar al mercado productos defectuosos.

Como menciona Miranda (2003), la industria farmacéutica nacional ha ido aumentando su volumen de producción. Los fabricantes corresponden a empresas nacionales que adquieren la materia prima y registran su metodología de fabricación e inscriben sus productos en el Ministerio de Salud, encargado de autorizar su dispensación pública. Los otros laboratorios forman parte de las transnacionales que han establecido en puntos estratégicos la elaboración de sus productos, los cuales al igual que los productos de importación deben ser registrados e inscritos ante el Ministerio de Salud.

En específico, al hablar de calidad en los medicamentos se hace imprescindible reseñar la prueba de uniformidad de contenido, la cual según Duran (2011) es la prueba para determinar la variabilidad en la cantidad del principio activo presente en unidades que sirven de muestra de un determinado lote del medicamento (citado por Pérez, 2014), lo cual se hace constar según USP 38 como documento de referencia en tema de medicamentos.

Según Operto *et al.* (2008), la uniformidad de contenido permite evaluar la constancia del proceso de manufactura en aspectos críticos como los relacionados con la homogeneidad de la mezcla del principio activo y los excipientes, así como con el proceso de compresión en sí. La prueba se aplica a las formas farmacéuticas sólidas orales (tabletas y cápsulas) principalmente, con el fin de medir el grado de variabilidad en el proceso de manufactura del medicamento y aunque se puede aplicar en todos los casos (diversas dosis) según establece la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 38), en términos generales se aplica 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. La prueba consiste en analizar diez dosis individuales del fármaco y determinar el porcentaje de principio activo presente en cada dosis ensayada, en donde la especificación establece que el valor de aceptación (AV) calculado no debe ser mayor a  $L1 = 15$ , donde L1 hace referencia a la primera etapa del análisis, 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 los cálculos según se indica en el capítulo general 905 de la USP 38, para el total de las treinta dosis analizadas.

## Metodología

El estudio forma parte de una primera etapa del proyecto de investigación 540-B5-028 de la Universidad de Costa Rica, Sede de Occidente. Para su ejecución se adquirieron las muestras de tabletas de acetaminofén de 500 mg en distintas farmacias de la Zona de Occidente del país entre enero y febrero del 2015, hasta completar todas las marcas requeridas para ejecutar el estudio. Para efectos de este estudio se adquirieron muestras de las marcas PME, MK, LA SANTÉ, CALOX, GENFAR, TYLENOL, PANADOL, DENK y las distribuidas por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), que son provenientes de un proveedor de China. Las muestras se adquirieron según monitoreo de las marcas que prevalecen en el mercado (farmacias) de la Zona de Occidente del país.

Las pruebas físicoquímicas se ejecutaron a las tabletas entre marzo y noviembre del 2015, en el laboratorio de química del Recinto de Grecia de la Universidad de Costa Rica (UCR), luego de la validación del método analítico utilizado. Se ensayaron diez dosis individuales de cada marca en estudio; se colocaron las tabletas enteras, en balones aforados de 250 mL, a cada uno se añaden 20 gotas de agua destilada, para permitir el contacto del agua con la tableta, hasta lograr su desintegración. Posteriormente, se agregaron aproximadamente

150 mL de HCl 0.1 M a cada balón y se colocaron en baño ultrasónico por espacio de diez minutos, hasta lograr la disolución total del principio activo. Luego se colocaron en baño de agua fría los balones y se aforan con el mismo disolvente cuando estos se encuentran a temperatura ambiente; posterior a aforarlos, se filtra cada uno con papel de filtro cuantitativo número 2, para eliminar los excipientes insolubles. Posteriormente, se toma una alícuota de 0.5 mL y lleva a un balón de 200 mL con HCl 0.1 M, para obtener una concentración teórica esperada y aproximada de 5 mg/L. Se prepara una disolución madre de acetaminofén en HCl 0.1 M, con una concentración aproximada a los 500 mg/L en un balón de 50 mL, a partir de un patrón de pureza conocida, y se diluye 1 mL en 100 mL con HCl 0.1 M, para obtener una concentración de 5 mg/L. Por último se mide la absorbancia del patrón y las muestras de acetaminofén, en un espectrofotómetro UV, marca Perkin Elmer modelo Lambda 20, a una longitud de onda de 242 nm, utilizando HCl 0.1 M como blanco reactivo y se calculan los miligramos de acetaminofén presentes en cada dosis ensayada y el porcentaje de lo etiquetado en cada caso. Además para efectos de este estudio se pesó cada tableta a ser analizada, en balanza analítica con resolución de 0,1 mg, con el fin de comparar variabilidad en peso y variabilidad en contenido del principio activo en cada comprimido.

Cabe destacar que la Food and Drug Administration (FDA) establece la espectrofotometría UV como método de referencia para la cuantificación de paracetamol, según mencionan Radovancich *et al.* (2006). Aun así se validó la metodología analítica implementada para el análisis, por modificar condiciones como disolvente utilizado y longitud de onda. Según García, Montes de Oca y Salomón (s.f.), los métodos espectrofotométricos resultan de gran utilidad para el control de la calidad porque son rápidos, sencillos y económicos.

Por último, los criterios de aceptación para la prueba de uniformidad de contenido fueron considerados y estimados según se establece en la Farmacopea de los Estados Unidos, edición 38.

## Resultados

En el cuadro 1, se muestran los resultados en miligramos de acetaminofén cuantificados en cada tableta analizada, para la prueba de uniformidad de contenido, aplicada a las nueve marcas incluidas en este estudio, en general oscilaron entre 461,6 mg el contenido más bajo obtenido y 536,2 el contenido de acetaminofén más alto obtenido.

## Cuadro 1

**Resultados de los miligramos por tableta obtenidos, en la prueba de uniformidad de contenido de acetaminofén en comprimidos de 500 mg de las nueve marcas analizadas**

| UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (mg) |       |       |          |       |        |         |         |       |       |
|-------------------------------|-------|-------|----------|-------|--------|---------|---------|-------|-------|
| MUESTRA                       | PME   | MK    | LA SANTÉ | CALOX | GENFAR | TYLENOL | PANADOL | DENK  | CCS   |
| 1                             | 498,9 | 493,4 | 510,1    | 506,3 | 508,0  | 531,1   | 495,8   | 505,3 | 508,3 |
| 2                             | 495,1 | 488,2 | 518,8    | 493,9 | 517,0  | 536,2   | 500,8   | 505,2 | 521,4 |
| 3                             | 516,2 | 494,9 | 507,6    | 506,7 | 514,6  | 528,3   | 499,1   | 499,8 | 512,1 |
| 4                             | 510,2 | 494,7 | 533,8    | 497,7 | 508,2  | 533,4   | 505,0   | 503,7 | 510,9 |
| 5                             | 513,3 | 493,8 | 502,7    | 510,8 | 516,5  | 535,2   | 493,4   | 505,2 | 507,0 |
| 6                             | 509,0 | 493,9 | 503,4    | 511,8 | 515,3  | 532,5   | 489,1   | 509,3 | 530,8 |
| 7                             | 511,2 | 494,8 | 511,8    | 508,9 | 512,6  | 528,3   | 488,7   | 506,6 | 506,1 |
| 8                             | 514,0 | 497,9 | 500,8    | 500,2 | 513,1  | 526,7   | 461,6   | 489,8 | 528,0 |
| 9                             | 516,2 | 485,8 | 487,0    | 491,7 | 527,3  | 526,8   | 493,3   | 493,1 | 506,4 |
| 10                            | 505,9 | 503,7 | 503,9    | 492,5 | 490,3  | 535,8   | 493,6   | 499,5 | 481,6 |
| <b>Prom.</b>                  | 509,0 | 494,1 | 507,9    | 502,1 | 512,3  | 531,4   | 492,0   | 501,8 | 511,3 |
| <b>DS</b>                     | 7,1   | 4,9   | 12,3     | 7,8   | 9,4    | 3,7     | 11,8    | 6,2   | 13,8  |
| <b>DSR%</b>                   | 1,4   | 1,0   | 2,4      | 1,6   | 1,8    | 0,7     | 2,4     | 1,2   | 2,7   |
| <b>MIN</b>                    | 495,1 | 485,8 | 487,0    | 491,7 | 490,3  | 526,7   | 461,6   | 489,8 | 481,6 |
| <b>MAX</b>                    | 516,2 | 503,7 | 533,8    | 511,8 | 527,3  | 536,2   | 505,0   | 509,3 | 530,8 |

En el cuadro 2, se incluye la información correspondiente a los resultados obtenidos para la misma prueba pero en términos de porcentaje de lo etiquetado, lo cual se obtiene al dividir los miligramos obtenidos entre el etiquetado en

miligramos del producto (500 mg) multiplicado por 100. En cuanto a este criterio los resultados oscilaron entre 92,3% de acetaminofén con respecto a lo etiquetado por tableta y 107,2% como máximo, al considerar las nueve marcas.

**Cuadro 2**  
**Resultados del porcentaje de lo etiquetado obtenido, en la prueba de uniformidad de contenido de acetaminofén en tabletas de 500 mg de las nueve marcas analizadas**

| UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (%) |       |       |          |       |        |         |         |       |       |
|------------------------------|-------|-------|----------|-------|--------|---------|---------|-------|-------|
| MUESTRA                      | PME   | MK    | LA SANTÉ | CALOX | GENFAR | TYLENOL | PANADOL | DENK  | CCS   |
| 1                            | 99,8  | 98,7  | 102,0    | 101,3 | 101,6  | 106,2   | 99,1    | 101,1 | 101,7 |
| 2                            | 99,0  | 97,6  | 103,8    | 98,8  | 103,4  | 107,2   | 100,2   | 101,0 | 104,3 |
| 3                            | 103,2 | 99,0  | 101,5    | 101,3 | 102,9  | 105,7   | 99,8    | 100,0 | 102,4 |
| 4                            | 102,0 | 98,9  | 106,7    | 99,5  | 101,6  | 106,7   | 101,0   | 100,7 | 102,2 |
| 5                            | 102,7 | 98,8  | 100,5    | 102,2 | 103,3  | 107,0   | 98,7    | 101,0 | 101,4 |
| 6                            | 101,8 | 98,8  | 100,7    | 102,4 | 103,1  | 106,5   | 97,8    | 101,9 | 106,1 |
| 7                            | 102,2 | 99,0  | 102,4    | 101,8 | 102,5  | 105,7   | 97,7    | 101,3 | 101,2 |
| 8                            | 102,8 | 99,6  | 100,1    | 100,0 | 102,6  | 105,3   | 92,3    | 98,0  | 105,6 |
| 9                            | 103,2 | 97,2  | 97,4     | 98,3  | 105,5  | 105,4   | 98,7    | 98,6  | 101,3 |
| 10                           | 101,2 | 100,7 | 100,8    | 98,5  | 98,1   | 107,2   | 98,7    | 99,9  | 96,3  |
| <b>Prom.</b>                 | 101,8 | 98,8  | 101,6    | 100,4 | 102,5  | 106,3   | 98,4    | 100,4 | 102,3 |
| <b>DS</b>                    | 1,4   | 1,0   | 2,5      | 1,6   | 1,9    | 0,7     | 2,4     | 1,2   | 2,8   |
| <b>DSR%</b>                  | 1,4   | 1,0   | 2,4      | 1,6   | 1,8    | 0,7     | 2,4     | 1,2   | 2,7   |
| <b>MIN</b>                   | 99,0  | 97,2  | 97,4     | 98,3  | 98,1   | 105,3   | 92,3    | 98,0  | 96,3  |
| <b>MAX</b>                   | 103,2 | 100,7 | 106,7    | 102,4 | 105,5  | 107,2   | 101,0   | 101,9 | 106,1 |

Como se indicó en la metodología y como se evidencia en el cuadro 3, para efectos de este estudio se determinó el peso en gramos por tableta analizada, con el fin de comparar el comportamiento del peso de la tableta, con el comportamiento del contenido de acetaminofén. Los resultados indican

que el menor peso obtenido fue 0,5504 gramos y el mayor peso 0,6794 gramos en general para las nueve marcas incluidas. Claro está que los pesos entre marcas no tienen que ser similares y así se discutirá más adelante.

**Cuadro 3**  
**Peso en gramos, de las tabletas de 500 mg de acetaminofén analizadas en las nueve marcas evaluadas**

| VARIABILIDAD EN PESO POR TABLETA (g) |       |       |        |        |        |        |        |       |       |
|--------------------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|
| MUESTR                               | PME   | MK    | LA     | CALO   | GENFA  | TYLENO | PANADO | DEN   | CCS   |
| A                                    |       |       | SANTÉ  | X      | R      | L      | L      | K     | S     |
| 1                                    | 0,579 | 0,673 | 0,5784 | 0,5842 | 0,5700 | 0,6117 | 0,6739 | 0,608 | 0,577 |
|                                      | 5     | 4     |        |        |        |        |        | 7     | 1     |
|                                      | 0,573 | 0,666 | 0,5720 | 0,5801 | 0,5791 | 0,6208 | 0,6794 | 0,609 | 0,592 |
| 2                                    | 6     | 0     |        |        |        |        |        | 6     | 4     |
|                                      | 0,599 | 0,674 | 0,5852 | 0,5820 | 0,5701 | 0,6084 | 0,6767 | 0,603 | 0,578 |
| 3                                    | 4     | 5     |        |        |        |        |        | 9     | 8     |
|                                      | 0,592 | 0,668 | 0,6005 | 0,5815 | 0,5836 | 0,6138 | 0,6760 | 0,605 | 0,582 |
| 4                                    | 5     | 3     |        |        |        |        |        | 7     | 2     |
|                                      | 0,589 | 0,671 | 0,5818 | 0,5727 | 0,5741 | 0,6176 | 0,6698 | 0,604 | 0,574 |
| 5                                    | 8     | 6     |        |        |        |        |        | 8     | 2     |
|                                      | 0,587 | 0,677 | 0,5863 | 0,5875 | 0,5752 | 0,6201 | 0,6726 | 0,613 | 0,601 |
| 6                                    | 0     | 8     |        |        |        |        |        | 4     | 5     |
|                                      | 0,589 | 0,675 | 0,5880 | 0,5859 | 0,5755 | 0,6132 | 0,6775 | 0,611 | 0,574 |
| 7                                    | 0     | 8     |        |        |        |        |        | 7     | 2     |
|                                      | 0,593 | 0,676 | 0,5856 | 0,5851 | 0,5715 | 0,6095 | 0,6717 | 0,598 | 0,595 |
| 8                                    | 5     | 9     |        |        |        |        |        | 9     | 9     |
|                                      | 0,593 | 0,669 | 0,5556 | 0,5842 | 0,5803 | 0,6170 | 0,6676 | 0,602 | 0,581 |
| 9                                    | 9     | 7     |        |        |        |        |        | 7     | 5     |
|                                      | 0,584 | 0,668 | 0,5898 | 0,5708 | 0,5504 | 0,6150 | 0,6723 | 0,602 | 0,589 |
| 10                                   | 9     | 8     |        |        |        |        |        | 1     | 8     |
|                                      | 0,588 | 0,672 | 0,5701 | 0,5854 | 0,5710 | 0,6147 | 0,6738 | 0,606 | 0,584 |
| Prom.                                | 3     | 3     |        |        |        |        |        | 2     | 8     |
|                                      | 0,007 | 0,004 | 0,0121 | 0,0040 | 0,0087 | 0,0042 | 0,0037 | 0,004 | 0,009 |
| DS                                   | 5     | 0     |        |        |        |        |        | 6     | 6     |
| DSR%                                 | 1,3   | 0,6   | 2,1    | 0,7    | 1,5    | 0,7    | 0,5    | 0,8   | 1,6   |
|                                      | 0,573 | 0,666 | 0,5556 | 0,5801 | 0,5504 | 0,6084 | 0,6676 | 0,598 | 0,574 |
| MIN                                  | 6     | 0     |        |        |        |        |        | 9     | 2     |
|                                      | 0,599 | 0,677 | 0,6005 | 0,5727 | 0,5803 | 0,6208 | 0,6794 | 0,613 | 0,601 |
| MAX                                  | 4     | 8     |        |        |        |        |        | 4     | 5     |

## Discusión de resultados

Al analizar los resultados obtenidos de las pruebas de uniformidad de contenido aplicadas a las tabletas de las nueve marcas analizadas y según se ilustra en la figura 2, se puede observar que todas las marcas estudiadas están dentro de la especificación establecida, según la reglamentación oficial establecida por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 38), la cual indica que el valor de aceptación (AV) calculado no debe ser mayor a 15,0. En este caso la prueba de uniformidad de contenido para la marca PME arrojó datos que oscilaron entre

el 99 y el 103% de lo etiquetado con un AV de 3.7; en el caso de MK entre 97 y 101% con un AV de 2.3, La Santé entre 97 y 107% con un AV de 6.0, Calox 98 a 102% con un AV de 3.7, Genfar entre 98 y 106% con un AV de 5.5, Tylenol entre 105 y 107% con un AV de 6.6, Panadol de 92 a 101% con un AV de 5.8, Denk de 98 a 102% con un AV de 3.0 y las distribuidas por la CCSS de 96 a 106% con un AV de 7.4. Estos resultados reflejan el cumplimiento a cabalidad de las pruebas en cuanto al valor de aceptación establecido.

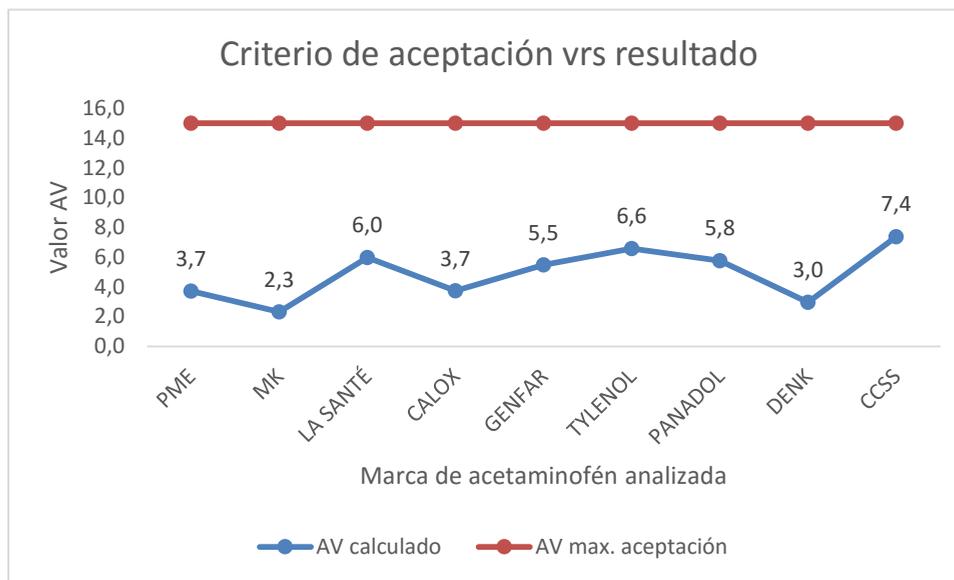


Figura 2. Resultados del valor de aceptación (AV) obtenido para la prueba de uniformidad de contenido

En cuanto al desvío estándar relativo en porcentaje (DSR%), que es un parámetro importante de monitorear en la prueba de uniformidad de contenido, en este caso, como se ilustra en la figura 3, se reflejan desvíos moderados (menores al 3%) para los resultados de la prueba en cada marca analizada; se obtuvo el menor desvío para el caso de las tabletas de la marca Tylenol con un 0,7% y el mayor desvío para las tabletas que distribuye la CCSS con un 2,7%, que al utilizar un criterio de comparación se encuentra muy por debajo del límite máximo establecido en ediciones anteriores de la USP, la cual

indicaba que el desvío estándar relativo no debía ser mayor a 6% para esta prueba, cuando este era uno de los criterios evaluados para determinar el cumplimiento de la uniformidad de contenido. En la actualidad, en el valor de AV ya viene considerada la desviación estándar del porcentaje de lo etiquetado, obtenida para las diez dosis ensayadas.

Estos resultados son respaldados por procesos de producción homogéneos, en los cuales se presenta muy poca variabilidad desde el mezclado de los ingredientes hasta la etapa de compactación del comprimido para luego salir

a la venta y distribución. Asimismo es necesario destacar, que al ser tabletas con dosis altas (500 mg) de principio activo, tienden a repercutir de manera positiva en disminuir la variabilidad del proceso, y en buena hora que los resultados sean destacables, ante esta prueba que no se implementa

como criterio de evaluación de la calidad de las tabletas de acetaminofén de 500 mg, sino que en su caso se ensaya la uniformidad de dosis unitaria por la modalidad de variación de peso, la cual no requiere someter a análisis químico cuantitativo las diez tabletas del producto de manera individual.

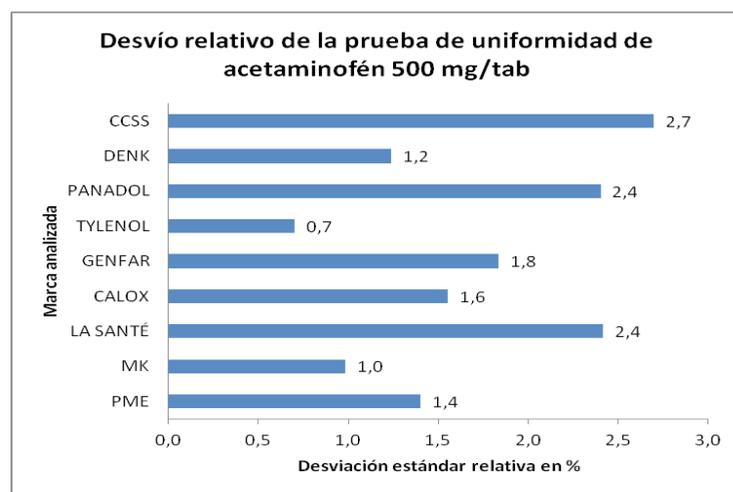


Figura 3. Desvío estándar relativo (%) obtenido para la prueba de uniformidad de contenido en las diferentes marcas analizadas

A continuación en la figura 4, se ilustra el ejemplo de los resultados para las tabletas de la marca PME, donde se comparan los miligramos obtenidos para el peso total de cada tableta individual analizada, con respecto al contenido en miligramos de principio activo presente en cada tableta (respectivamente pesada) del análisis de uniformidad de contenido. El gráfico pretende evidenciar el comportamiento uniforme en cuanto a que, conforme aumenta el peso de la dosis, aumenta el contenido de acetaminofén en la tableta, y que conforme disminuye el peso de la dosis, disminuye el contenido de acetaminofén. De manera más contundente, aparte de la proporcionalidad mencionada, se espera en este gráfico observar un comportamiento bastante equilibrado en cuanto al tamaño de las barras verticales que unen los mg de principio activo y los mg de la dosis total, en el conjunto de las diez tabletas analizadas por marca; lo cual además vislumbra uniformidad en el total

de excipientes por tableta, que se atribuye a un buen proceso de manufactura.

Este comportamiento se mantiene marca tras marca analizada, con solo dos casos de excepción muy puntuales en los cuales se evidenció un comportamiento anómalo específicamente en la marca Panadol, en la octava tableta analizada, la cual al mantener constante el peso total de la tableta se notó una disminución en el contenido de principio activo, pero nada que significara un desajuste en los resultados de la prueba y que ameritara un rechazo del producto. Asimismo, el caso en las tabletas que distribuye la CCSS, en las cuales la décima tableta analizada evidenció un bajonazo en el contenido de acetaminofén, al mantener constante su peso total de la dosis con respecto a las restantes nueve tabletas analizadas. De igual manera, este comportamiento aislado no repercutió en el buen resultado general para la prueba de uniformidad de contenido aplicada a la marca específica (ver cuadros 1, 2 y 3). También

cabe señalar que las diferencias obtenidas en el peso de acetaminofén con respecto al peso de la tableta en sí, no tienen que ser similares entre las distintas marcas, pues diferencias mayores o menores entre

una marca y otra pueden deberse a la utilización de más o menos excipientes en la formulación específica de cada marca en particular.

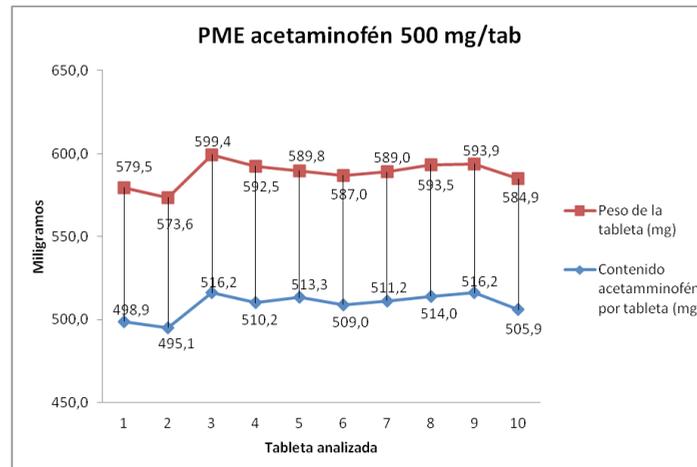


Figura 4. Comparación del contenido en miligramos de acetaminofén por tableta y el peso total de la dosis ensayada en el caso de la marca PME

Por último, en cuanto a la comparación de los desvíos relativos en porcentaje, obtenidos para los resultados de las nueve marcas analizadas, en relación con el peso total de la dosis y el contenido de principio activo presente, cabe destacar que lo esperado en procesos homogéneos y entre las distintas marcas analizadas, es primero contar con desvíos controlados, luego que a mayor desvío en el peso de las tabletas, haya un mayor desvío en el contenido de acetaminofén y viceversa, lo que

refleja que el proceso de mezclado y compactado es homogéneo durante el proceso de manufactura. Como tercer observación se añadiría que es normal que la desviación estándar relativa en los pesos de tableta sean menores a los desvíos obtenidos para el contenido de acetaminofén por tableta, ya que el primero es mayor en dimensiones al segundo, por lo cual el comportamiento es normal, según se refleja en la figura 5.

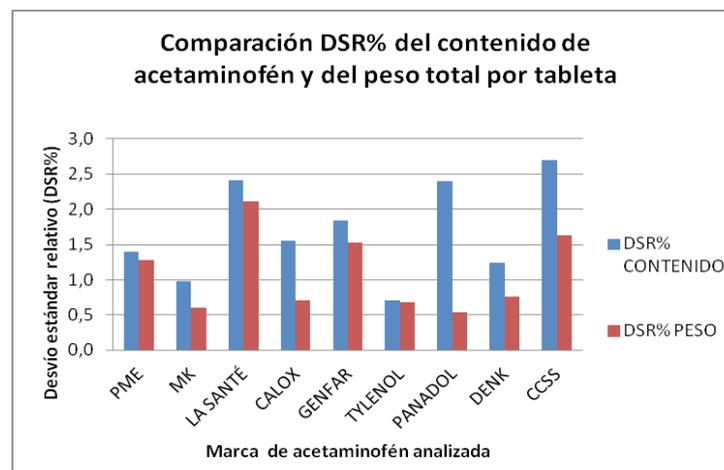


Figura 5. Comparación del desvío estándar relativo (%) obtenido para la uniformidad de contenido y para el peso por dosis ensayada

De esta misma figura, es destacable lo observado para las tabletas de la marca Tylenol, las cuales evidencian desvíos relativos muy bajos tanto en peso como en contenido, tan es así que son prácticamente iguales, según lo obtenido experimentalmente rondan el 0,7% de desviación estándar relativa. Por otra parte, de la marca Panadol se obtuvo muy bajo el desvío relativo en el peso de las tabletas (0,5%) y un desvío relativo de los más altos obtenidos en cuanto a los mg de principio activo (2,4%), que aunque es aceptable, refleja que sí existe variabilidad por controlar, aunque se trate de dosis tan altas de medicamento (500 mg) como en este caso.

### **Consideraciones finales**

Es importante dejar claro que la prueba de uniformidad de contenido está establecida en la USP 38 para tabletas de menor cantidad de principio activo que las estudiadas, pero la directriz al respecto no restringe a que tabletas como las aquí ensayadas sean incluidas en este tipo de estudios, como en este caso particular, con la finalidad de evidenciar los resultados e informar al consumidor sobre la calidad de uno de los medicamentos de mayor consumo en el nivel mundial.

Es de resaltar los buenos resultados obtenidos para la prueba de uniformidad de contenido aplicada a nueve marcas de tabletas de 500 mg de acetaminofén consumidas en Costa Rica, con resultados contundentes dentro de las especificaciones farmacopeicas, con respecto al valor de aceptación establecido (no mayor a 15), criterio que considera el porcentaje de lo etiquetado por unidosis, así como los desvíos estándar obtenidos.

Los resultados satisfactorios obtenidos en las pruebas practicadas en este estudio permiten inferir que hay procesos de manufactura bien controlados en el nivel de fabricación de acetaminofén en tabletas de 500 mg, con etapas en el proceso bien estandarizadas que no aportan mayor variabilidad al producto final, lo cual culmina en un producto de alta calidad para ser dispuesto al consumidor final con los más altos estándares, sin perder de vista que siempre hay opciones de mejora.

Se puede concluir, con respecto a las tabletas de acetaminofén de 500 mg de las marcas incluidas en este estudio y consumidas actualmente en Costa Rica, que son productos confiables y reúnen los requerimientos mínimos establecidos en la regulación, tanto nacional como internacional; pueden ser adquiridos y consumidos con confianza en la población nacional, siempre que se utilicen en las dosis, frecuencia, situaciones y demás advertencias recomendadas por los profesionales correspondientes en el área de la salud.

## Referencias

- Álvarez, F. (2007). *Calidad y Auditoría en salud*. II Ed. Bogotá: ECOE Ediciones; 78-80 pp.
- Charri, C. (2014). *Evaluación del Cambio de Tecnología y Mejora del Procedimiento de Fabricación de Tabletas Recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco Sódico 50 mg*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
- 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; Zaragoza, F y Porras, A. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. I Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 147 p.
- López, F & Álamo, C. (2006). *Historia de la Psicofarmacología*. Tomo III. Editorial Médica Panamericana, Madrid. 1215-1219 pp.
- Miranda G. (2003). *La Seguridad Social y el Desarrollo en Costa Rica*. III Ed. San José: EUNED; 293 p.
- Operto, M.; Castellano, P. y 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. (2014). "Análisis comparativo de la uniformidad de contenido en tabletas de sildenafil (50 mg/tab), de un producto genérico y el medicamento original". *Pensamiento Actual*, 14 (23), (71-80).
- Radovancich, O.; Sarno, M. y Delfino, M. (2006). *Método alternativo para el control de calidad de comprimidos de paracetamol*. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura - UNNE.
- Rosenstein, E. (1993). *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. (24a ed.). Colombia. PLM S.A. 1398 p.
- Santaella, E. y Rodríguez, R. (2006). "Eficacia entre paracetamol e ibuprofeno en el manejo del dolor postoperatorio, en niños programados para cirugía abdominal del hr". *Editorial Red Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, México. 4 p. Recuperado de <http://site.ebrary.com/lib/sibdilibrosp/Doc?id=10125500&ppg=4>
- The United States Pharmacopeia Convention*. USP 38 - NF 33: (2016). Farmacopea de los Estados Unidos de América. Rockville, Maryland: The United States Pharmacopeial Convention.
- Turkoski, B. (2010). "Acetaminophen: Old Friend - New Rules". *Orthopaedic Nursing*, 29 (1), (41-45). ProQuest Research Library.
- Velásquez, L. (2004). *Farmacología Básica y Clínica*. 17° Edición. Ed. Médica Panamericana.