

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE FARMACIA Y
BIOQUIMICA



**Comparación de parámetros de control de calidad fisicoquímicos
entre comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam
disponibles en el mercado peruano, 2022**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Autor:

Caballero Arana, José Fernando

Asesor:

Mg. Cerna Reyes Francisco Tito
(Código ORCID 0000-0002-2177-3892)

Nuevo Chimbote – Perú

2022

INDICE DE CONTENIDOS

INDICE DE TABLAS	ii
INDICE DE FIGURAS	iv
PALABRA CLAVE	v
TITULO	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT.....	viii
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	16
Tipo y diseño de investigación.....	16
Población-Muestra y Muestreo.....	17
Técnicas e instrumentos de investigación.....	17
Procesamiento y análisis de la información.....	29
RESULTADOS	30
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	48
RECOMENDACIONES.....	48
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	49
DEDICATORIA.....	53
ANEXOS.....	54

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios de aceptación con 6 tabletas según USP 42.....	19
Tabla 2: Criterios de aceptación con 18 tabletas según USP 42.....	20
Tabla 3: Parámetros del perfil de disolución para Alprazolam 0.5 mg., según USP 42.	28
Tabla 4: Dureza promedio de los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.	29
Tabla 5: Especificación establecida del valor de aceptación de la dureza según USP42 para los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.	29
Tabla 6: Velocidad de desintegración promedio de los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.	29
Tabla 7: Especificación establecida del valor de aceptación de la velocidad de desintegración según USP42 para los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.	30
Tabla 8: Peso promedio de los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.	30
Tabla 9: Especificación establecida del valor de aceptación del peso promedio en relación al C.V. según USP42 para los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg..	30
Tabla 10: Especificación establecida del porcentaje peso perdido después del ensayo de friabilidad según USP42 para los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.	31
Tabla 11: Porcentaje promedio del contenido de principio activo según lo declarado de los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.	31
Tabla 12: Especificación establecida del valor de aceptación del porcentaje de principio activo en relación a lo declarado según USP42 para los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.	31
Tabla 13: Porcentaje promedio de la cantidad disuelta de 6 tabletas para establecer la velocidad de disolución de comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg..	32
Tabla 14: Especificación establecida de cantidad disuelta en determinado tiempo según USP42 para los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.	32

Tabla 15: Porcentaje promedio del contenido de principio activo según lo declarado de los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg	32
Tabla 16: Especificación establecida del valor de aceptación para uniformidad de contenido según USP42 para los comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.	33
Tabla 17: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Alprazolam 0.5 mg. (APZR).....	33
Tabla 18: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Alprazolam 0.5 mg. (APZM1).	34
Tabla 19: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Alprazolam 0.5 mg. (APZM2).	35
Tabla 20: Factor de Diferencia (f1) y Factor de similitud (f2) de APZR con los APZM1 y APZM2	36
Tabla 21: Eficiencia de disolución del APZR, APZM1 y APZM2	36
Tabla 22: Análisis ANOVA de APZR vs APZM1.	38
Tabla 23: <i>Análisis ANOVA de APZR vs APZM2.</i>	40

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Alprazolam 0.5 mg. (APZR).....	34
Figura 2: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Alprazolam 0.5 mg. (APZM1).	35
Figura 3: Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Alprazolam 0.5 mg. (APZM2).	36
Figura 4: Perfil de disolución de tabletas de Alprazolam 0.5 mg. innovador y multifuente. (APZR, APZM1 y APZM2).....	37
Figura 5: Análisis ANOVA de APZR vs APZM1.....	39
Figura 6: Análisis ANOVA de APZR vs APZM2.....	41
Figura 7: Análisis de componentes principales de Alprazolam 0.5 mg.	42

1 Palabra clave

Tema	Control de calidad, Alprazolam
Especialidad	Farmacia y Bioquímica

Keywords

Subject	Quality control, Alprazolam
Speciality	Pharmacy and Biochemistry

Línea de investigación

Línea de investigación	Tecnología e Industria farmacéutica
Área	Ciencias Médicas y de Salud
Subárea	otras Ciencias Medicas
Disciplina	Otras Ciencias Medicas

2 Título

Comparación de parámetros de control de calidad fisicoquímicos entre comprimidos innovador y multifuente de alprazolam disponibles en el mercado peruano, 2022

3 Resumen

El alprazolam es un tipo de benzodiazepina. Su acción se debe a que se une a determinados receptores de membrana, facilitando la acción inhibitoria del ácido aminobutírico (GABA), especialmente en la formación reticular. Se utiliza para tratar los trastornos de ansiedad, los ataques de pánico y el estrés grave. El propósito de este estudio fue comparar las características de control de calidad in vitro del medicamento innovador y de los productos farmacéuticos de múltiples fuentes que se comercializan en el mercado peruano, como el peso, la friabilidad, la dureza, el tiempo de desintegración, el perfil y la eficiencia de disolución. Para ello, se seleccionaron tabletas multifuente de alprazolam 0,5 mg de varios laboratorios y se compararon con el medicamento innovador, evaluando sus propiedades fisicoquímicas. Las pruebas fisicoquímicas revelaron que las muestras estudiadas no presentaban mayores diferencias y estaban dentro de la farmacopea definida; además, el perfil y la eficiencia de disolución permitieron establecer que su comportamiento biofarmacéutico era bastante comparable para ambos tipos de molécula. Se determinó que los comprimidos de alprazolam 0,5 mg multifuente de este estudio son bioequivalentes al innovador, permitiendo a la comunidad científica proponer la determinación de la equivalencia biofarmacéutica como elemento de apoyo en la toma de decisiones de compra en el servicio farmacéutico.

Palabra claves: Control de calidad, Alprazolam

4 Abstract

Alprazolam is a type of benzodiazepine. Its action is due to its binding to certain membrane receptors, facilitating the inhibitory action of aminobutyric acid (GABA), especially in the ascending reticular formation. It is used to treat anxiety disorders, anxiety crises, panic attacks and severe stress. The purpose of this study was to compare the in vitro quality control characteristics of the innovator drug and pharmaceutical products from multi sources marketed in the Peruvian market, such as weight, friability, hardness, disintegration time, profile and dissolution efficiency. For this purpose, multi-source tablets of alprazolam 0.5 mg from several laboratories were selected and compared with the innovator drug, evaluating their physicochemical properties. The physicochemical tests revealed that the samples studied showed no major differences and were within the defined pharmacopoeia; furthermore, the profile and dissolution efficiency allowed establishing that their biopharmaceutical behavior was quite comparable for both types of molecule. It was determined that the alprazolam 0.5 mg multisource tablets of this study are bioequivalent to the innovator, allowing the scientific community to propose the determination of biopharmaceutical equivalence as a support element in making purchasing decisions in the pharmaceutical service.

Keywords: Quality control, Alprazolam

5 Introducción

Los medicamentos esenciales en América Latina pueden ser: a) innovador los nuevos productos farmacéuticos que son el resultado de una investigación, están protegidos por patentes y son elaborados únicamente por el laboratorio farmacéutico que los creó. Se denotan con el nombre del principio activo, así como con un nombre comercial o marca; b) los medicamentos multifuentes son aquellos que se venden con el nombre del principio activo que incorporan, y son bioequivalentes a la marca original, es decir, iguales en composición y forma farmacéutica, además de tener la misma biodisponibilidad que el medicamento innovador. La equivalencia terapéutica de los medicamentos multifuentes con el producto originario determina su calidad. La calidad de los productos farmacéuticos es fundamental para garantizar el rápido restablecimiento de la salud, el bienestar y la calidad de vida de las personas, por lo que actualmente existe una disputa sobre la calidad de los productos farmacéuticos multifuentes frente a los innovadores. (Rodríguez, 2020)

Actualmente, un gran número de medicamentos con el mismo principio activo y en la misma forma farmacéutica se comercializan bajo diferentes nombres comerciales, siendo los medicamentos multifuentes una alternativa de menor costo para apoyar al sector público y privado en su adquisición, a pesar de que existe un ejemplo comunitario respecto a la calidad de los medicamentos multifuentes, concretamente en términos de eficacia, lo que resulta en un aspecto terapéutico subóptimo; esto, a su vez, representa un problema de salud.

Los medicamentos multifuentes intercambiables son una alternativa para obtener el acceso de la población a los productos farmacéuticos, siempre que se haya demostrado que son intercambiables con el medicamento innovador. Para garantizar la eficacia y la seguridad, el medicamento multifuente debe tener las mismas características que el medicamento innovador y, al igual que los productos farmacéuticos de marca, superar las pruebas de control de calidad. (Rodríguez, 2020)

Debido a que en nuestro país aún no se han definido las normas que rigen los estudios de bioequivalencia para la comercialización de medicamentos multifuentes, se está desarrollando una propuesta progresiva para incluir criterios y requisitos para el diseño y ejecución de estudios de equivalencia, bioequivalencia y biodisponibilidad para los productos farmacéuticos que lo requieran, con el fin de contar con medicamentos de alta calidad y bajo costo en el mercado.

Se debe conocer la biodisponibilidad para demostrar la bioequivalencia entre los medicamentos innovadores y los multifuentes, ya sea in vivo (estudios de bioequivalencia) para asegurar que su eficacia es comparable a la del innovador, pero como estos estudios son tan costosos, la mejor opción son las pruebas analíticas biofarmacéuticas o in vitro (perfil de disolución entre otras pruebas fisicoquímicas), lo que se demuestra al comprobar que los productos cumplen de manera similar con el innovador.

El observatorio de precios de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) revela una importante diferencia en el coste de los medicamentos innovadores y multifuentes que se suministran en las farmacias de las instituciones sanitarias privadas y públicas, así como en las farmacias. (DIGEMID, 2018)

Antecedentes y fundamentación científica

Lorenzo (2022) Desde 2018, mi país ha formulado regulaciones sobre el intercambio de medicamentos. Entre ellos, un estudio de bioequivalencia es un requisito para el registro sanitario de medicamentos genéricos. El propósito de este estudio fue determinar si existe una bioequivalencia in vitro entre cinco tabletas nacionales de 50 mg de losartán potásico multifuente y el producto de referencia, Cozaar®. Los criterios para el desarrollo de perfiles de eliminación son los desarrollados por la Organización Mundial de la Salud. La equivalencia se evaluó comparando las constantes de velocidad de disolución, los parámetros TMD, ED y el coeficiente de similitud f_2 . Los modelos que mejor explican el proceso de disolución de fármacos en medios de disolución a pH 1,2 y 6,8 son Cube Root y Weibull para medios de disolución a pH 4,5. Se encontró que los parámetros de resolución estimados indican que si A, los cuatro productos de fuentes múltiples (B, C, D, E) no son equivalentes a los innovadores. f_2 en tres medios de disolución fue multifuente A (64,76; 99,5; 85,12); B (55,63; 22,84; 72,83); C (41,36; 28,34; 67,70); para D (30,26; 38,00; 38,00; 67,00; 7,00; 14,38; 46,68). Se concluyó que, de los cinco productos de múltiples fuentes, solo A era bioequivalente in vitro y, por lo tanto, intercambiable.

Baque y Piua (2021) El presente trabajo bibliográfico tiene como objetivo analizar la calidad de la metformina genérica frente a fármacos innovadores producidos en el Ecuador, con referencia a otros países de América Latina donde se utiliza la metformina

para el tratamiento de la diabetes tipo 2, enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial. Enfermedades Crónicas encontró que la edad de la diabetes en América Latina está entre los 20 y los 79 años. Para ello se utilizó una búsqueda de diversos artículos científicos y bases de datos para sustentar los parámetros de tablas de comparación para demostrar la calidad y seguridad de los medicamentos genéricos frente a los innovadores en Latinoamérica. Los resultados mostraron que el estudio ecuatoriano tenía problemas con los parámetros de homogeneidad debido a las diferencias de peso y dureza, que no cumplían con las normas de la USP. En consecuencia, se concluyó que Ecuador tiene dificultades para producir medicamentos genéricos y carece de ciertos parámetros de calidad en comparación con sus contrapartes latinoamericanas.

Rodríguez (2020) Determinación de parámetros de control de calidad fisicoquímicos y biofarmacéuticos comparando tabletas de benzodiazepinas innovadoras y multifuente en el mercado peruano. Alprazolam 0.5 mg, clonazepam 0.5 mg y diazepam 10 mg innovadoras tabletas multifuente fueron seleccionadas al azar y vendidas en diferentes farmacias y droguerías de la ciudad de Lima, así como registro de higiene vigente para diversas pruebas. Determinar si existen diferencias significativas entre múltiples fuentes e innovaciones de la misma molécula y si son bioequivalentes o intercambiables. Los resultados confirmaron que todas las marcas analizadas cumplían con los criterios de aceptación de la farmacopea para cada principio activo y que su comportamiento biofarmacéutico era muy similar para ambos tipos de moléculas. Se concluyó que las tabletas multifuente de todas las diferentes benzodiazepinas incluidas en este estudio eran bioequivalentes a la marca innovadora seleccionada, y por lo tanto permitieron recomendar a la comunidad científica la determinación de la equivalencia biofarmacéutica como elemento de apoyo a la decisión en la compra de servicios médicos.

Gutiérrez y Barrientos (2020) Hay pocos estudios de equivalencia de medicamentos en Perú, y el trabajo actual es determinar la equivalencia farmacológica de las tabletas de carbamazepina de 200 mg con el medicamento de referencia Tegretol tabletas de 200 mg (Novartis, Suiza) de tres medicamentos de multifuentes.). Métodos: Los medicamentos multifuente y los medicamentos de referencia se adquirieron en una farmacia de Lima y se evaluó la disgregación, friabilidad, dureza, peso y contenido por cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados se analizaron en busca de diferencias estadísticamente significativas. Resultados: El análisis comparativo de los productos nos permitió presentar los siguientes resultados: El peso promedio de la droga

de muchas fuentes fue $(0,32 \pm 7,5\% \text{ g})$ y también reportaron un valor aceptable de (2 a 2,5) en la prueba de dureza. kg) /F) Mientras tanto, el tiempo de degradación es inferior a 30 minutos, la fragilidad también es inferior al 1,5% y el rango de sustancia activa después de la titulación HPLC es 92,0-108,0%. Es importante señalar que todos los productos cumplen con las especificaciones oficiales de identificación y evaluación de principios activos, dureza y tiempo de degradación. CONCLUSIONES: Se evaluó como farmacológicamente equivalente a Innovador (Tegretol) un fármaco multifuente de carbamazepina de 200 mg comercializado en la región Lima.

Huamani (2020) Evaluación de la equivalencia in vitro de tres cápsulas multifuente de rifampicina de 300 mg comercializadas en Perú con el innovador producto Rifaldin® importado por Sanofi-Aventis. Estudio analítico descriptivo transversal, no experimental, realizado en agosto de 2019 para examinar el control de calidad de tres medicamentos multifuente según USP 41 y la determinación de sustancias relacionadas según BP 2018. Los perfiles de disolución se realizaron en medio a pH 1,2; La OMS recomendó 4.5 y 6.8 (Informe Técnico 992). Para determinar la equivalencia in vitro se utiliza el factor de similitud (f_2); tenga en cuenta que, si el valor está entre 50 y 100, las fórmulas pueden ser equivalentes. Los resultados del control de calidad cumplen con el estándar USP 41 y el control de sustancias relacionadas cumple con el estándar BP 2018. 4,5 y 6,8 para los medicamentos de múltiples fuentes "A", "B" y "C" fueron inferiores a 50. Se concluyó que ninguno de ellos tuvo equivalencia in vitro con respecto al producto innovador.

Alcántara (2019) En este trabajo se analiza la posible intercambiabilidad (equivalencia terapéutica) entre el producto de referencia Akineton y dos preparados multifuente (designados como M y A) comercializados en Perú, a saber, clorhidrato de biperideno comprimidos de liberación inmediata de 2 mg. Los agentes fueron evaluados por in vitro. estudio de equivalencia evaluándolos en tres perfiles de solución diferentes (ácido clorhídrico pH 1,2, acetato de sodio pH 4,5 y fosfato de potasio pH 6,8). El clorhidrato de biperidina corresponde al grupo I (BCS). Los lotes seleccionados cumplen con las especificaciones de control de calidad USP 40. Utilice un modelo independiente (factor de similitud F_2 y factor de diferencia F_1) y un modelo dependiente (comparación de K_d según el modelo matemático del perfil del producto de referencia) como recomienda la FDA. En los tres medios de disolución a pH 1,2, el factor de similitud F_2 fue de 23,93, 27,16 y 31,21 para la referencia y la formulación M, respectivamente, y de 21,89, 23,72 y 29,79 para el producto A; 4,5 y 6,8 respectivamente (menos del 50%). Los coeficientes de variación para F_1 son 35,48, 25,6, 30,49 para M y 39,70, 28,63, 34,86

para A (mayores de 15). Se determinó que el perfil de disolución del producto de referencia I se ajustaba mejor a un modelo matemático de "raíz cúbica" en tres medios de disolución. En los tres valores de pH evaluados, los productos multifuente M y A mostraron una mayor eficiencia de disolución y velocidades de disolución más rápidas en comparación con el producto de referencia. Se concluyó que el producto multifuente no era terapéuticamente equivalente a ninguno de los tres medios de reconstitución en una prueba de equivalencia in vitro según dos modelos estadísticos.

Bada (2019) El presente informe tuvo como objetivo evaluar la calidad fisicoquímica de metformina 850 mg tabletas de cuatro laboratorios, comercializados en Trujillo-Perú 2019. Se utilizó el método organoléptico para el ensayo de caracteres físicos según método del laboratorio fabricante; infra rojo para identificación, espectroscopia UV-Vis para determinación del contenido y la disolución según método descrito en la monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos USP 41. Obteniéndose los siguientes resultados: ensayo de caracteres físicos, correspondiente a lo declarado por el fabricante; un peso promedio de 916,01 mg; la friabilidad fue menor al 1%, una dureza mayor a 8 kg/Fuerza, el tiempo de desintegración fue menor a 30 minutos; en la identificación, se encontró correspondencia de los espectros de absorción Infra rojo entre el estándar y la muestra; el contenido fue de 99,89 % de lo declarado equivalente a 849,03 mg/tab; la disolución las muestras analizadas presentaron Q de 97%, 97%, 98%, 96%. Se concluyó que las tabletas de metformina 850 mg analizadas de cuatro laboratorios, comercializados en Trujillo – Perú 2019, cumplen especificación según la Farmacopea de los Estados Unidos USP 41.

Arones y Melgar (2018) Los estudios que miden la biodisponibilidad y/o determinan la bioequivalencia de un producto son elementos importantes de los productos farmacéuticos de apoyo. Los medicamentos genéricos son una alternativa viable porque son más baratos, como el atenolol, por lo que se debe determinar que sean fisicoquímicamente idénticos al medicamento de referencia Tenormin utilizando un método de evaluación del perfil de disolución in vitro que implica comparar los perfiles de disolución de los dos medicamentos. en tres medios de disolución diferentes, el pH llegó a 1,2; 4,5; 6.8. Factor de similitud (f2) utilizado según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Se determinó el porcentaje de disolución para las tabletas de atenolol genérico e innovador Tenormin de 100 mg en tres medios de disolución de pH diferentes en diferentes tiempos de muestreo. La cuantificación de analitos se realizó

mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con valores de f_2 similares inferiores a 50 en tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2 = 22,05$), pH 4,5 ($f_2 = 41,23$) y pH 6,8 ($f_2 = 39,55$). Se concluyó que el atenolol, las tabletas genéricas y el innovador Tenormin® no eran intercambiables, lográndose relaciones de similitud menores a 50 en los tres medios de disolución.

Davila y Yagual (2018) En Ecuador, la enfermedad cardiovascular es considerada una de las principales causas de muerte en un país industrializado. La dislipidemia es una obstrucción de las arterias causada por el colesterol alto. La hipercolesterolemia es un nivel de colesterol en sangre superior a 240 mg/dl. Gemfibrozilo es un derivado de valerato de benceno de bajo peso molecular. El objetivo de este trabajo fue comparar las propiedades fisicoquímicas de tabletas innovadoras de gemfibrozilo con tabletas genéricas, se probaron y determinaron si cumplían con los parámetros fisicoquímicos, que a su vez fueron diámetro y espesor promedio, dureza, friabilidad, desintegración, evaluación y resolución, los resultados obtenidos son pequeñas diferencias entre medicamentos que pueden estar relacionadas con las condiciones de cada laboratorio, ya sea la composición o el equipo utilizado, los resultados muestran que: medicamentos innovadores y medicamentos genéricos no hay diferencia, por lo que se realizan pruebas de control de calidad y se considera que si cumple con los criterios exigidos para su comercialización, es importante porque los pacientes quieren un precio más bajo, demostramos que existe un fármaco biológico idéntico entre los dos Equivalencia y biodisponibilidad, por lo que nos enfocamos más en la calidad basada en la eficiencia y eficacia para los consumidores entre medicamentos innovadores y genéricos.

Guillen (2018) El objetivo fue evaluar sildenafil multifuente in vitro cuando es farmacológicamente equivalente a 50 mg de sildenafil multifuente dispensado en el distrito de San Juan de Miraflores en noviembre de 2017 y diciembre de 2017. Este medicamento fue elegido porque en los últimos años en Lima, especialmente en este distrito. San Juan de Miraflores, tiene la mayor libertad de venta porque venden cualquier marca, según un informe de un farmacéutico, preguntando si existe una relación de equivalencia en cuanto a innovadores. Los métodos utilizados incluyen los parámetros relevantes definidos en la Farmacopea de EE. UU. para formas de dosificación sólidas, evaluación de cambios en los aspectos externos de las tabletas y parámetros físicos como "peso, dureza, desintegración, friabilidad". Los resultados obtenidos en este estudio pueden demostrar la similitud de estas formas farmacéuticas con respecto a estos

parámetros según las especificaciones oficiales. Los valores obtenidos fueron los valores medios aceptables para sildenafil oral 50 mg.

Mehnaz y Fabiha (2018) realizaron una comparación *in vitro* de muchas marcas comerciales de comprimidos de valsartán disponibles en Bangladesh. El propósito de este estudio fue analizar y comparar varias marcas de valsartán fabricadas por varias empresas farmacéuticas en Bangladesh bajo diversos nombres comerciales con el fin de reducir los factores de riesgo para la salud y esparcir la seguridad del paciente. También se realizaron evaluaciones generales de la calidad de estos comprimidos, como el diámetro, el grosor, la dureza, el peso, la variación, la friabilidad y las pruebas de desintegración, de acuerdo con los procedimientos especificados. Para analizar la disolución de las muestras comerciales obtenidas se utilizó un método espectrofotométrico validado por UV. También se examinaron los componentes activos. El análisis del perfil de disolución reveló que la marca B era la más rápida (83,24%) y la marca A la más pausada (77,24%) en cuanto a la liberación del fármaco, con valores de ensayo que oscilaban entre el 89,1% y el 96,3%. Este tipo de estudio es un excelente predictor de la idealidad de los artículos comerciales.

Baishya y Gogoi (2018) probaron dos marcas comercializadas de tabletas de Dexametasona según la Farmacopea India *in vitro*. Este estudio se llevó a cabo para evaluar la calidad de dos marcas comercializadas de comprimidos de Dexametasona 0,5 mg, ya que es necesario calificar las pruebas exhaustivas como se indica en la Farmacopea India, indicando su calidad y eficacia para su uso entre la población general. La investigación fue totalmente empírica, y se utilizó la Farmacopea India 2014 para validar la calidad *in vitro* de los comprimidos de Dexametasona utilizando varios métodos y procesos analíticos. Las dos marcas probadas en la investigación cumplieron los criterios de la prueba de variación de peso. El ensayo y la prueba de uniformidad del contenido se llevaron a cabo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (U-HPLC). Se utilizó un sistema termo-dionex con un detector UV y una columna de acero inoxidable (20 cm x 5 mm) rellena de octadecilsilano químicamente unido a pedernal porosa. La tentativa de identificación se llevó a cabo mediante espectrofotometría de absorción de infrarrojos, y el espectro se comparó con el obtenido con dexametasona RS. El presente trabajo de investigación descubrió que las dos marcas distintas estudiadas no presentaban diferencias significativas en sus resultados y se consideraron dentro de las limitaciones de aceptabilidad.

Ragib y Tariqul (2018) llevaron a cabo una evaluación comparativa de la calidad de los comprimidos de diclofenaco de varias marcas disponibles en Bangladesh. El estudio comparó las propiedades fisicoquímicas de varias marcas de comprimidos de diclofenaco sódico en Bangladesh con los estándares y criterios establecidos en BP / USP. Se eligieron los distintos comprimidos del mercado para examinar varias pruebas de control de calidad, como el aspecto físico, la dureza, la friabilidad, el tiempo de desintegración, la variación de peso, la velocidad de disolución y la concentración. Los resultados de dureza observados no superaron los 4-10 kg-pie, y los de friabilidad no superaron el 1% de la muestra, coincidiendo ambos con la norma BP/USP. Según la farmacopea, los perfiles de disolución de Megafen (73,82%) y A-fenac (68,61%) no se correspondían con el límite de la norma. También se realizaron pruebas de concentración de acuerdo con la técnica establecida, y todas las marcas cumplieron la norma. Se pretende que este estudio sea un motivo de orgullo para concienciar al público en general y a las comunidades de prescriptores sobre la importancia de disponer de un vasto universo de medicamentos para elegir entre las numerosas marcas comerciales.

Sanjida y Nayeema (2018) crearon una comparación del rendimiento de varias marcas de píldoras genéricas de Ketorolac 10 mg. El estudio se llevó a cabo para comparar las características de control de calidad in vitro de la variación de peso, la friabilidad, la durabilidad, el tiempo de desintegración y el perfil de disolución a través de diferentes marcas de Ketorolac 10 mg disponibles en Bangladesh. Se eligieron seis marcas distintas de píldoras de Ketorolac 10 mg y se sometieron a parámetros generales de calidad para evaluar los parámetros de calidad. La friabilidad fue inferior al 1% en todas las marcas, y no hubo diferencias significativas en el tiempo de desintegración, que osciló entre 5 y 30 minutos. Los perfiles de disolución de todas las marcas fueron superiores al 75% del medicamento después de 45 minutos, lo que indica una disolución más rápida en el medio de disolución (agua destilada). A excepción de KTR3 (219,66N) y KTR6, se confirmó que cuatro marcas diferentes de comprimidos de Ketorolac 10 mg estaban de acuerdo con los requisitos de la USP (192,09N). Se confirmó que la concentración de todas las marcas estaba entre el 91,87% y el 100,2% por la prueba. A excepción de las marcas KTR2 (91,87) y KTR4 (94,85), todas las marcas estaban por debajo del límite de concentración estipulado por la norma USP. Según esta investigación, el Ketorolac comercial es el mejor por su calidad. También se afirmó que, para conseguir productos farmacéuticos de calidad

superior, deben mantenerse las normas de calidad no sólo para el Ketorolac, sino también para todos los demás tipos de medicamentos.

Oby y Sharifa (2018) compararon la calidad *in vitro* de varias marcas de comprimidos de esomeprazol accesibles en las boticas comunitarias de Dhaka, Bangladesh. El objetivo del estudio es analizar numerosas características físicas como la dureza, la friabilidad, el diámetro, el grosor, el tiempo de desintegración, el ensayo y el perfil de disolución para la estimación de la calidad y la determinación de los comprimidos de cinco empresas farmacéuticas diferentes de Bangladesh. Las tabletas de Esomeprazol son tabletas con recubrimiento entérico, no hubo disgregación para la marca en 0.1 N HCl posteriormente de 2 horas y todos los comprimidos se desintegraron dentro de 19.93 ± 0.04 a 29.05 ± 0.14 min en tampón fosfato (pH 6.8). La variación de peso y la dureza estuvieron entre 1.01 ± 0.29 a $2.01 \pm 0.14\%$ y 5.32 ± 0.06 a 7.12 ± 0.12 kgf respectivamente. Los medicamentos liberados después de 2 h. en HCl 0.1 N variaron de 2.55 ± 0.24 a $4.47 \pm 0.31\%$, que fue menor del 10% y en tampón de fosfato (pH 6.8) el porcentaje de manumisión de medicamentos estuvo entre 100.90 y 105.90 % después de 60 min. En el caso del ensayo de disolución, los resultados de todas las marcas estuvieron entre 95.28 ± 0.08 y $99.40 \pm 0.11\%$. Los resultados de todos los parámetros estaban dentro de las limitaciones de la farmacopea. Como resultado de esta investigación, se determinó que los productos de Esomeprazol disponibles en el mercado farmacéutico de Bangladesh cumplen con los requisitos de calidad requeridos para satisfacer las demandas terapéuticas.

Al-Tabakha y Fahelbom (2017) investigaron la calidad y la bioequivalencia *in vitro* de varias marcas de comprimidos de Amoxicilina trihidratada en la India. El objetivo de esta investigación era comprobar si los comprimidos de Amoxicilina vendidos localmente tenían las propiedades químicas y físicas necesarias, incluido el rendimiento de la bioequivalencia *in vitro*. Se compararon cinco productos genéricos (T1, T2, T3, T4 y T5) que contenían una combinación de Amoxicilina trihidrato y clavulanato de potasio en dosis de 1 g en las tabletas de liberación inmediata con el producto farmacéutico de referencia Augmentin® (R) y se realizaron los estudios de variación de peso, friabilidad, resistencia a la trituración, y contenido químico de Amoxicilina. Los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2) se calcularon para evaluar los requisitos de bioequivalencia *in vitro*. Los comprimidos de varios productos demostraron su conformidad con los requisitos de la farmacopea en las pruebas realizadas. El tiempo de disolución no se vio afectado por la resistencia

medida al aplastamiento del comprimido. Tres productos genéricos, así como el producto de referencia, liberaron más del 85% de la amoxicilina en los primeros 15 minutos y fueron declarados productos bioequivalentes. T1 y T4 tuvieron valores de f_1 de 16.5% y 25.4% proporcionalmente y sus valores de f_2 fueron 44.5 y 34.6 respectivamente, lo que indica un fracaso para cumplir con los requisitos de bioequivalencia in vitro. La formulación de los comprimidos puede ser fundamental para establecer la bioequivalencia. La investigación independiente, como este estudio, es una herramienta importante para identificar artículos potencialmente inferiores o no conformes que puedan entrar en el mercado.

Gupta y Gupta (2017) realizaron pruebas de control de calidad en varias marcas de pastillas de paracetamol vendidas en Trinidad y Tobago. Como analgésicos y antipiréticos, los comprimidos de paracetamol son medicamentos de venta libre muy populares entre los pacientes. El objetivo de este estudio era evaluar la calidad de las formulaciones de pastillas de Paracetamol disponibles localmente en el mercado farmacéutico de Trinidad y Tobago, elaboradas por varias empresas farmacéuticas según las normas de la farmacopea. Se eligieron cuatro marcas conocidas de comprimidos estándar de Paracetamol 500 mg (A, B, C y D). Los comprimidos de Paracetamol se compraron tanto en farmacias hospitalarias gubernamentales como en farmacias privadas de barrio. Se realizaron varios estudios sobre factores oficiales como la friabilidad, la diferenciación de peso, el tiempo de descomposición, la disolución y las pruebas de farmacopea de los comprimidos para comparar la calidad de las formulaciones de los comprimidos de las distintas marcas. Todos estos parámetros en varias marcas estaban dentro de las limitaciones de la farmacopea, por lo que se puede deducir que los comprimidos farmacéuticos de paracetamol comercializados de estas marcas son seguros, eficaces y efectivos, además de cumplir las normas de control de calidad de la farmacopea.

Matiz et al. (2017) buscaron realizar un estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano, con el objetivo de evaluar la conformidad del producto y determinar la equivalencia biofarmacéutica. Se adquirieron y evaluaron un total de diez productos comerciales. Estos se obtuvieron en empresas comerciales de cuatro de las principales ciudades de Colombia: Cartagena, Barranquilla, Bogotá y Cali. Con base en técnicas probadas, se examinaron las propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas de las tabletas, incluyendo la variación de peso, la dureza, la

disgregación, la prueba de disolución, el perfil de disolución, la eficiencia de disolución y la valoración del ingrediente activo. Para evaluar las pruebas de la farmacopea se utilizó la USP 39. Los resultados revelaron que todos los productos probados cumplían las normas de la farmacopea en cuanto a contenido de componentes activos y prueba de disolución. En cuanto al rendimiento biofarmacéutico, aunque todas las marcas cumplen las normas de la farmacopea, sólo tres de los diez productos probados son biofarmacéuticamente iguales al innovador. Los resultados de este estudio nos permiten proponer a la comunidad científica la determinación de la equivalencia biofarmacéutica como factor de apoyo en las decisiones de compra de servicios farmacéuticos.

Karmoker y Priya (2017) investigaron la calidad in vitro de muchas marcas comerciales de gliclazida. El propósito de este estudio fue evaluar la bioequivalencia de seis marcas comercializadas de comprimidos de gliclazida (80 mg) de varios fabricantes utilizando un estudio de disolución in vitro para reducir los factores de riesgo para la salud. El perfil de disolución se comparó con un producto estándar. Según los perfiles de disolución, todas las marcas alcanzaron un 85% de disolución en 45 minutos. Para comparar el perfil de disolución, se analizaron estadísticamente los datos de la prueba. Se determinaron los límites de detección (LoD) y de cuantificación (LoQ). Se utilizaron los modelos independientes de factor de diferencia (f_1), factor de similitud (f_2) y eficiencia de disolución (% DE). Los componentes activos se evaluaron mediante una técnica espectrofotométrica aprobada por la luz ultravioleta, y el valor del ensayo estuvo entre el 97,75% y el 109,5%. otros criterios generales de calidad de estos comprimidos, como el diámetro, el grosor, la dureza, la friabilidad, la fluctuación de peso y el tiempo de desintegración, se examinaron mediante procedimientos y ensayos estándar. Los resultados estuvieron dentro de los parámetros.

Justificación de la investigación

Se justifica de manera teórica, en el contexto de la globalización sobre el aseguramiento de la calidad de los medicamentos genéricos, es fundamental que el Perú participe en su cumplimiento, donde aún hay muchas interrogantes que exponer y discutir con bases científicas y evidencias sustentadas, no con suposiciones o prejuicios que dañen la credibilidad de las autoridades salubres, así como la capacidad

de los profesionales prescriptores y dispensadores para utilizarlos, sino con un enfoque crítico basado en la evidencia científica.

Se justifica de manera metodológica, debido a que para el logro de los objetivos propuestos se empleó las técnicas de Comparación de parámetros de control de calidad fisicoquímicos entre comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam para obtener resultados que fueron utilizados para su interpretación respectiva.

Se justifica de manera social, Nuestra posición como miembros del equipo sanitario, en particular como Químicos Farmacéuticos especializados en el medicamento, nos impone la tarea de realizar este estudio con el fin de aumentar nuestras habilidades de dispensación y la capacidad de intercambiar un medicamento de múltiples fuentes con el innovador.

Problema

¿Existe alguna diferencia entre los parámetros de control de calidad fisicoquímicos del comprimido innovador y del multifuente de alprazolam disponibles en el mercado peruano -2022?

Conceptuación y operacionalización de las variables

Definición conceptual de la variable		Dimensión (factores)	Indicadores	Tipos de escala de medición
Parámetros de control de calidad fisicoquímicos	El control de calidad consiste en medir los parámetros del producto y evaluar si los resultados obtenidos están dentro de las normas predeterminadas, garantizando así la seguridad, la eficacia y la calidad de los medicamentos, los cosméticos o cualquier producto farmacéutico que se comercialice. (Rodríguez,2022)	Perfil de disolución	mg o % de principio activo disuelto en parámetros de tiempo de 5, 10,15,30,60,90,120 minutos.	Intervalo
		Cuantificación de principio activo	%	Intervalo
		Pruebas fisicoquímicas desintegración, friabilidad, variación de uniformidad de contenido y peso	Desintegración: min. Dureza: kgf. Friabilidad % Variación de uniformidad de contenido y peso anova	Intervalo
Comprimidos innovador y multifuente de alprazolam 0.5 mg	Un medicamento multifuente es una especialidad farmacéutica que tiene la misma forma farmacéutica, concentración y método de administración que el medicamento de referencia y ha demostrado que sus especificaciones son iguales a las del medicamento de referencia mediante las pruebas reglamentarias requeridas. Un medicamento innovador o de patente es aquel que ha demostrado en estudios clínicos ser seguro, eficaz y de alta calidad. (Rodríguez,2022)	Innovador	Si o No	Intervalo
		Multifuente	Si o No	Intervalo

Hipótesis

Los parámetros de control de calidad fisicoquímica entre los comprimidos innovador y multifuente de alprazolam 0,5 mg son diferentes.

Objetivos:

Objetivo General

Determinar y comparar los parámetros de control de calidad fisicoquímicos entre comprimidos innovador y multifuente de alprazolam 0.5 mg disponibles en el mercado peruano-2022.

Objetivos Específicos

1. Establecer la intercambiabilidad entre los medicamentos innovador y multifuente de alprazolam 0.5 mg a través de ensayos de perfil de disolución.
2. Evaluar si los comprimidos innovador y multifuente de alprazolam 0,5 mg cumplen con la concentración declarada de principio activo mediante técnicas establecidas en la USP 42.
3. Analizar a través de técnicas fisicoquímicas: desintegración, friabilidad, variación de uniformidad de contenido y peso, si existe diferencia entre los comprimidos innovador y multifuente de alprazolam 0.5 mg disponibles en el mercado peruano.

6 Metodología

a) Tipo y Diseño de Investigación

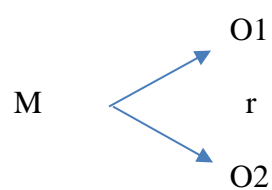
Tipo de investigación:

Básica, porque no se implementa de manera inmediata, sino que su propósito es obtener información real sobre las variables en estudio para determinar qué tan estrechamente están relacionadas. Descriptivo porque mide o almacena información (sin introducir cambios) sobre las variables a las que hace referencia (control de calidad fisicoquímico e innovación y comprimidos multifuente de alprazolam) de forma independiente o conjunta. Correlación porque estamos tratando de determinar el grado o fuerza de correspondencia que existe entre las variables.

Cuantitativa porque se mide, evalúa y recoge mediante procedimientos técnicos de manera que se pueden obtener resultados numéricos que determinan la relación entre las variables estudiadas. (Equipo editorial, 2021).

Diseño de la investigación:

Se utilizó un diseño no experimental ya que no hubo manipulación de variables en ningún punto del estudio ya que fue diseñado en una fracción de segundo. (Daza, A., Vilorio, J., Miranda, L, 2019).



Donde: M: Muestra de estudio

O1: Observación de la variable dependiente

O2: Observación de la variable independiente

r: Correlación entre las variables

b) Población, muestra y muestreo

Población

Comprimidos de alprazolam 0.5 innovador y multifuentes de fabricación nacional e importados disponibles en el mercado peruano.

Criterios de inclusión:

- Comprimidos innovador y multifuentes de alprazolam 0.5 mg.

Criterios de exclusión:

- Alprazolam en otras formas farmacéuticas.
- Comprimidos de alprazolam de diferente concentración.

Muestra

Grupo Innovador: 120 comprimidos de un mismo lote por principio activo

Grupo Multifuente 1: 120 comprimidos de un mismo lote

Grupo Multifuente 2: 120 comprimidos de un mismo lote

Selección de muestra

Se elegirán al azar tres artículos de Alprazolam 0,5 mg. del mercado peruano en base a la conveniencia, y se comercializarán con registro sanitario vigente.

c) Técnicas e Instrumentos de la investigación

Técnicas

Las píldoras de alprazolam se recogieron para nuestro estudio basándose en los criterios de inclusión y exclusión. Se determinó que pertenecían al mismo lote basándose en el componente activo y la concentración de interés.

Se creó el perfil de disolución utilizando la técnica indicada en la USP para cada comprimido en función del componente activo. Hubo ocho tiempos de muestreo: 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

El principio activo se analizó cuantitativamente por triplicado utilizando los distintos procedimientos indicados en la USP.

Se realizaron las pruebas USP de uniformidad de contenido, variación de peso, dureza, desintegración y friabilidad.

Para sacar conclusiones, los resultados recogidos se sometieron a diversos análisis matemáticos y estadísticos.

Para determinar si existe o no una diferencia, todos los resultados se compararon con el producto de referencia.

Procedimientos

Especialidades farmacéuticas

Comprimidos de Alprazolam 0,5 mg comercializados en el mercado peruano.

Pruebas generales

Fuerza de Ruptura (dureza) de tabletas

- Encienda el instrumento y elija la unidad de trabajo para la dureza "(kp)" en kilopondios. Si desea cambiar de unidad, pulse "Modo" (tecla A) y la unidad de dureza elegida (N) en función del enfoque analítico.
- Simultáneamente, se abre la barra de medición para permitir el ensayo de la pastilla, se retira la protección de plástico y se coloca la primera pastilla entre la barra estacionaria y la barra de medición (móvil).
- Se introduce la protección de plástico para evitar la proyección de partículas de la pastilla y se pulsa el botón "TEST".
- La barra de medición móvil se desplaza horizontalmente hacia la barra fija, presionando la pastilla hasta que se rompe. La pantalla muestra entonces el valor de dureza adquirido de cada pastilla.
- La barra de medición se abre inmediatamente, permitiéndole proceder a la limpieza de la zona, quitando la protección de plástico y retirando la pastilla rota con un cepillo.
- Coloque la siguiente pastilla a analizar después de la limpieza y proceda como se indica en el segundo paso.

Cálculos e interpretación de resultados

- **CONFORME:** El valor medio derivado de 20 unidades no debe estar fuera de descripción, y no más de 2 unidades están fuera de detall.
 - **NO CONFORME:** El valor medio adquirido de 20 unidades está fuera de especificación, al igual que el valor recibido de más de 2 unidades
- Si se produce un resultado no conforme, se debe repetir la prueba con 20 unidades más; los valores obtenidos deben estar dentro de la especificación.

Velocidad de desintegración

Equipos e instrumentos

- Aparato de Desintegración de Tabletas que consta de:
 - Un montaje de canastilla-gradilla
 - Un beaker de 1 000 ml de cabida.
 - Una disposición termostática para calentar el líquido entre 35 °C y 39 °C.
 - Un dispositivo para elevar y sumergir la canastilla en el líquido de sumersión a una repetición constante entre 29 y 32 ciclos por minuto recorriendo una distancia de no menos de 53 mm y no más de 57 mm.
 - Discos (según se requiera).

Pasos a seguir

- Colocar los medios de desintegración en un vaso de precipitados de 1000 ml.
- El volumen del líquido en el vaso es tal que la malla metálica se mantiene al menos 15 mm por debajo de la superficie del líquido en la carrera ascendente y baja a no menos de 25 mm del fondo del vaso en la carrera descendente.
- La parte superior del conjunto cesta-rejilla nunca debe estar sumergida. Verificar que el medio especificado como líquido de inmersión (agua depurada) este a $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Controlar la temperatura del baño de agua manteniendo el termómetro sumergido durante todo el ensayo.

- Colocar la forma farmacéutica sólida que se va a analizar en cada uno de los seis tubos de la cesta.
- Colocar los discos en cada uno de los seis tubos de la cesta según sea necesario, con la base de mayor diámetro hacia la muestra.
- Encienda el aparato y coloque el conjunto cesta-red suspendida en el medio de desintegración. El tiempo necesario para el desplazamiento hacia arriba es idéntico al requerido para el desplazamiento hacia abajo, y el cambio de dirección se produce en una transición gradual en lugar de un movimiento brusco.
- Calcular el tiempo de desintegración de cada muestra utilizando un cronómetro (formas farmacéuticas sólidas evaluadas).
- Cuando no quedan residuos en la cesta, se dice que las muestras se han disuelto y se registra el tiempo de desintegración.
- Los restos del espécimen (forma farmacéutica sólida evaluada) son una masa blanda desprovista de contenido (polvo, gránulos, etc.).
- Los trozos de recubrimiento insolubles permanecen en la cesta o se adhieren a la superficie del disco.
- En el formato apropiado, registre el tiempo de desintegración de cada unidad.

Cálculos e interpretación de resultados

- Se cumplen los requisitos si los resultados obtenidos con las 6 unidades valoradas se concuerdan a la sucesiva tabla (Tabla 1)

Tabla 1

Criterios de aprobación con 6 tabletas según USP 42

N° de Unid. Examinadas	Criterio de Aceptación
6	Todas las unidades se han desintegrado completamente dentro del tiempo especificado.

Si 1 o 2 unidades no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 unidades adicionales (Tabla 3):

Tabla 2

Criterios de aceptación con 18 tabletas según USP 42

N° de Unid. Analizadas	Criterio de Aceptación
6 + 12 = 18	Si no menos de 16 unidades de las 18 evaluadas se desintegran completamente.

- **CONFORME:** Cumple con la especificación.
- **NO CONFORME:** Los resultados obtenidos no cumplen con la especificación.

Uniformidad de peso

Equipos e instrumentos

Balanza analítica

Pinzas

Hisopos

Pasos a seguir:

- Continúe seleccionando 20 unidades al azar de todos los blísteres o láminas muestreados.
- Tomar las unidades de la fracción al principio, a la mitad y al final del envase en el caso del producto terminado.
- Pesar las unidades colocando primero papel cristal sobre el platillo de la balanza, tarar, sujetar la unidad, esperar a que la ponderación se asiente e imprimir el valor obtenido, retirar la unidad y sustituirla por otra; repetir para las demás unidades.
- Imprimir y evaluar los resultados (modo estadístico).
- Rellenar la hoja de trabajo analítica con el resultado.

Cálculos e interpretación de resultados

- **CONFORME:** Consuma con la especificación.
 - Si no hay más de dos pesos individuales que se desvíen más del porcentaje permitido en la tabla 1 y ninguna unidad se desvía más del doble de ese porcentaje, se cumple la condición.
- **NO CONFORME:** Los resultados obtenidos no cumplen con la especificación.
 - **UNIFORMIDAD DE PESO:** 160.0 mg/tab. \pm 7.5% (148.00 - 172.00) mg/tab. Proceder según BP vigente Apéndice XII C. Uniformidad de Peso.

Friabilidad

Equipos e instrumentos

- Balanza analítica
- Friabilómetro
- Hisopos
- Pinzas

Pasos a seguir

- Tomar una muestra de comprimidos completos que se aproxime lo más posible a 6,5 g para los comprimidos con un peso unitario igual o inferior a 650 mg. Tomar una muestra de 10 comprimidos completos para los comprimidos con un peso unitario superior a 650 mg.
- Antes de realizar las pruebas, se debe limpiar adecuadamente el polvo de las pastillas.
- Pesar la muestra de píldoras con precisión e introducirla en el tambor. Gire el tambor a 25 RPM x 4 minutos y extraiga las píldoras. Como en el caso anterior, retire el polvo suelto de las píldoras y péselo con precisión.
- En la mayoría de los casos, la prueba sólo se realiza una vez. Después de la prueba, si se descubren pastillas claramente agrietadas, segmentadas o rotas en la muestra de pastillas, la muestra no ha superado la prueba.

Cálculos e interpretación de resultados

- **CONFORME:** Efectúa con la especificación (pérdida de peso menor al 1 por ciento).
- **NO CONFORME:** Los resultados obtenidos no cumplen con la especificación.

Pruebas específicas

Dosaje

ALPRAZOLAM : 0.500 (0.450 – 0.550) mg/tab.
(%) : (90.0% - 110.0%)

- Método: Cromatografía de Líquidos (HPLC).

- Sistema cromatográfico:

Fase Móvil : Preparar una mixtura filtrada y desgasificada de: Acetonitrilo: Cloroformo: Alcohol butílico: Ácido acético glacial: Agua (850:80:50:0.5:20) respectivamente. Homogeneizar. Realizar ajustes si fuera necesario.

Columna : L3, 150 mm x 4.6 mm x 5 µm.

Temperatura de columna : 25° C.

Detector : UV, 254 nm.

Velocidad de flujo : 2.0 ml/minuto.

Volumen de inyección : 20 µl (celda de medida de máxima sensibilidad).
50 µl (celda modelo).

- Aptitud del Sistema:

Resolución : No menos de 2.0 entre el Triazolam y Alprazolam. No es mayor de 1.5

Desviación estándar : No más de 2.0% entre cinco inyecciones repetidas del relativa estándar.

Preparación del estándar de aptitud:

- Preparar 0.25 mg/ml de Triazolam en acetonitrilo. Así mismo preparar 0.25 mg/ml de ER Alprazolam USP en la preparación previa de Triazolam con acetonitrilo.
- Preparación del estándar:
Fue de 25.0 µg de ER Alprazolam USP, a partir de la solución madre del estándar en acetonitrilo.
- Elaboración de la muestra:
- Tomar al menos 20 pastillas y molerlas hasta obtener un polvo fino: Transferir unos 3200,0mg de muestra (parecido a 10 mg de Alprazolam) a un matraz volumétrico apropiado. Añadir una cuantía de agua igual al 1% de la capacidad de la vasija. Transferir el 10% del volumen de la solución de patrón interno del matraz, agitar enérgicamente durante 10 minutos y luego diluir con acetonitrilo hasta el volumen.
- Cálculos:

$$\text{Alprazolam } mg/tab = \frac{A Mp}{A St} \times \frac{W St}{200} \times Pot St \times \frac{100}{W Mp} \times PP$$

Donde:

A Mp: Área del pico de Alprazolam en solución muestra.

A St : Área del pico de Alprazolam en solución estándar.

W St : Peso del estándar expresado en mg

Pot St: Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.

W Mp: Peso de la muestra expresada en mg.

PP : Peso promedio expresado en mg

Uniformidad de contenido

Alprazolam (UC): Valor de Aceptación $AV \leq L1 \%$ ($L1 = 15.0$)

- Método: Uniformidad de Contenido.

- Nota: La fase móvil, la norma de idoneidad del sistema y las condiciones cromatográficas son idénticas a las utilizadas para la dosificación.

- Elaboración del modelo:

Realizar una dilución de 0.032 mg/ml de triazolam en acetonitrilo (estándar interno). Luego realizar una dilución de 0.025 mg/ml de ER alprazolam USP en solución de patrón interno.

- Preparativo de la Muestra:

Llenar un matraz volumétrico de 25 ml con un comprimido (equivalente a 0,5 mg de Alprazolam). Dejar reposar el comprimido durante 2 minutos antes de agitar suavemente el recipiente para dispersarlo con 0,4 ml de agua. Añadir al recipiente 10 ml de solución de patrón interno por cada 0,25 mg de alprazolam en el comprimido. Si es necesario, agitar y centrifugar.

- Cálculos:

$$\% \text{ Alprazolam} = \frac{A_{Mp}}{A_{St}} \times \frac{W_{St}}{200} \times \frac{10}{50} \text{ Pot St} \times \frac{25}{0.5} \times 100$$

Donde:

A_{Mp} : Área de la muestra.

A_{St} : Área, del estándar.

W_{St} : Peso del estándar expresado en mg.

$Pot St$: Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.

0.5 : mg de Alprazolam por tableta.

Determinar con los datos obtenidos:

\bar{X} : Promedio porcentual de 10 unidades (ó de 30 unidades de ser el caso).

s : Desviación estándar de 10 ó 30 unidades.

n : Número de unidades evaluadas.

k : Constante de aceptabilidad.

Si $n = 10$, entonces $k = 2.4$.

Si $n = 30$, entonces $k = 2.0$.

Calcular el valor de aceptación:

$$AV = |M - \bar{X}| + KS$$

M a aplicar cuando $T \leq 101.5\%$:

Si $98.5\% < \bar{X} < T \longrightarrow M = \bar{X}$, por tanto $AV = ks$

Si $\bar{X} < 98.5\% \longrightarrow M = 98.5\%$, por tanto $AV = 98.5 - \bar{X} + ks$

Si $\bar{X} > T \longrightarrow M = 101.5\%$, por tanto $AV = \bar{X} - 101.5 + ks$

Donde:

AV : Valor de Aceptación

T : Contenido deseado por unidad de
dosificación al momento de la fabricación

M : Valor de referencia

Criterios:

Para 10 unidades AV es $\leq L1$ % ($L1 = 15.0$)

De no cumplir con 10 unidades, evaluar 20 unidades más.

Para 30 unidades AV es $< L1$ % ($L1 = 15.0$) y el contenido individual de ninguna unidad de dosificación está fuera del intervalo: $0.75 M - 1.25 M$.

Velocidad de disolución

Alprazolam (Aparato 1, 30 min) : No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada.

• Condiciones de trabajo:

Aparato 1 : Paletas; 100 r.p.m.

Medio de disolución : Solución amortiguadora;
500 mL a $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Tiempo : 45 minutos.

• **Método: Cromatografía de Líquidos (HPLC)**

Sistema Cromatográfico:

	Elaborar una mixtura filtrada y desnaziicada de Acetonitrilo:
Fase Móvil	: Tetrahidrofurano: Solución Amortiguadora (35: 5: 60).
Columna	: L7 , 300 mm x 4.6 mm x 5 μ m
Temperatura de columna	: 25° C.
Detector	: UV, 254 nm.
Velocidad de flujo	: 1.0 ml/minuto. 100 μ L (celda de medida)
Volumen de inyección	: de máxima sensibilidad)
Factor de Asimetría	: No mayor de 2.0. No más de 3.0%, solución estándar.
Desviación modelo relativa	:

• **Preparación de la solución amortiguadora:**

En 1 L de agua, disolver 80 g de fosfato potásico monobásico y 20 g de fosfato potásico dibásico. Mientras se mezcla, añadir ácido fosfórico o solución de hidróxido de potasio (45 en 100) según sea necesario para modificar la solución y conseguir un pH 6.0 ± 0.1 . Preparar una dilución 1:10 de la solución anterior ara obtener una solución con un pH de 6.0 ± 0.1 .

• **Preparación del modelo:**

Hacer una disolución en metanol de 0,05 mg/ml de ER Alprazolam USP. En un vaso de 500 ml, combinar 50 ml de solución tampón madre y 250 ml de agua. Por cada 0,25 mg de Alprazolam en la píldora examinada, añadir al vaso 5,0 ml de la solución previamente preparada. Diluir con agua hasta el volumen deseado.

• **Preparación de la muestra:**

Una vez cumplidas las condiciones, añadir un comprimido al vaso de infusión; una vez completada la disolución, muestrear 20 ml de cada vaso y filtrar a través de una membrana de nilón de 0,45 m, desechando los primeros 10 ml del depurado, e inyectar (concentración aproximada de Alprazolam 0,00056 mg/ml).

• **Cálculos:**

$$\text{Alprazolam (\%)} = \frac{A M}{A St} \times \frac{W St}{100} \times \frac{10}{50} \times \frac{2}{200} \times Pot St \times \frac{500}{0.5} \times 100$$

Perfil de disolución

Donde:

A M : Área de la muestra.

A St : Área del estándar.

W St : Peso del estándar expresado en mg.

Pot : Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual.

0.5 : mg de Alprazolam por tableta.

En el caso del perfil de disolución se utilizó el mismo procedimiento para medir la velocidad de disolución, pero las alícuotas a extraer se ejecutarán según parámetros de tiempo de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

Los ajustes de la prueba del perfil de disolución para el Alprazolam se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Parámetros del perfil de disolución para Alprazolam 0.5 mg., según USP 42.

Condiciones del perfil de disolución	
Aparato	1
Rpm	100
Tiempo	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min.
Medio	Solución amortiguadora pH 6,0
Volumen de medio	500 <u>MI</u>
Temperatura	37 +/- 0,5°C
Cuantificación	Cromatografico

De acuerdo a lo establecido en la USP 42

d) Procesamiento y análisis de la información

Los datos serán procesados estadísticamente utilizando medidas de tendencia central (media o promedio), ANoVA (utilizando un nivel de significancia del 95%, $\alpha=0.05$), t de student (nivel de confianza del 95%, $\alpha=0.05$), entre otros. Existen varios métodos para calcular los datos nominales (porcentajes). Los datos se presentarán en forma de tablas de distribución de frecuencias y gráficos de barras.

7 Resultados

Tabla 4

Dureza promedio de los comprimidos innovador y multifuentes de Alprazolam 0.5 mg.

		PROMEDIO (KP)	C.V.	D.S.	VARIANZA
ALPRAZOLAM	APZR	5.4	5.22%	0.28	0.08
	APZM1	5.5	4.51%	0.25	0.06
	APZM2	5.5	4.61%	0.25	0.06

Tabla 5

Especificación establecida del valor de aceptación de la dureza según USP42 para los comprimidos innovador y multifuentes de Alprazolam 0.5 mg.

		ESPECIFICACIÓN USP 42	PROMEDIO (KP)	CUMPLE
ALPRAZOLAM	APZR		5.4	SI
	APZM1	KP= 4 A 8	5.5	SI
	APZM2		5.5	SI

En estas tablas 4 y 5 se consigue observar que la dureza de las tabletas de Alprazolam 0.5 mg tanto del innovador (APZR) como de los multifuente (APZM1 y APZM2) oscilan entre los 5.4 KP, 5.5 KP y 5.5 KP y con un C.V. de 5.22%, 4.51% y 4.61% respectivamente lo cual indica que no existe una extensa discrepancia entre los mismos.

Tabla 6

Velocidad de desinteración promedio de los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0.5 mg

		PROMEDIO (MIN)	C.V.	D.S.	VARIANZA
ALPRAZOLAM	APZR	5.5	1.37%	0.08	0.01
	APZM1	5.5	1.89%	1.10	0.01
	APZM2	5.7	1.11%	0.06	0.01

Tabla 7

Especificación establecida del valor de aceptación de la velocidad de desintegración según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.

		ESPECIFICACIÓN USP 42	PROMEDIO (MIN)	CUMPLE
ALPRAZOLAM	APZR	<i>DESINTEGRACIÓN < 30 MIN</i>	5.5	SI
	APZM1		5.5	SI
	APZM2		5.7	SI

Podemos apreciar en la tabla 6 y 7 los resultados de la prueba de desintegración muestran que el tiempo de disgregación de las tabletas de Alprazolam 0.5 mg. (APZR, APZM1 y APZM2) son 5.5 min, 5.5 min y 5.7 min respectivamente lo cual indica que si cumple según las especificaciones de USP 42.

Tabla 8

Peso promedio de los comprimidos innovador y multifuentes de Alprazolam 0.5 mg

		PROMEDIO (mg)	C.V.	D.S.	VARIANZA
ALPRAZOLAM	APZR	145.1	0.74%	1.07	1.15
	APZM1	144.6	0.65%	0.93	0.87
	APZM2	144.9	0.74%	1.08	1.16

Tabla 9

Especificación establecida del valor de aceptación del peso promedio en relación al C.V. según USP42 para los comprimidos innovador y multifuentes de Alprazolam 0.5 mg.

		ESPECIFICACIÓN USP 42	C.V. %	CUMPLE
ALPRAZOLAM	APZR	<i>Más de 80 mg y</i>	0.74%	SI
	APZM1	<i>menos de 300 mg</i>	0.65%	SI
	APZM2	<i>(% de desviación=±7.5%)</i>	0.74%	SI

En la tabla 8 se puede observar que los resultados obtenidos exponen que el promedio de las veinte tabletas seleccionadas al azar fue de: APZR 145.1 mg, APZM1 144.6 mg., APZM2 144.9. La tabla 9 nos indica que todas las tabletas de Alprazolam 0.5 mg.

tienen una diferenciación de peso inferior al 7.5%, lo que demuestra que pasaron la prueba oficial de variación de peso.

Tabla 10

Especificación establecida del porcentaje peso perdido después del ensayo de friabilidad según USP42 para los comprimidos innovador y multifuentes de Alprazolam 0.5 mg.

		PESO INICIAL (mg)	PESO FINAL (mg)	% DE PERDIDA	ESPECIFICACIÓN USP 42	CUMPLE
ALPRAZOLAM	APZR	6640.4	6631.3	0.14%	% DE PERDIDA < 1%	SI
	APZM1	6721.4	6706.2	0.23%		SI
	APZM2	6688.1	6662.8	0.38%		SI

Como se muestra en la Tabla 10, todos los comprimidos de Alprazolam 0.5 mg. tenían un porcentaje de friabilidad inferior al 1%, lo que indica una buena resistencia mecánica de las tabletas.

Tabla 11

Porcentaje promedio del contenido de principio activo según lo declarado de los comprimidos innovador y multifuentes de Alprazolam 0.5 mg.

		PROMEDIO (%)	C.V.	D.S.	VARIANZA
ALPRAZOLAM	APZR	100.39	0.43%	0.43	0.19
	APZM1	100.10	0.53%	0.53	0.28
	APZM2	100.74	0.38%	0.39	0.15

Tabla 12

Especificación establecida del valor de acetación del porcentaje de principio activo en relación a lo declarado según USP42 para los comprimidos innovador y multifuentes de Alprazolam 0.5 mg.

		ESPECIFICACIÓN USP 42	PROMEDIO (%)	CUMPLE
ALPRAZOLAM	APZR		100.39	SI
	APZM1	90-110%	100.10	SI
	APZM2		100.74	SI

En la tabla 11 presenta que el contenido activo de Alprazolam 0.5 mg. fue de APZR 100.39%, APZM1 100.10% y APZM2 100.74% con un C. V. inferior al 1% para todos

los casos. La tabla 12 nos muestra que la cantidad de principio activo de las muestras analizadas está dentro de la descripción de la USP.

Tabla 13

Porcentaje promedio de la cantidad disuelta de 6 tabletas para establecer la velocidad de disolución de comprimidos innovador y multifuentes de Alprazolam 0.5 mg.

		Q% (PROMEDIO)	C.V.	D.S.	VARIANZA
ALPRAZOLAM	APZR	102	2.30%	2.34	5.47
	APZM1	102	2.52%	2.58	6.67
	APZM2	101	1.61%	1.63	2.67

Tabla 14

Especificación establecida de cantidad disuelta en determinado tiempo según USP42 para los comprimidos innovador y multifuentes de Alprazolam 0.5 mg.

		ESPECIFICACIÓN USP 42	Q (CANTIDAD DISUELTA%)	CUMPLE
ALPRAZOLAM	APZR	Q \geq 80% DE LA CANTIDAD DECLARADA	102	SI
	APZM1		102	SI
	APZM2		101	SI

En la tabla 13 se puede observar que posteriormente de 45 minutos, la tasa de independencia de Alprazolam 0.5 mg. fue satisfactoria y varió de 101% a 102%, Según lo establecido en la USP 42 (tabla 14), la liberación del principio activo debe ser mayor o igual a 80% después 45 minutos para el Alprazolam

Tabla 15

Porcentaje promedio del contenido de principio activo según lo declarado de los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.

		PROMEDIO (%)	C.V.	D.S.	VARIANZA
ALPRAZOLAM	APZR	100.39	0.43%	0.43	0.19
	APZM1	100.10	0.53%	0.53	0.28
	APZM2	100.74	0.38%	0.39	0.15

Tabla 16

Especificación establecida del valor de aceptación para uniformidad de contenido según USP42 para los comprimidos innovadores y multifuente de Alprazolam 0.5 mg.,

		ESPECIFICACIÓN USP 42	AV	CUMPLE
ALPRAZOLAM (L1=15%)	APZR	$AV \leq L1\%$	2.93%	SI
	APZM1		2.87%	SI
	APZM2		3.17%	SI

En la tabla 15 podemos apreciar que coeficiente de variación es inferior al 1,00%, en cuanto al valor de AV (valor de aprobación) estimado según capítulo general 905 de la USP 42, el cual no debe ser mayor a 15%. Como se muestra en la tabla 16, se obtuvieron valores entre 2.87% y 3.17%.

Tabla 17

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Alprazolam 0.5 mg. (APZR).

TIEMPO	% DISOLUCIÓN APZR						MEDIA	D.S.
	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	63.56	61.92	70.38	68.95	65.32	63.67	65.64	4.49
10	82.89	82.56	84.42	86.60	83.98	85.84	84.38	0.99
15	88.29	90.14	90.14	92.42	92.32	90.36	90.61	1.07
20	93.42	94.07	95.15	95.58	95.15	94.71	94.68	0.87
30	96.54	98.59	97.73	98.80	98.48	98.26	98.07	1.03
45	100.80	99.20	99.63	99.74	99.42	99.63	99.74	0.83
60	99.06	99.17	98.32	99.59	99.91	99.70	99.29	0.46

En la tabla 17 podemos observar disolución del principio activo del alprazolam 0,5 mg innovador. En relación al tiempo

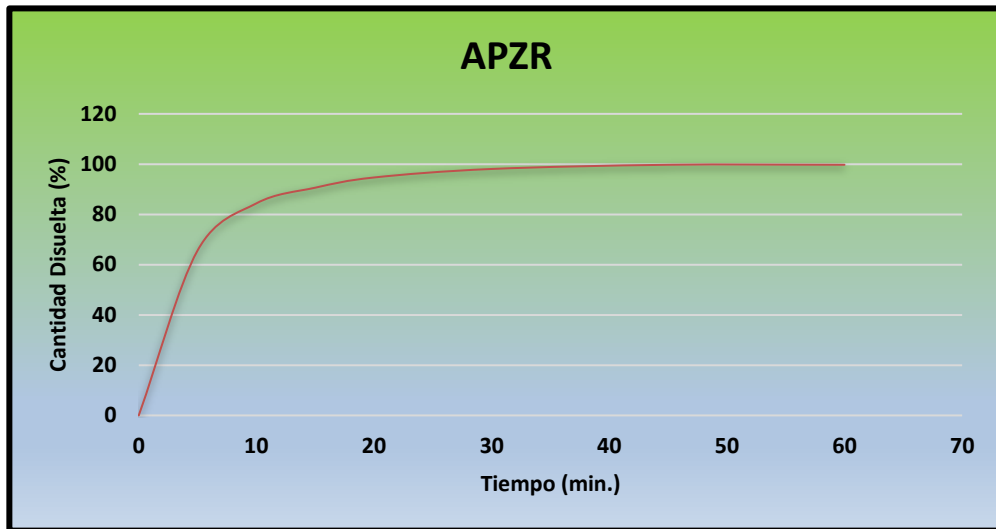


Figura 1. Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido innovador de Alprazolam 0.5 mg. (APZR).

Tabla 18

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Alprazolam 0.5 mg. (APZM1).

TIEMPO	% DISOLUCIÓN APZM1						MEDIA	D.S.
	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	91.77	93.94	92.37	95.02	87.68	79.49	90.04	1.12
10	98.92	99.64	98.32	100.36	97.49	90.30	97.51	0.66
15	101.11	102.42	99.56	101.58	102.65	92.89	100.04	1.43
20	102.20	103.74	100.54	103.03	104.45	94.03	101.33	1.60
30	103.50	105.15	99.03	101.15	105.74	93.85	101.40	3.17
45	102.56	104.67	100.34	100.81	105.84	96.13	101.72	2.17
60	103.61	105.12	100.12	100.81	105.47	96.51	101.94	2.57

En la tabla 18 podemos observar disolución del principio activo del alprazolam 0,5 mg multifuente1. En relación al tiempo

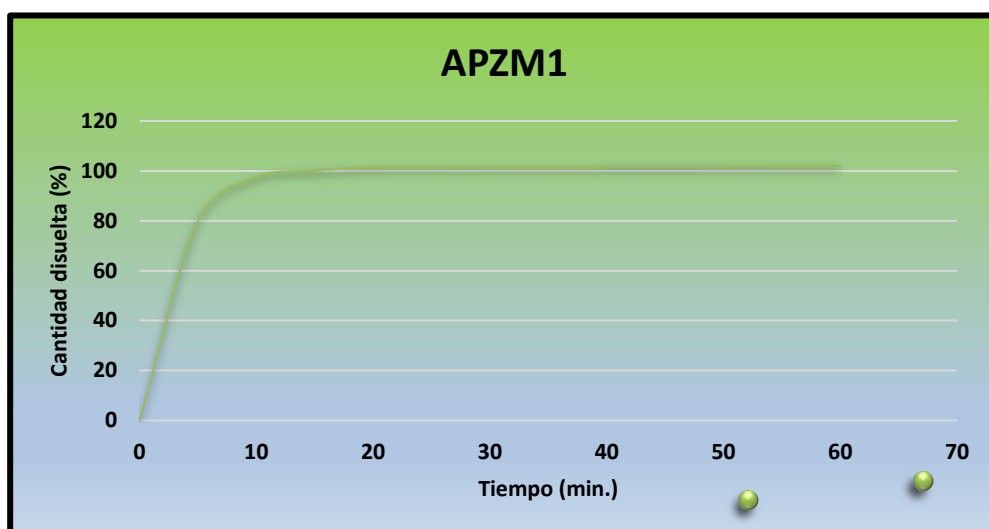


Figura 2. Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 1 de Alprazolam 0-5 mg. (AP-ZM1).

Tabla 19

Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Alprazolam 0.5 mg. (APZM2).

TIEMPO	% DISOLUCIÓN APZM2						MEDIA	D.S.
	c1	c2	c3	c4	c5	c6		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	90.82	94.67	85.99	91.26	90.60	86.10	89.91	4.35
10	98.08	99.83	97.97	100.38	98.30	98.63	98.86	1.04
15	99.60	100.58	100.79	101.34	100.36	101.01	100.61	0.64
20	100.23	99.79	100.44	100.98	101.09	101.85	100.73	0.33
30	99.98	99.12	100.09	100.63	101.17	100.74	100.29	0.53
45	99.09	98.67	99.84	100.27	99.52	100.16	99.59	0.59
60	98.74	98.53	99.91	99.48	99.91	100.12	99.45	0.74

En la tabla 19 podemos observar disolución del principio activo del alprazolam 0,5 mg multifuente2. En relación al tiempo

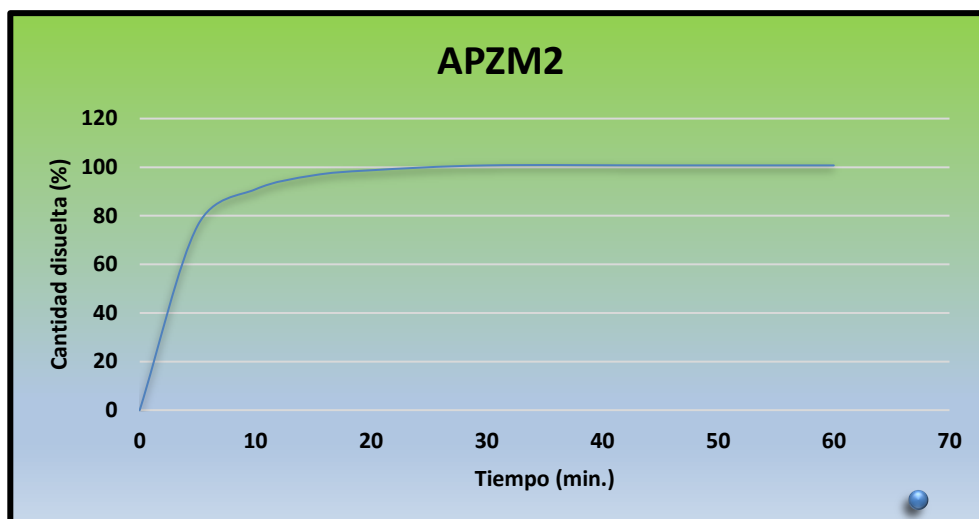


Figura 3. Porcentaje principio activo disuelto en relación al tiempo del comprimido multifuente 2 de Alprazolam 0.5 mg. (APZM2).

Tabla 20

Factor de Diferencia (f1) y Factor de similitud (f2) de APZR con los APZM1 y APZM2

<i>f1</i>	APZM1	APZM2
APZR	8.07	4.97
<i>f2</i>	APZM1	APZM2
APZR	54.25	64.16

En tabla 20 se encuentra la similitud y diferencia con alprazolam.

Tabla 21

Eficiencia de disolución del APZR, APZM1 y APZM2

ED	%
APZR	89.71
APZM1	95.09
APZM2	93.05

En esta tabla encontramos la eficiencia de disolución de lo componente.

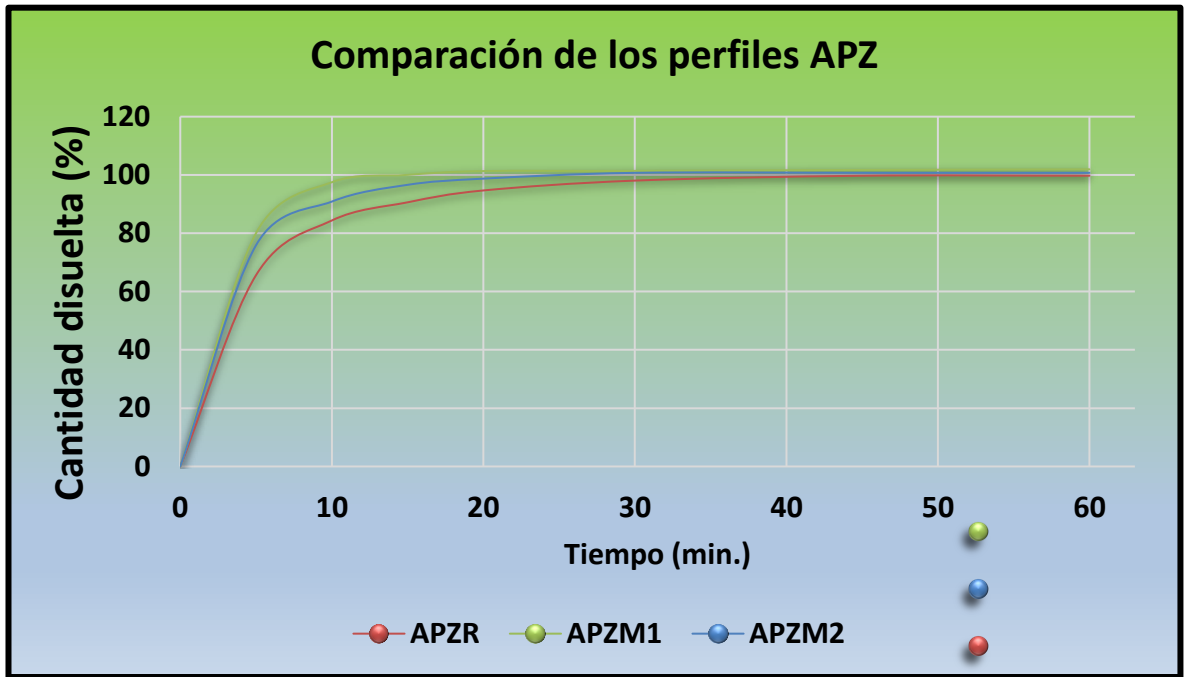


Figura 4. Perfil de disolución de tabletas de Alprazolam 0.5 mg. innovador y multifuentes. (APZR, APZM1 y APZM2)

Tabla 22

Análisis ANOVA de APZR vs APZMI.

Univariate ANOVA: 5min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	904,808	1	904,808	43,88468	5,89E-05
Residual	206,1786	10	20,61786		
Total	1110,987	11			

Univariate ANOVA: 10min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	253,2228	1	253,2228	3,966231	0,082197
Residual	638,4469	10	63,84469		
Total	891,6696	11			

Univariate ANOVA: 15min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	198,4807	1	198,4807	3,896772	0,083346
Residual	509,3464	10	50,93464		
Total	707,8271	11			

Univariate ANOVA: 20min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	96,73244	1	96,73244	2,524776	0,151736
Residual	383,1327	10	38,31327		
Total	479,8651	11			

Univariate ANOVA: 30min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	30,06013	1	30,06013	3,324093	0,101136
Residual	90,43108	10	9,043108		
Total	120,4912	11			

Univariate ANOVA: 45min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	40,97107	1	40,97107	3,970176	0,074307
Residual	103,1971	10	10,31971		
Total	144,1682	11			

Univariate ANOVA: 60min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	46,99172	1	46,99172	2,823178	0,131472
Residual	166,4497	10	16,64497		
Total	213,4414	11			

En esta tabla observamos análisis anova de componentes alprazolam innovador frente al multifuente 1.

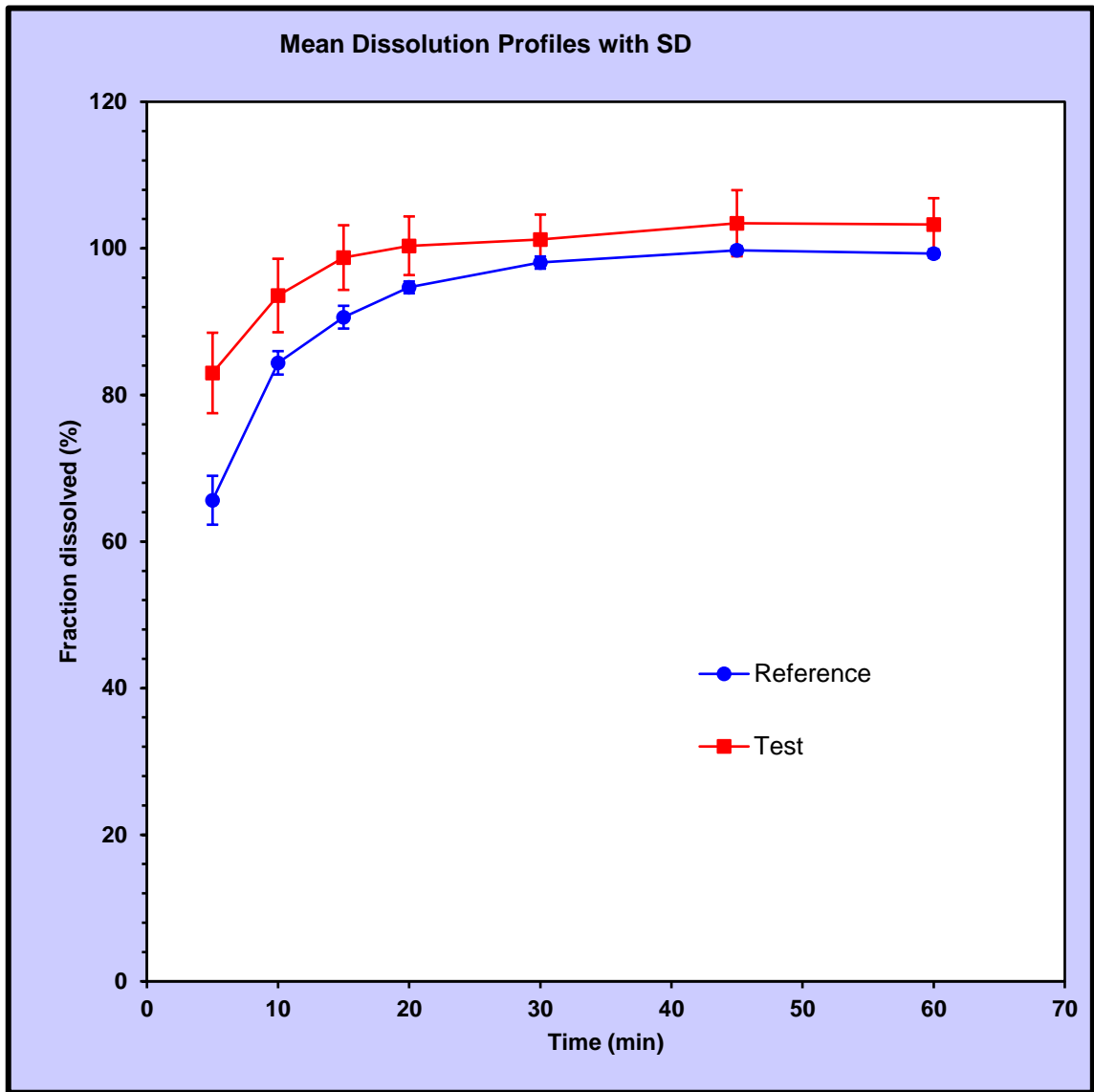


Figura 5. Análisis AN-OVA de AP-ZR vs APZM1.

Tabla 23*Análisis ANOVA de APZR vs APZM2.*

Univariate ANOVA: 5min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	367,5832	1	367,5832	3,337724	0,099637
Residual	1101,299	10	110,1299		
Total	1468,882	11			
Univariate ANOVA: 10min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	129,2793	1	129,2793	3,421859	0,091126
Residual	377,8042	10	37,78042		
Total	507,0834	11			
Univariate ANOVA: 15min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	300,0000	1	300,0000	216,1635	4,24E-08
Residual	13,87839	10	1,387839		
Total	313,8784	11			
Univariate ANOVA: 20min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	109,9077	1	109,9077	1,871618	0,201731
Residual	587,2337	10	58,72337		
Total	697,1414	11			
Univariate ANOVA: 30min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	14,80034	1	14,80034	2,456230	0,153164
Residual	60,25634	10	6,025634		
Total	75,05669	11			
Univariate ANOVA: 45min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	0,060906	1	0,060906	0,173536	0,685789
Residual	3,509701	10	0,35097		
Total	3,570607	11			
Univariate ANOVA: 60min					
Source	SS	Df	MS	F_value	P_value
Formulation	0,076206	1	0,076206	0,196126	0,667292
Residual	3,885542	10	0,388554		
Total	3,961748	11			

En esta tabla observamos análisis anova de componentes alprazolam innovador frente al multifuente 2.

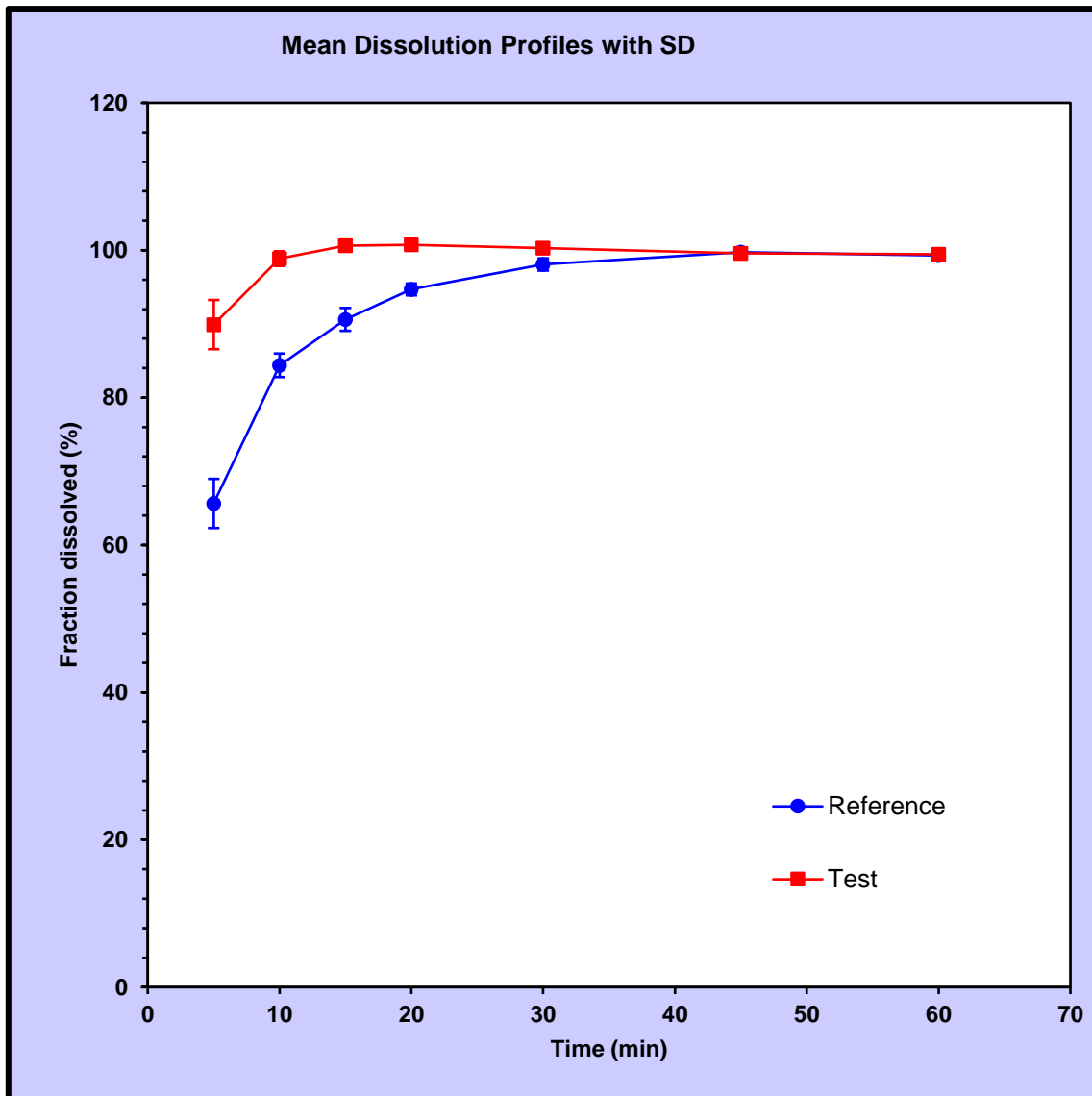


Figura 6. Análisis ANOVA de APZR vs APZM2.

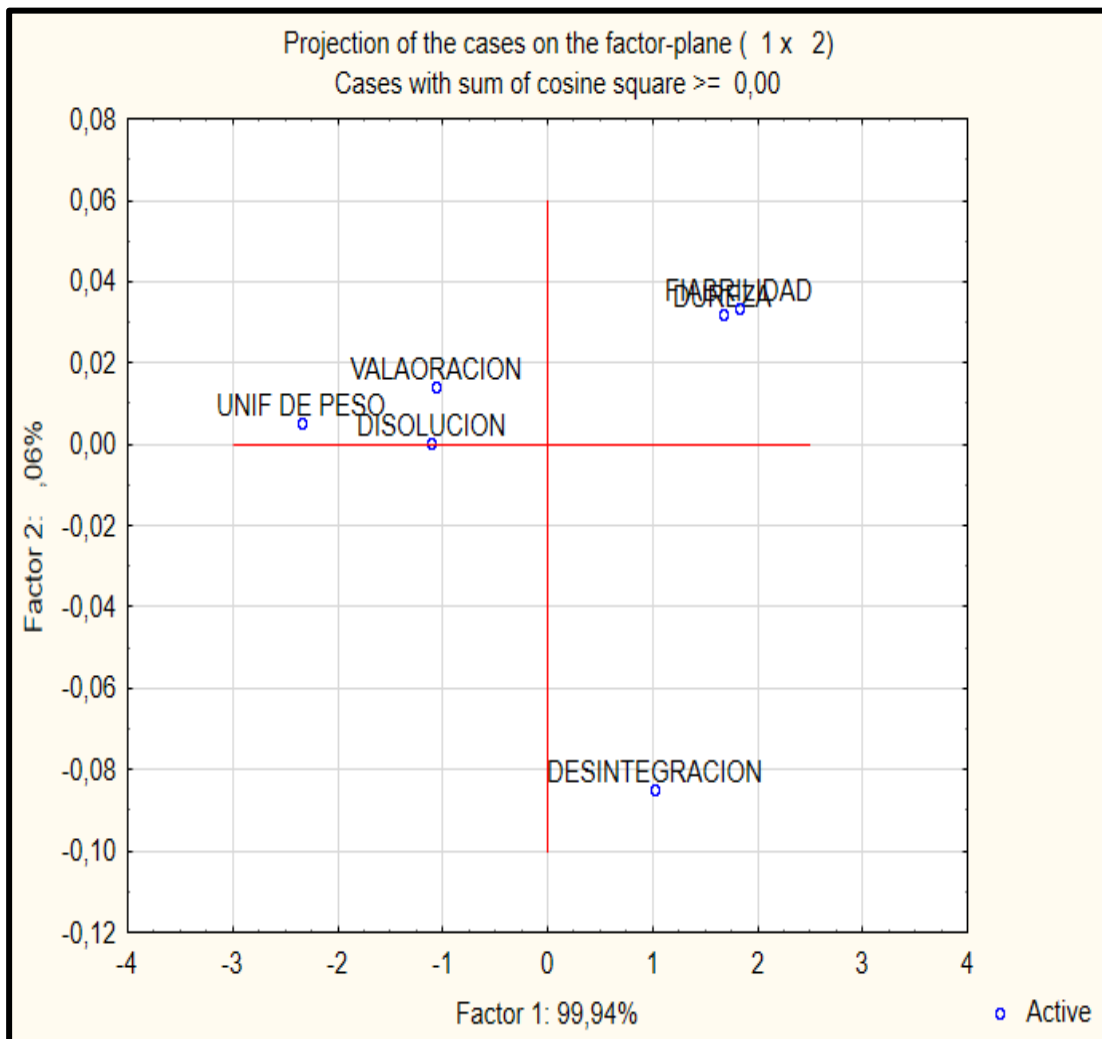


Figura 7. Análisis de componentes principales del Alprazolam 0.5 mg.

8 Análisis y discusión

Dureza

Según la tabla 4 se puede observar que la dureza de las tabletas de Alprazolam 0.5 mg tanto del innovador (APZR) como de los multifuente (APZM1 y APZM2) oscilan entre los 5.4 KP, 5.5 KP y 5.5 KP y con un C.V. de 5.22%, 4.51% y 4.61% respectivamente lo cual indica que no existe una amplia diferencia entre los mismos. Según también afirma Ragib y Tariqui (2018) El estudio comparó las propiedades fisicoquímicas de varias marcas de comprimidos de diclofenaco sódico en Bangladesh con los estándares y criterios establecidos en BP / USP. Se eligieron los distintos comprimidos del mercado, encontrando resultados de dureza que no superaron los 4-10 kg-pie, coincidiendo ambos con la norma BP/USP.

Velocidad de desintegración

Según la Tabla 6, los resultados de la prueba de desintegración demuestran que el tiempo de desintegración de los comprimidos de Alprazolam 0,5 mg (APZR, APZM1 y APZM2) es bastante rápido, sin embargo, esto se debe a que el medicamento es accesible para su absorción muy rápidamente. Según afirma Sanjida y Nayeema (2018) realizaron una comparación del rendimiento de varias marcas de píldoras genéricas de Ketorolac 10 mg. El estudio se llevó a cabo para comparar las características de control de calidad in vitro de la variación de peso, la friabilidad, la durabilidad, la velocidad de desintegración y el perfil de disolución a través de diferentes marcas de Ketorolac 10 mg disponibles en Bangladesh. Se eligieron seis marcas diferentes de píldoras de Ketorolac 10 mg y se sometieron a parámetros generales de calidad para evaluar los parámetros de calidad. No hubo diferencias significativas en la velocidad de desintegración, que osciló entre 5 y 30 minutos.

Uniformidad de peso

Los datos obtenidos de la Tabla 8 revelan que el promedio de las veinte píldoras seleccionadas al azar fue: APZR 145,1 mg, APZM1 144,6 mg y APZM2 144,9. La Tabla 9 revela que la fluctuación de peso de todos los comprimidos de 0,5 mg de Alprazolam es inferior al 7,5%, lo que indica que han superado la prueba oficial de variación de peso. La diferenciación de peso de los comprimidos es una métrica esencial de control del proceso. Sus especificaciones se publican en muchas farmacopeas. La cantidad de

granulación en la matriz antes de la compresión determina el peso de un comprimido. En consecuencia, todo lo que pueda afectar al proceso de llenado de la matriz tiene el potencial de afectar al peso del comprimido y a la variación del peso. El indicador clave de la consistencia del contenido es la variación del peso del comprimido dentro del límite requerido. Mantener la consistencia del contenido es imposible si la fluctuación del peso excede el límite del compendio. Difiere de Baque y Piua (2021) donde analizo la Calidad de metformina genérica comparada con otros países latinoamericanos frente a medicamentos innovadores hechos en Ecuador. Los resultados mostraron que el estudio ecuatoriano tuvo problemas con los parámetros de homogeneidad por cambios de peso y dureza que no cumplían con la USP. En consecuencia, se concluyó que Ecuador tiene dificultades para producir medicamentos genéricos y carece de ciertos parámetros de calidad en comparación con sus contrapartes latinoamericanas.

Friabilidad

Como se indica en la Tabla 10, todos los comprimidos de Alprazolam 0,5 mg. tenían un porcentaje de friabilidad inferior al 1%, lo que indica una buena resistencia mecánica de los comprimidos, lo que sugiere que tienen una fuerte resistencia y pueden sobrevivir a los golpes durante el transporte de la medicación. Difiere de Gutiérrez y Barrientos (2020) donde determinaron Equivalencia farmacológica de tres comprimidos multifuente de carbamazepina de 200 mg con el fármaco de referencia Tegretol comprimidos de 200 mg (Novartis, Suiza). La degradación, friabilidad, dureza, peso y contenido se evaluaron mediante cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados se analizaron en busca de diferencias estadísticamente significativas. El análisis comparativo de los productos permitió mostrar los siguientes resultados: el peso promedio de la droga de varias fuentes fue $(0.32 \pm 7.5\% \text{ g})$, en la prueba de dureza también mostraron un valor aceptable (2 - 2.5 kg/F), el tiempo de visualización de desintegración es inferior a 30 minutos y, de nuevo, la fragilidad es inferior al 1,5 %.

Dosaje

La tabla 11 demuestra que el contenido activo del alprazolam 0,5 mg. fue APZR 100,39%, APZM1 100,10% y APZM2 100,74% para todas las instancias, con un C.V. inferior al 1%. La tabla 12 demuestra que la cantidad de principio activo en las muestras evaluadas está dentro de la norma USP, lo que indica que los comprimidos de alprazolam

0,5 mg estudiados contienen la cantidad de componente activo indicada en la presentación. Según afirma Gutiérrez y Barrientos (2020) Determinaron la Equivalencia farmacológica de tres comprimidos multifuente de carbamazepina de 200 mg con el fármaco de referencia Tegretol comprimidos de 200 mg (Novartis, Suiza). Los medicamentos multifuente y los medicamentos de referencia fueron adquiridos en farmacias de la ciudad de Lima y sometidos a pruebas de desintegración, solubilidad, dureza, peso y evaluación de contenido por cromatografía líquida de alta resolución. El rango de titulación de la sustancia activa por HPLC fue de 92,0 a 108,0%. Es importante señalar que todos los productos cumplen con las especificaciones oficiales para la identificación y evaluación de principios activos.

Velocidad de Disolución

La presente investigación descubrió que la tasa de liberación del fármaco en los comprimidos de alprazolam era óptima a distintos intervalos de tiempo en función del principio activo. La tasa de liberación de Alprazolam 0,5 mg fue satisfactoria y varió de 101% a 102%, se muestra en la tabla 13 después de 45 minutos. Según la USP 42 (tabla 14), la liberación del principio activo debe ser mayor o igual al 80% después de 45 minutos para el Alprazolam, obteniendo todos los resultados dentro de lo especificado, lo que nos permite establecer que el principio activo contenido en los comprimidos de alprazolam estudiados se libera de manera adecuada tanto para el innovador como para el multifuente, y así extrapolar a una posible equivalencia farmacéutica que se corrobora con el perfil de disolución.

También afirmaron Karmoker y Priya (2017) la equivalencia in vitro de muchas marcas comerciales de gliclazida. (80 mg) de varios fabricantes utilizando un estudio de disolución in vitro para reducir los factores de riesgo para la salud. Según la velocidad de disolución, todas las marcas alcanzaron un 85% de disolución en 45 minutos, los resultados estuvieron dentro de los parámetros.

Uniformidad de Contenido

Los comprimidos de 0,5 mg de Alprazolam fueron sometidos a un examen de uniformidad de contenido. Dado que el coeficiente de variación es inferior al 1,00%, los resultados recogidos son estadísticamente aceptables (Tabla 15). En consecuencia, podemos concluir que los procesos de producción de comprimidos de alprazolam de

ambos fabricantes están bien regulados y son homogéneos. Del mismo modo, el valor AV (valor de aceptación) calculado de acuerdo con el capítulo general 905 de la USP 42 no debe ser superior al 15%. Como se indica en la Tabla 16, se encontraron valores que oscilan entre el 2,87% y el 3,17% para las muestras de alprazolam de 0,5 mg, lo que indica el cumplimiento total de las pruebas en todas las muestras, tanto las nuevas como las de multifuentes (Rodríguez, 2020) en su estudio de investigación Comparación de los parámetros de control de calidad fisicoquímico y biofarmacéutico entre comprimidos innovadores y multifuente de benzodiazepinas disponibles en el mercado peruano encontró resultados de uniformidad de contenido para alprazolam, clonazepam y diazepam, menor al $L1 = 15\%$ cumpliendo con los requerimientos de la USP42.

Perfil de disolución

Se analizó el perfil de disolución de los comprimidos de Alprazolam 0,5 mg. innovador y multifuente, así como el factor de diferencia (F1) y la similitud (F2) de la multifuente en comparación con el innovador, como se muestra en las tablas 17, 18, 19 y 20 y las figuras 1, 2, 3 y 4. Según la tabla 22 y la figura 5, hay una diferencia significativa en el perfil de disolución a los 5 minutos para APZM1. Esto se debe a una diferencia en los excipientes utilizados en la formulación o posiblemente a una pequeña variación en el momento de la compresión del comprimido, pero esto no afecta al estudio global porque en el momento de realizar tanto la F1 como la F2, ésta fue del 8,07% y del 54,25%, lo que cumple con la norma. En el caso de APZM2, se observó una diferencia significativa a los 15 minutos (véase la Tabla 23 y la Figura 6), que se debió claramente a la calidad y al tipo de excipientes utilizados en la formulación, pero que no afectó significativamente a la comparación de ambos perfiles, ya que los resultados tanto de F1 como de F2 fueron del 4,97% y del 64,16%, respectivamente, que estaban dentro del rango establecido. Según Alcántara (2019) difiere En la investigación donde La posible intercambiabilidad (equivalencia terapéutica) entre el producto de referencia Akineton y dos preparaciones multifuente (designadas como M y A) comercializadas en Perú, clorhidrato de biperidina de liberación inmediata 2, se evaluó en un estudio de equivalencia in vitro mg comprimidos y sus perfiles de disolución. en tres condiciones diferentes (ácido clorhídrico pH 1,2, acetato de sodio pH 4,5 y fosfato de potasio pH 6,8). El clorhidrato de biperidina corresponde al grupo I (BCS). Los lotes seleccionados

cumplen con las especificaciones de control de calidad USP 40. Utilice un modelo independiente (factor de similitud F2 y factor de diferencia F1) y un modelo dependiente (comparación de Kd según el modelo matemático del perfil del producto de referencia) como recomienda la FDA. En los tres medios de disolución a pH 1,2, el factor de similitud F2 fue de 23,93, 27,16 y 31,21 para la referencia y la formulación M, respectivamente, y de 21,89, 23,72 y 29,79 para el producto A; 4,5 y 6,8 respectivamente (menos del 50%). los coeficientes de variación de F1 para M son 35,48, 25,6, 30,49 y A son 39,70, 28,63, 34,86 (mayores de 15). Se determinó que el perfil de disolución del producto de referencia I se ajustaba mejor a un modelo matemático de "raíz cúbica" en tres medios de disolución. En los tres valores de pH evaluados, los productos multifuente M y A mostraron una mayor eficiencia de disolución y velocidades de disolución más rápidas en comparación con el producto de referencia. Se concluyó que el producto multifuente no era terapéuticamente equivalente a ninguno de los tres medios de reconstitución en una prueba de equivalencia in vitro según dos modelos estadísticos.

Análisis de los componentes

Para complementar las pruebas, se hizo un análisis multivariante de componentes principales, que es un procedimiento que analiza los datos mostrando su reducción, eliminando las superposiciones y seleccionando las formas más representativas de los datos a partir de combinaciones lineales de las variables originales.

Debido a que ambas pruebas miden las concentraciones y están claramente conectadas con esta variable, son decisivas para poder demostrar la equidad y al mismo tiempo nos permiten inferir una probable equivalencia farmacológica para los tres principios activos con su respectivo inventor y multifuente. (Figuras 7).

Según Dávila y Yagual (2018) afirma que El objetivo de este trabajo fue comparar las propiedades fisicoquímicas de tabletas innovadoras de gemfibrozilo con tabletas genéricas, se probaron y determinaron si se correspondían con los parámetros fisicoquímicos, que a su vez fueron promedio, diámetro y espesor, dureza, friabilidad, desintegración, evaluación y solubilidad, los resultados obtenidos tienen pequeñas diferencias entre los fármacos, lo que puede estar relacionado con las condiciones de cada laboratorio, ya sea su composición o el equipo utilizado, los resultados muestran que: No

existe diferencia entre un innovador medicamento y un medicamento genérico, por lo que se realiza prueba de control de calidad y se concluye que si cumple con los estándares exigidos para su comercialización, su importancia radica en que los pacientes quieren utilizar el medicamento a menor precio a menor precio, demostramos que los dos los medicamentos tienen la misma bioequivalencia y biodisponibilidad, por lo que nos enfocamos más en la calidad basada en la eficacia entre los medicamentos innovadores y genéricos.

9 Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

1. Debido a que los resultados son favorables y a que no existe una variación sustancial en el perfil de disolución, se establece que puede darse la intercambiabilidad de los comprimidos innovadores y de los comprimidos multifuentes de Alprazolam 0,5 mg.
2. Los comprimidos innovadores y multifuentes de Alprazolam 0,5 mg. cumplen con la concentración declarada, según lo determinado por una prueba de uniformidad de contenido y dosificación del componente activo utilizando los procedimientos de la USP 42.
3. En las pruebas fisicoquímicas, tales como dureza, friabilidad, velocidad de disolución, variación de peso y desintegración, no se encontraron diferencias entre las tabletas de Alprazolam 0,5 mg innovadoras y las de múltiples fuentes presentes en el mercado peruano.

Recomendaciones

1. Fomentar la realización de estudios de intercambiabilidad entre otros productos multifuentes utilizando metodologías basadas en Farmacopeas y otros documentos de referencia, ya que estos estudios serán utilizados en el futuro por los gobiernos regionales y por nuestro propio gobierno para el proceso de revisión de las políticas de intercambiabilidad y los requisitos para la obtención de Registros Sanitarios.
2. La concentración del componente activo debe investigarse periódicamente, ya que no siempre resulta el valor indicado e incluso puede estar por encima del rango aceptable, poniendo en peligro la salud del paciente.
3. La dureza, la friabilidad, el índice de disolución, la fluctuación de peso y la desintegración son pruebas fisicoquímicas importantes que hay que realizar, ya que ofrecen información sobre la calidad tanto del proceso de producción como de las materias primas empleadas.

10 Referencias Bibliográficas

- Alcantara, J. (2019). Equivalencia "in vitro" de dos tabletas multifuentes de clorhidrato de biperideno de 2 mg. frente al comparador. <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/5968>
- Al Ragib, A., Tariqul, I., Sazaul, S. & Faruk, H. (2018). Comparative study on quality analysis on marketed diclofenac sodium tablets of different brands available in Bangladesh. *Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 4(4), 362. doi.org/10.26479/2018.0404.32.
- Al-Tabakha, M., Faehelebom, K., Obaid, D. and Saye, S. (2017). Quality Attributes and In Vitro Bioequivalence of Different Brands of Amoxicillin Trihydrate Tablets. *Pharmaceutics*, 9(18). doi.org/10.3390/pharmaceutics9020018
- Arones, M.; Melgar, Y. (2018). Intercambiabilidad terapéutica entre atenolol genérico y el medicamento innovador Tenormin®, Lima 2017. <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/4166>
- Bada, P. (2019). Calidad fisicoquímica de Metformina 850mg en tabletas de cuatro laboratorios, comercializados en Trujillo-Perú 2019. <https://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/12477>
- Baishya, H., Gogoi, B., Bordoloi, D. and Gogoi, P. (2018). In-vitro evaluation of two marketed brands of dexamethasone tablets IP as per Indian pharmacopoeia. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 197-201. doi.org/10.22271/pharmacy
- Baque, K; Piua, A. (2021). Estudio comparativo de control de calidad de tabletas metformina genérico frente al medicamento innovador en América Latina. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/58876>
- Davila, A; Yahual, D. (2018). Comparación de las características fisicoquímicas de las tabletas de Gemfibrozilo 600 mg comercializado por dos laboratorios en Ecuador, frente al medicamento innovador. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/27847>

- Daza, A., Vilorio, J., Miranda, L. (2019). Gerencia del talento humano y calidad del servicio educativo en universidades públicas de la Región Caribe de Colombia. <http://www.revistaespacios.com/a19v40n44/19404410.html>
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (29 de abril del 2018). Observatorio de Precios. Recuperado de <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral>.
- Dulla, O., Sultana, S., y Shohag Hosen, M. (2018). In vitro comparative quality evaluation of different brands of esomeprazole tablets available in selected community pharmacies in Dhaka, Bangladesh. *BMC Research Notes*, 11, 184. doi.org/10.1186/s13104-018-3285-x
- Equipo editorial, E. (2021) . Tipos de Investigación - Cuáles son, características y ejemplos. [online] Concepto. Available at: <https://concepto.de/tiposdeinvestigacion/> [Accessed 15 April 2021].
- Guillen, W. (2018). Equivalencia farmaceutica de medicamentos multifuentes de sildenafil de 50 mg que se dispensan en el distrito de san juan de miraflores – san juan zona d en los meses de noviembre y diciembre 2017. <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/2200>
- Gutierrez, I; Barrientos, E. (2020). “Equivalencia farmacéutica de medicamentos multifuentes de carbamazepina disponibles en cercado de lima marzo - abril 2018”. <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/4357>
- Huamani, A. (2020). Equivalencia in vitro de tres medicamentos de rifampicina 300 mg cápsulas comercializados en el Perú. <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/15687>
- Karmoker, J., Priya, R., Sarkar, S., and Islam, S. (2017). Comparative in vitro equivalence evaluation of some local Gliclazide brands of Bangladesh. *The Pharma Innovation Journal*, 6(3), 152-157. Recuperado de <http://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2017&vol=6&issue=3&ArticleId=989>
- Lorenzo, F (2022). Bioequivalencia in vitro de Losartán Potásico contenido en tabletas de 50 mg multifuente comercializados en Perú. <https://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/20027>
- Matiz, G., Rodríguez, E., y Osorio, M. (2017). Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuente de tabletas de

ibuprofeno en el mercado colombiano. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 46(1), 48-70. doi.org/10.15446/rcciquifa.v46n1.67291

Mehnaz, A., Ali, F., Nazma, R. and Mohiuddin, A. (2018). Comparative in vitro evaluation of some commercial brands of valsartan tablets marketed in Bangladesh. *The Pharma Innovation Journal*, 7(4), 1068-1072. Recuperado de <http://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2018&vol=7&issue=4&ArticleId=1996>

Rodríguez, L. (2020). Comparación de los parámetros de control de calidad fisicoquímico y biofarmacéutico entre comprimidos innovadores y multifuente de benzodiazepinas disponibles en el mercado peruano. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/16036>

Rockville. US. United States Pharmacopeial Convention, I. (2018). USP 41. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 36. Formulario nacional. United States Pharmacopeial Convention. Rockville.

Sanjida, J., Israt, N., Nishat, J. and Kanij, N. (2017). Comparative Performance Evaluation of Different Brands of Ketorolac Tromethamine (NSAID'S) Generic Tablets. *Advancements tBioequiv Availab*, 1(2). Recuperado de <http://crimsonpublishers.com/abb/fulltext/ABB.000510.php>

11 Agradecimiento

En primera instancia agradecer a Dios todo poderoso por darme vida y salud para lograr este objetivo, a mis padres que son el motor y mi fuente de inspiración para salir adelante, a mis hermanos por apoyarme incondicionalmente en mi formación y finalmente a mis familiares, docentes y amigos en especial a Lennin Rodríguez que estuvieron involucrados en este bonito proceso de formación, con sus enseñanzas y consejos para ser un buen profesional.

12 Anexos

Anexo 1

Autorización de la institución donde se va a realizar la recolección de los datos

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO UNT	FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA DECANATO
Trujillo, 10 de Octubre de 2021	
<u>Oficio Múltiple N° 015-2021/Dcto. Farm.</u>	
Señor CABALLERO ARANA JOSÉ FERNANDO PRESENTE.-	
Asunto: Autorización para realizar trabajo de investigación	
De mi especial consideración;	
Es grato dirigirme a usted, para hacerle llegar mi atento y cordial saludo; y en atención al documento, alcanzado por el Br. JOSÉ FERNANDO CABALLERO ARANA , de la Facultad de Medicina de la Universidad San Pedro, en el cual solicita permiso para la realización de su trabajo de investigación titulado: "Comparación de parámetros de control de calidad fisicoquímicos entre comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam disponibles en el mercado peruano, 2022" en nuestra Facultad.	
Este Decanato, autoriza el permiso para realizar dicho trabajo, por lo que, se emite el presente documento para los fines pertinentes.	
Sin otro particular, hago propicia la ocasión para reiterarle los sentimientos de mi especial consideración.	
Atentamente,	
  Dr. William Antonio Sagástegui Guarniz Decano (e)	Doc.: 154311024 Exp.: 099420932E
WASGmanv C.e. Archivo	
<hr/>	
Av. Juan Pablo II s/n- Ciudad universitaria-Trujillo-Perú Telefax 044- 474839	Web: www.facfar@unitru.edu.pe  facfar@unitru.edu.pe

Anexo 2

Ficha de recolección de datos (instrumento)

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS							
1. DATOS GENERALES							
MEDICAMENTO (DCI):		PRODUCTO:	INNOVADOR				
			MULTIFUENTE	1	2		
N° LOTE							
2. PERFIL DE DISOLUCIÓN							
TIEMPO (min)	5	10	15	20	30	45	INF
MEDIA (6) % DISOL.							
DS							
CV							
3. DESINTEGRACIÓN							
TIEMPO (X) MIN							
DS							
CV							
4. DUREZA							
DUREZA (X) Kgcm-2							
DS							
CV							
5. FRIABILIDAD							
PESO INICIAL (mg)							
PESO FINAL (mg)							
% DE PERDIDA							
6. PESO							
PESO (X) mg							
DS							
CV							
7. DISOLUCIÓN							
(% Q30min) Mín:80%							
DS							
CV							
8. CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO							
%							
DS							
CV							
9. FTIR							
9. SEM							

Anexo 3
Matriz de consistencia

Problema	Variables	Objetivos	Hipótesis	Metodología
¿Existe alguna diferencia en los parámetros de control de calidad fisicoquímicos entre comprimido innovador y multifuente de alprazolam disponibles en el mercado peruano?	Variable 1 Parámetros de control de calidad fisicoquímicos	<p>Objetivo general:</p> <p>Determinar y comparar los parámetros de control de calidad fisicoquímicos entre comprimidos innovador y multifuente de alprazolam 0.5 mg disponibles en el mercado peruano-2022.</p>	Los parámetros de control de calidad fisicoquímica entre los comprimidos innovador y multifuente de alprazolam 0,5 mg son diferentes.	<p>Tipo de Investigación: Básica</p> <p>Diseño de Investigación: Descriptivo transversal</p> <p>Población Comprimidos de alprazolam 0.5 innovador y multifuentes.</p> <p>Muestra 20 comprimidos de un mismo lote de principio activo innovador, multifuente 1 y multifuente 2.</p> <p>Técnica e Instrumento de recolección de datos Técnica: Observación Instrumento: Ficha de recolección de datos</p>
	Variable 2 Comprimidos innovador y multifuentes de alprazolam	<p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Establecer la intercambiabilidad entre los medicamentos innovador y multifuente de alprazolam 0.5 mg a través de ensayos de perfil de disolución, • Evaluar si los comprimidos innovador y multifuente de alprazolam 0,5 mg cumplen con la concentración declarada de principio activo mediante técnicas establecidas en la USP 42. • Analizar a través de técnicas fisicoquímicas: desintegración, friabilidad, variación de uniformidad de contenido y peso, si existe diferencia entre los comprimidos innovador y multifuente de alprazolam 0.5 mg disponibles en el mercado peruano. 		

Anexo 4

Base de datos

Datos del material de estudio

CODIGO INTERNO	N° LOTE	FECHA DE FABRICACIÓN	FECHA DE VENCIMIENTO	REGISTRO SANITARIO	PRESENTACIÓN POR CAJA	PRECIO POR CAJA	PRECIO POR UNIDAD
APZR	10668609	03-2019	04-2022	EN-03780	20	56.00	2.80
APZM1	20290490	01-2019	02-2022	EN-03779	200	8.00	0.04
APZM2	20164680	12-2018	02-2023	EN-04661	100	8.00	0.08

Ampliación de resultados

Dureza

A L P R A Z O L A M 0 , 5 m g	APZR	APZM1	APZM2
	DUREZA (KP)	DUREZA (KP)	DUREZA (KP)
	5,5	5,1	5,5
	5,5	5,9	5,5
	5,5	5,6	5,4
	5,0	5,7	5,1
	5,8	5,3	5,2
	5,9	5,4	5,4
	5,1	5,2	5,8
	5,2	5,2	5,2
	5,3	5,3	5,5
	5,8	5,5	5,5
	5,0	5,8	5,0
	5,0	5,5	5,3
	5,3	5,3	5,6
	5,7	5,6	5,4
	5,7	5,7	5,9
	5,5	5,2	5,3
	5,3	5,4	5,4
	5,4	5,9	5,6
	5,2	5,5	5,8
	5,2	5,8	5,9
Promedio	5,4	5,5	5,5
C.V.	5,22%	4,51%	4,61%
D.S.	0,28	0,25	0,25
Varianza	0,08	0,06	0,06

Velocidad de disolución

A L P R A Z O L A M	APZR	APZM1	APZM2
	% DE P.A.	% DE P.A.	% DE P.A.
0,5 mg	101	106	102
	104	101	101
	101	100	99
	100	102	103
	105	105	100
	99	100	103
	Promedio	102	102
C.V.	2,30%	2,52%	1,61%
D.S.	2,34	2,58	1,63
Varianza	5,47	6,67	2,67

Uniformidad de peso

A L P R A Z O L A M	APZR	APZM1	APZM2
	PESO (mg)	PESO (mg)	PESO (mg)
0,5 mg	143,6	144,5	143,6
	144,8	145,6	145,9
	143,4	145,9	144,5
	145,9	143,8	146,2
	145,7	144,7	144,4
	144,8	145,1	145,7
	146,2	143,6	143,1
	146,5	145,2	145,6
	145,9	142,9	145,8
	144,6	144,6	144,2
Promedio	145,1	144,6	144,9
C.V.	0,74%	0,65%	0,74%
D.S.	1,07	0,93	1,08
Varianza	1,15	0,87	1,16

Dosaje y uniformidad de contenido

A L P R A Z O L A M 0,5 mg	APZR	APZM1	APZM2
	% DE P.A.	% DE P.A.	% DE P.A.
	100,6	99,6	100,6
	100,2	99,8	100,5
	99,8	99,4	101,3
	100,9	100,5	101,3
	100,3	100,1	100,9
	100,5	99,4	100,5
	99,9	100,2	100,4
	100,4	100,9	101,1
	100,1	100,5	100,2
	101,2	100,6	100,6
Promedio	100,39	100,10	100,74
C.V.	0,43%	0,53%	0,38%
D.S.	0,43	0,53	0,39
Varianza	0,19	0,28	0,15

Cálculos de valor de aceptación (av)

$$AV = |M - \bar{X}| + KS$$

CALCULOS ALPRAZOLAM 0,5 mg	
APZR	$AV = 98,5 - 100,39 + (2,4 \times 0,43) = 2,93$
APZM1	$AV = 98,5 - 100,10 + (2,4 \times 0,53) = 2,87$
APZM2	$AV = 98,5 - 100,74 + (2,4 \times 0,39) = 3,17$

Desintegración

A L P R A Z O L A M	APZR	APZM1	APZM2
	Tiempo(seg)	Tiempo(seg)	Tiempo(seg)
	5,4	5,4	5,7
	5,5	5,6	5,7
	5,6	5,4	5,8
	5,5	5,6	5,7
	5,5	5,4	5,6
0,5 mg	5,4	5,4	5,7
Promedio	5,5	5,5	5,7
C.V.	1,37%	1,89%	1,11%
D.S.	0,08	0,10	0,06
Varianza	0,01	0,01	0,00



CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD

El que suscribe, Vicerrector de Investigación de la Universidad San Pedro:

HACE CONSTAR

Que, de la revisión del trabajo titulado "Comparación de parámetros de control de calidad fisicoquímicos entre comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam disponibles en el mercado peruano, 2022" del (a) estudiante: José Fernando Caballero Arana, identificado(a) con Código N° 1314100026, se ha verificado un porcentaje de similitud del 23%, el cual se encuentra dentro del parámetro establecido por la Universidad San Pedro mediante resolución de Consejo Universitario N° 5037-2019-USP/CU para la obtención de grados y títulos académicos de pre y posgrado, así como proyectos de Investigación anual Docente.

Se expide la presente constancia para los fines pertinentes.

Chimbote, 27 de Octubre de 2022



UNIVERSIDAD SAN PEDRO
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
Dr. CARLOS URBINA SANJINES
VICERRECTOR



NOTA:

Este documento carece de valor si no tiene adjunta el reporte del Software TURNITIN.

Comparación de parámetros de
control de calidad
físicoquímicos entre
comprimidos innovador y
multifuentes de Alprazolam
disponibles en el mercado
peruano, 2022

por José Fernando Caballero Arana

Fecha de entrega: 18-oct-2022 07:17p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1929146720

Nombre del archivo: TESIS_-_CABALLERO_ARANA_2.docx (418.9K)

Total de palabras: 12942

Total de caracteres: 71039



Comparación de parámetros de control de calidad físicoquímicos entre comprimidos innovador y multifuente de Alprazolam disponibles en el mercado peruano, 2022

INFORME DE ORIGINALIDAD

23%

INDICE DE SIMILITUD

23%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

cybertesis.unmsm.edu.pe

Fuente de Internet

16%

2

repositorio.uwiener.edu.pe

Fuente de Internet

1%

3

repositorio.ug.edu.ec

Fuente de Internet

1%

4

dspace.unitru.edu.pe

Fuente de Internet

1%

5

scielo.iics.una.py

Fuente de Internet

1%

6

alicia.concytec.gob.pe

Fuente de Internet

1%

7

1library.co

Fuente de Internet

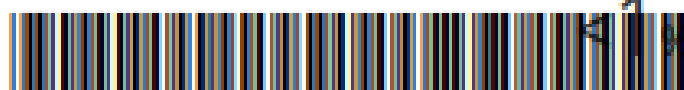
<1%

8

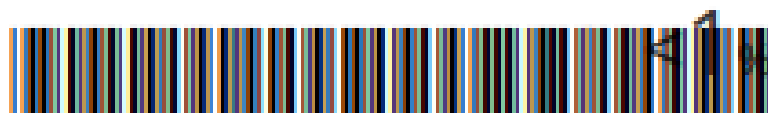
digital.csic.es

Fuente de Internet

1%



9	idoc.pub Fuente de Internet	<1 %
10	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
11	revistaseug.ugr.es Fuente de Internet	<1 %
12	repositorio.unsch.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
13	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
14	www.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
15	bdigital.unal.edu.co Fuente de Internet	<1 %
16	docplayer.es Fuente de Internet	<1 %
17	doku.pub Fuente de Internet	<1 %
18	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1 %
19	whqlibdoc.who.int Fuente de Internet	<1 %



Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 10 words

Excluir bibliografía

Activo

