



Evaluación de dureza, friabilidad, disgregación y disolución en comprimidos de paracetamol de 500 mg

Evaluation of hardness, friability, disintegration and dissolution in 500 mg paracetamol tablets

Avaliação da dureza, friabilidade, desintegração e dissolução em comprimidos de paracetamol de 500 mg

Yadira Micaela Guachún-Rocano ^I
ymguachunr68@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-8321-1318>

Marcia Tatiana Parra-Mejía ^{II}
mtparram78@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-0787-917X>

Diego Paúl Andrade-Campoverde ^{III}
dandrade@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1337-3987>

José Antonio Baculima-Suárez ^{IV}
jbaculima@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-6695-665X>

Correspondencia: ymguachunr68@est.ucacue.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

***Recibido:** 10 de marzo de 2023 ***Aceptado:** 24 de abril de 2023 * **Publicado:** 03 de mayo de 2023

- I. Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
- II. Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
- III. Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
- IV. Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

Resumen

El paracetamol es uno de los medicamentos más utilizados debido a su actividad analgésica y antipirética. En su elaboración atraviesa por diversos controles de calidad como determinación de dureza, friabilidad, disolución y desintegración. Objetivo. Evaluar la dureza, friabilidad, disgregación y disolución en comprimidos que contienen paracetamol de 500 mg en su presentación genérica y de marca. Metodología. La investigación tuvo un enfoque cuantitativo; los análisis de calidad de los medicamentos se ejecutaron en el equipo de marca Biobase, modelo Tablet Four–usage-Tester, mediante ensayos de calidad basados en la Farmacopea Brasileña. Resultados. Se trabajó con 882 comprimidos de paracetamol de 500 mg de 7 laboratorios farmacéuticos diferentes, en presentaciones de marca y genérica. La dureza presentó una media de 5.9144 kgf/cm (DE=0.0000) en todos los laboratorios fabricantes y presentaciones. En la friabilidad tanto el peso inicial como el peso final varió entre algunos laboratorios; el tiempo de disgregación fue igual entre todos los laboratorios fabricantes y presentaciones. La disolución fue diferente entre algunos laboratorios, pero igual entre las diferentes presentaciones. Conclusiones. Todos los parámetros analizados se encuentran dentro de los valores normales establecidos por la Farmacopea Brasileña.

Palabras Claves: Paracetamol; Dureza; Friabilidad; Disolución; Desintegración.

Abstract

Paracetamol is one of the most widely used drugs due to its analgesic and antipyretic activity. In its manufacture, it undergoes several quality controls, such as the determination of hardness, friability, dissolution, and disintegration. Objective. To evaluate the hardness, friability, disintegration, and dissolution in tablets containing paracetamol 500 mg in their generic and brand presentation. Methodology. The research had a quantitative approach; drug quality analyses were performed on Biobase equipment, model Tablet Four-usage-Tester, using quality tests based on the Brazilian Pharmacopoeia. Results. In brand and generic presentations, 882 paracetamol tablets of 500 mg from 7 different pharmaceutical laboratories were used. The hardness presented a mean of 5.9144 kgf/cm (SD=0.0000) in all manufacturing laboratories and presentations. In friability, initial and final weights varied among some laboratories; disintegration time was the same among all manufacturing laboratories and presentations. Dissolution was different among some

laboratories but the same among the other displays. Conclusions. All parameters analyzed were within the average values established by the Brazilian Pharmacopoeia.

Keywords: Paracetamol; Hardness; Friability; Dissolution; Disintegration.

Resumo

O paracetamol é um dos medicamentos mais utilizados devido à sua atividade analgésica e antipirética. Em sua elaboração passa por diversos controles de qualidade como determinação de dureza, friabilidade, dissolução e desintegração. Mirar. Avaliar a dureza, friabilidade, desintegração e dissolução em comprimidos contendo 500 mg de paracetamol em sua apresentação genérica e de marca. Metodologia. A pesquisa teve abordagem quantitativa; As análises de qualidade dos medicamentos foram realizadas no equipamento da marca Biobase, modelo Tablet Four–usage-Tester, por meio de testes de qualidade baseados na Farmacopéia Brasileira. Resultados. Trabalhamos com 882 comprimidos de paracetamol de 500 mg de 7 diferentes laboratórios farmacêuticos, nas apresentações marca e genérico. A dureza apresentou média de 5,9144 kgf/cm (DE=0,0000) em todos os laboratórios de fabricação e apresentações. Na friabilidade, tanto o peso inicial quanto o peso final variaram entre alguns laboratórios; o tempo de desintegração foi o mesmo entre todos os laboratórios de fabricação e apresentações. A dissolução foi diferente entre alguns laboratórios, mas a mesma entre as diferentes apresentações. conclusões. Todos os parâmetros analisados estão dentro dos valores normais estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira.

Palavras-chave: Paracetamol; Dureza; Friabilidade; Dissolução; Desintegração.

Introducción

En la industria farmacéutica, una de las etapas más importantes para obtener productos de calidad, eficaces y seguros es el cumplimiento y seguimiento de los procesos de control de calidad (MSP Web, 2012, p. Normativa de control y funcionamiento establecimiento farmacéutico). El paracetamol es uno de los medicamentos más utilizados para el tratamiento del dolor y la fiebre, que se comercializa tanto en presentación genérica como de marca. El efecto analgésico del paracetamol empieza a los cinco o diez minutos posteriores a la administración y su acción analgésica llega a alcanzar su pico máximo luego de 1 hora, cuya dosis recomendada es de 60

mg/kg/día, repartidas entre 4 a 6 administraciones diarias dependiendo el caso (E. P. López & Hernández, 2016).

Los laboratorios farmacéuticos, dentro de la actividad de fabricación, llevan en el envase el prospecto, documento que contiene toda la información necesaria del medicamento, incluyendo los ensayos de calidad, con el propósito de brindar calidad, seguridad y eficacia del medicamento (Páez Moreno, 2011); 586 (Acuerdo-Ministerial, 2016).

La presentación comercial tiene un precio más elevado que su respectivo genérico, lo que puede generar incógnitas relacionadas con la calidad de los medicamentos en la población, dado que erróneamente los usuarios podrían afirmar que un medicamento más costoso es mejor que otro de menor precio (Torres Serna et al., 2018). En Ecuador, en el año 2016, ciertas empresas farmacéuticas declaradas como proveedores estatales de medicamentos, no evidenciaron ciertos parámetros de control de calidad requeridos (Ec.M.C. Orbe, 2020), razón por la cual es necesario verificar la calidad de los medicamentos que consume la sociedad ecuatoriana.

Una situación recurrente, es que no existen suficientes estudios de verificación de parámetros de calidad farmacéutica, dado que las industrias realizan este tipo de pruebas de forma interna y no son publicados en revistas científicas (Organización Panamericana de la Salud, 2018).

Las industrias farmacéuticas antes de realizar las actividades de fabricación y para poder sacar al mercado un producto deberá ser validado a través de la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) ya que certifica que los medicamentos cumplan con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y a pesar de que el Ecuador no posea una farmacopea propia, se adoptó la Farmacopea de Estados Unidos (USP). Se trabajó con la farmacopea brasileña con la finalidad de comprobar si los parámetros de calidad son similares entre las farmacopeas, de que los análisis de calidad de los medicamentos que realizan los laboratorios en el Ecuador se basan en la USP, conforme normativa del Acuerdo Ministerial 586 (Ramos-Martínez et al., 2020).

Por otro lado, la dureza mide la resistencia que poseen las tabletas frente a la rotura, mientras que la friabilidad verifica la reducción de masa al ser sometida a un esfuerzo mecánico (Ministerio De La Salud De La Nación_2013_ed.7. lib. Farmacopea Argentina). La disgregación permite verificar el tiempo de desintegración adecuado, y la disolución analiza la velocidad de liberación del principio activo (Agencia Nacional De Vigilancia Sanitaria, 2010. ed. 5. lib. Farmacopea Brasileña,); (J. E. Rodríguez, 2013).

Metodología

Esta investigación tuvo un enfoque transversal, cuantitativo, descriptivo. Los ensayos se realizaron en el equipo Biobase, modelo Tablet Four – usage- Tester. Los datos se analizaron y cuantificaron mediante el programa estadístico SPSS.

El universo de estudio comprendió todos los comprimidos de paracetamol de 500 mg genéricos y de marca de siete laboratorios farmacéuticos que comercializan el medicamento en Ecuador, de los cuales tres distribuyen medicamentos de marca y cuatro medicamentos genéricos. El número de comprimidos analizados se detalla en la tabla 1, mientras que en la tabla 2 constan los laboratorios farmacéuticos utilizados en este estudio:

Tabla 1. Número de comprimidos de paracetamol de 500 mg. establecidas por prueba.

Prueba	Nro. de comprimidos por prueba	Nro. de pruebas realizadas	Nro. de laboratorios farmacéuticos analizados	Nro. Total de comprimidos
Dureza	10	3	7	210 comprimidos
Friabilidad	20	3	7	420 comprimidos
Disgregación	6	3	7	126 comprimidos
Disolución	6	3	7	126 comprimidos
Total	42	3	7	882 comprimidos

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. Laboratorios que comercializan paracetamol en Ecuador.

Nombre del Laboratorio	Nombre	Registro Sanitario	Origen
GENFAR	Acetaminofén	INVIMA2015M-006528-R3	Colombia
ECUAGEN S.A	Paracetamol	589-MEE-0115	Ecuador
ECUAQUIMICA	Paracetamol	MNV-05-138	Ecuador
CAPLIN POINT	Paracetamol	3087-MEE-1117	India
SIONPHARMA	Tempra	360700612	Ecuador
KRONOS	Termofín Forte	03456-MAN-02-05	Ecuador
ROCNARF	Apyral	30044-11-11	Ecuador

Fuente: Elaboración propia

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva e inferencial, a través del uso del programa estadístico SPSS versión 26. Se utilizaron pruebas de hipótesis para validar los resultados en variables con datos paramétricos: tiempo de disgregación y no paramétricos: friabilidad y disolución. Se asume la significancia de las pruebas con un valor de p menor a 0.05; en la tabla 3 se describe los valores de referencia utilizados para el estudio.

Tabla 3. Valores de referencia de la dureza, friabilidad, disgregación y disolución.

NORMA	Parámetros	Cumple	No cumple
Farmacopea Brasileña	Dureza	La resistencia tiene que ser 3-8 kg/cm	Fuera del rango 3-8 kg/cm
Farmacopea Brasileña	Friabilidad	Con pérdida igual o inferior al 1,5% de su peso	Si sobra un comprimido partido
Farmacopea Brasileña	Desintegración o Disgregación	Después de 3 min entre 15 y 25 °C	>15min
Farmacopea Brasileña	Disolución	Un resultado mayor o igual a Q+5% cada uno	< Q+5%

Fuente: Elaboración propia basada en (Farmacopea Brasileña, 2010).

Resultados

Dureza

En todos los laboratorios farmacéuticos analizados la media de dureza fue de 5.9144 kgf/cm (DE=0.0000); así mismo, la dureza de acuerdo al tipo de presentación, marca y genéricos, presentaron una media de 5.9144 kgf/cm (DE=0.0000), estos valores se encuentran dentro de los establecidos como normales en la farmacopea brasileña.

Friabilidad

La friabilidad indica la resistencia a la ruptura de los comprimidos, ocasionadas por caídas o fricción, a través de la medición del peso inicial (mg) y final (mg). El peso inicial (mg) varió entre algunos laboratorios farmacéuticos (Kruskal-Wallis=19.957; p=0.003), ya que fue diferente en 4 de ellos (Bonferroni p<=0.013). El promedio del peso inicial de los comprimidos fue de 12.4381

mg (DE=0.3879), mientras que el peso inicial máximo fue 13.2000 mg y el peso inicial mínimo 11.8000 mg.

El peso final (mg), también difiere entre algunos laboratorios farmacéuticos (Kruskal-Wallis=18.765; $p=0.005$); esta diferencia está presente en cinco de los siete laboratorios farmacéuticos (Bonferroni $p\leq 0.046$). La media del peso final de los comprimidos fue de 12.3295 mg (DE=0.3874), el peso final máximo fue 13.1200 mg y el peso final mínimo 11.70 mg.

En cuanto al porcentaje de pérdida de la friabilidad, existió un porcentaje similar de pérdida entre los diferentes laboratorios analizados (Kruskal-Wallis=5.485; $p=0.483$). La media del porcentaje de pérdida de los comprimidos fue de 0.8735% (DE=0.0963), el valor máximo de porcentaje de pérdida 0.9836% y el valor mínimo de porcentaje de pérdida 0.6061%; estos valores están dentro del rango establecido según los valores de referencia dados en la farmacopea brasileña (Tabla 4).

Tabla 4. Evaluación de la friabilidad de los comprimidos.

Laboratorio farmacéutico	n	Peso Inicial (mg)		Peso Final (mg)		Porcentaje de pérdida	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE
GENFAR	3	12.4000	0.0000	12.2867	0.0115	0.9140	0.0931
ECUAGEN S.A	3	12.4000	0.0000	12.2933	0.0115	0.8602	0.0931
ECUAQUIMICA	3	12.2000	0.0000	12.0867	0.0115	0.9290	0.0946
CAPLIN POINT	3	11.8667	0.1155	11.7667	0.1155	0.8427	0.0082
SIONPHARMA	3	12.6000	0.0000	12.4933	0.0115	0.8466	0.0916
KRONOS	3	13.2000	0.0000	13.0933	0.0231	0.8081	0.1750
ROCNARF	3	12.4000	0.0000	12.2867	0.0115	0.9140	0.0931
\bar{X}	3	12.4381	0.3879	12.3295	0.3874	0.8735	0.0963

Fuente: Elaboración propia

El porcentaje de pérdida (friabilidad) fue igual, independientemente de la presentación (U de Mann-Whitney=36.500; $p=0.219$); así mismo, tanto en el peso inicial (U de Mann-Whitney=72.000; $p=0.219$) como en el peso final (U de Mann-Whitney=70.500; $p=0.247$) no se encontraron diferencias significativas de acuerdo al tipo de presentación. En promedio, el porcentaje de pérdida de los comprimidos en su presentación de marca fue de 0.9011% (DE=0.0869) y en su presentación genérica es de 0.8528% (DE=0.1014); ningún comprimido

analizado presentó roturas posteriores a la prueba, siendo estos valores normales en la farmacopea brasileña (Tabla 5).

Tabla 5. Friabilidad, porcentaje de pérdida de los comprimidos por presentación.

Presentación	n	Porcentaje de pérdida					
		Peso Inicial (mg)		Peso Final (mg)		pérdida	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE
De marca	9	12.3333	0.1000	12.2222	0.1022	0.9011	0.0869
Genérica	12	12.5167	0.5006	12.4100	0.4988	0.8528	0.1014

Fuente: Elaboración propia

Disgregación

En las pruebas de disgregación los comprimidos debían estar desintegrados luego de 3 minutos como indica la farmacopea brasileña. La media de disgregación de todos los análisis fue de 3:26.72 min (DE=0:10.736), el valor máximo 3:47.24 min y el valor mínimo 3:11.13 min. El tiempo de disgregación no varió significativamente entre los diferentes laboratorios farmacéuticos (ANOVA $p=0.536$), los cuales están dentro de los valores normales (Tabla 6).

Tabla 6. Evaluación de la disgregación.

Laboratorio farmacéutico	n	Tiempo de disgregación (min)			
		Media	DE	Mínimo	Máximo
GENFAR	3	3:28.61	0:09.55	3:22.60	3:39.62
ECUAGEN S.A	3	3:22.47	0:11.02	3:11.13	3:33.15
ECUAQUIMICA	3	3:24.88	0:14.19	3:12.22	3:40.22
CAPLIN POINT	3	3:25.32	0:05.28	3:21.33	3:31.30
SIONPHARMA	3	3:36.93	0:07.58	3:31.59	3:45.60
KRONOS	3	3:30.23	0:17.53	3:12.23	3:47.24
ROCNARF	3	3:18.58	0:05.59	3:12.55	3:23.60
\bar{X}	3	3:23.60	0:10.736		

Fuente: Elaboración propia

Así mismo, el tiempo de disgregación no fue diferente entre las presentaciones genérica y de marca ($t=-0,507$; $p=0.618$), los comprimidos de marca se disgregaron en un tiempo mínimo de 3:11.13 min y un tiempo máximo de 3:40.22 min y los genéricos en un tiempo mínimo de 3:12.23 min y un tiempo máximo de 3:47.24 min, estando dentro de los valores normales para comprimidos no revestidos.

Tabla 7. Comparación del tiempo de disgregación por presentación.

Presentación	n	Tiempo de disgregación (min)			
		Media	DE	Mínimo	Máximo
De marca	9	3:25.32	0:10.52	3:11.13	3:40.22
Genérica	12	3:27.76	0:11.24	3:12.23	3:47.24

Fuente: Elaboración propia

Disolución

El tiempo establecido para la disolución de los comprimidos fue de 30 minutos, la media de disolución fue de 94.6048% (DE=3.6536), el valor máximo de disolución 102 % y el valor mínimo 88.2%. La distribución de disolución difiere entre algunos laboratorios farmacéuticos (Kruskal-Wallis=15.754; $p=0.015$); encontrándose diferencias entre 6 laboratorios farmacéuticos ((Bonferroni $p \leq 0.038$) (Tabla 8).

Tabla 8. Prueba de disolución.

Laboratorio farmacéutico	N	Disolución			
		Media	DE	Mínimo	Máximo
GENFAR	18	96.03	2.70	92.87	100.00
ECUAGEN S.A	18	94.18	1.65	91.99	97.12
ECUAQUIMICA	18	91.76	2.52	88.20	96.60
CAPLIN POINT	18	94.00	2.55	90.00	98.60
SIONPHARMA	18	94.83	4.12	89.00	102.00
KRONOS	18	95.69	4.12	90.33	100.80
ROCNARF	18	95.74	5.23	88.75	102.00
\bar{X}	18	94.6048	3.6536		

Fuente: Elaboración propia

La media de disolución en la presentación de marca fue de 93.99%, mientras que en la presentación genérica 95.07% (tabla 9), valores que están dentro de rango normal; la diferencia entre ambas presentaciones no es significativa, por lo tanto, la disolución no depende de la presentación del comprimido (U de Mann-Whitney=2202.500; p=0.203).

Tabla 9. Disolución de los comprimidos.

Presentación	N	Disolución			
		Media	DE	Mínimo	Máximo
De marca	54	93.99	2.89	88.20	100.00
Genérica	72	95.07	4.09	88.75	102.00

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Todos los comprimidos de paracetamol de 500 mg analizados obtuvieron dureza promedio de 5.9144 kgf/cm, la friabilidad, indicó el mismo porcentaje de pérdida independientemente de la presentación; el análisis de disgregación determinó tiempo mínimo de 3:11.13 min y un tiempo máximo de 3:40.22 min, mientras que en la disolución se encontraron diferencias no significativas entre algunos laboratorios farmacéuticos, encontrándose dentro de los rangos normales en la farmacopea brasileña, evidenciando que los medicamentos genéricos y de marca analizados poseen la misma calidad en las pruebas antes mencionadas.

Investigaciones con resultados similares a nuestro estudio, donde se analizaron dureza, friabilidad, disgregación y disolución, se encontraron en Costa Rica, India, Colombia, Yemen (Pérez López, 2015); (León Méndez et al. 2015); (Hettiarachchi, T. et al. 2015); (Pérez-L et al., 2017), (Alsaifi & Alyahawi, 2018), (M. L. López, 2019) en los cuales se determinó que todos los estudios cumplen con los estándares de calidad según la USP.

Resultados diferentes obtuvieron (Operto.M. et al. 2008.), quienes evidenciaron en su investigación realizada en comprimidos de paracetamol en Argentina, que de 9 muestras una falló en el ensayo de friabilidad, ya que se encontraron comprimidos deteriorados con una pérdida de peso de 7.5%, superior a lo establecido en los parámetros de calidad; (Reyes Espinoza, 2015) en Nicaragua,

estudió 4 laboratorios farmacéuticos en el cual un laboratorio fabricante no cumplió con los valores establecidos por la farmacopea. (León Méndez et al. 2015) en Colombia, en el ensayo de dureza determinaron que los comprimidos de dos laboratorios farmacéuticos tenían una débil compresión no cumpliendo con los valores establecidos por la USP. (Quiroz Sani, 2019) en el análisis de dureza también encontró que uno de los laboratorios no cumplía con los parámetros de calidad establecidos.

Conclusión

A pesar de que se encontraron diferencias significativas en peso inicial, peso final y disolución de los comprimidos entre algunos laboratorios farmacéuticos analizados; el porcentaje de pérdida y disolución están dentro de los rangos normales indicados en la farmacopea brasileña. Por lo que, en los cuatro parámetros analizados, los comprimidos de paracetamol de 500 mg de todos los laboratorios farmacéuticos cumplen con los valores normales establecidos por la farmacopea brasileña, lo que evidencia el mantenimiento del estándar de calidad de los fabricantes en la elaboración del medicamento.

Referencias

1. Farmacopea Brasileña (s. f.). Recuperado 24 de marzo de 2023, de <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/8031json-file-1>
2. Acuerdo-Ministerial-586-Reglamento-de-registro-sanitario-de-medicamentos-en-general-ultima-reforma-15.06.2021.pdf. (s. f.). Recuperado 24 de marzo de 2023, de <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/06/Acuerdo-Ministerial-586-Reglamento-de-registro-sanitario-de-medicamentos-en-general-ultima-reforma-15.06.2021.pdf>
3. Alsaifi, A., & Alyahawi, A. (2018). Quality assessment of different brands of paracetamol tablets in yemeni market. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. <https://doi.org/10.22270/ujpr.v3i4.182>
4. Control de calidad de medicinas—OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. (s. f.). Recuperado 24 de marzo de 2023, de <https://www.paho.org/es/temas/control-calidad-medicinas>

5. IESS-2020. (s. f.). Recuperado 24 de marzo de 2023, de <https://www.iess.gob.ec/documents/10162/14399290/DNAI-AI-0162-2020>
6. Evaluación y análisis de parámetros de calidad de comprimidos de Paracetamol. (s. f.). Recuperado 24 de marzo de 2023, de <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/7663>
7. Farmacopea (s. f.). Recuperado 24 de marzo de 2023, de <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v47n1/far13113.pdf>
8. Farmacopea_argentina_2013_ed.7.pdf. (s. f.). Recuperado 24 de marzo de 2023, de http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/pfds/farmacopea_argentina_2013_ed.7.pdf
9. León Méndez, G., Osorio Fortich, M. del R., & Matiz Melo, G. E. (2015). Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de acetaminofén 500 mg disponibles en el mercado colombiano. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(4), 0-0.
10. López, E. P., & Hernández, A. R. (2016). Variabilidad en el contenido y el peso de tabletas de acetaminofén 500 mg, consumidas en Costa Rica. *Pensamiento Actual*, 16(27), Article 27. <https://doi.org/10.15517/pa.v16i27.27430>
11. López, M. L. (s. f.). CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS.
12. Páez Moreno, R. (2011). La investigación de la industria farmacéutica: ¿condicionada por los intereses del mercado? *Acta bioethica*, 17(2), 237-246. <https://doi.org/10.4067/S1726-569X2011000200010>
13. Farmacopea. (s. f.). Recuperado 24 de marzo de 2023, de http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_III/files/assets/basic-html/page326.html
14. Evaluación comparativa in vitro de clorhidrato de metformina y tabletas de paracetamol disponibles comercialmente en el distrito de Kandy, Sri Lanka. (s. f.). Recuperado 24 de marzo de 2023, de https://www.researchgate.net/publication/299511779_Comparative_in-vitro_evaluation_of_metformin_hcl_and_paracetamol_tablets_commercially_available_in_Kandy_district_Sri_Lanka
15. Pérez López, E. (2015). Prueba de disolución “in vitro” de tabletas de acetaminofén, cuantificando en hplc con detector electroquímico. *InterSedes*, 16(33), 27-37.
16. Pérez-López, E., Rojas-Hernández, A., Pérez-López, E., & Rojas-Hernández, A. (2017). Estudio de uniformidad de contenido en tabletas de acetaminofén de 500 mg en nueve

- marcas de consumo en Costa Rica. *InterSedes*, 18(38), 15-26.
<https://doi.org/10.15517/isucr.v18i38.32666>
17. Quiroz Sani, G. M. (2019). Evaluación de la equivalencia farmacéutica in vitro en comprimidos de paracetamol (500mg) de tres industrias farmacéuticas multinacionales y tres industrias farmacéuticas ecuatorianas. [BachelorThesis, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo]. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/13070>
 18. Ramos-Martínez, B., Alonso-Herreros, J. M., & Rosales-Cabrera, A. M. M. de. (2020). The importance of quality control in raw materials used in pharmaceutical formulations. *Farmacia Hospitalaria*, 44(1), 32-33.
 19. Reyes Espinoza, L. L. (2015). Comprobar los perfiles de disolución de tabletas de acetaminofén de 500 mg. De cuatro laboratorios diferentes UNAN-León 2003.
 20. Torres Serna, C., Ángel Medina, J. C., Klinger Torres, H. V., Márquez Flórez, V., Micolta Bejarano, J. M., & Sánchez Suescún, J. J. (2018). medicamentos genéricos, percepción de los médicos. cali-colombia. *Revista Científica Ciencia Médica*, 21(1), 40-44.
 21. Reglamento de control y funcionamiento de los establecimientos farmacéuticos (2012).