

Estudio comparativo de la cinética de disolución de diferentes marcas de comprimidos de paracetamol 650 mg

Suñé Negre JM, Fraschi Nieto A, Mercadé Frutos D, Pérez Lozano P, García Montoya E, Nardi Ricart A, Suñé Pou M

Unidad de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona.

Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona

RESUMEN

Se efectúa el estudio comparativo del ensayo de disolución de 6 marcas de comprimidos de paracetamol del mercado español con un contenido declarado de principio activo de 650 mg, según las condiciones establecidas por USP 44/ FN39. Se emplea un equipo de disolución en continuo Agilent Technologies modelo 708-DS (CQ59) con su correspondiente espectrofotómetro Agilent Technologies modelo 708-DS (CQ59), en el cual se analizan 6 comprimidos de cada uno de los lotes de medicamentos considerados. Se definen los perfiles de disolución individuales y medios mediante resultados obtenidos en continuo cada minuto entre el inicio del ensayo y los 15 minutos; a partir de este tiempo se tienen resultados de los tiempos 20, 25 y 30 minutos. De las marcas estudiadas, hay que destacar que para la referencia Gelocatil® 650 mg se observa un perfil mucho más rápido que el que presentan las demás referencias, obteniendo casi el 100 % a los 2 minutos del ensayo. Todas las marcas estudiadas cumplen las exigencias del ensayo de disolución de la USP 44/ FN39, ya que la cantidad disuelta a los 30 minutos de iniciarse el ensayo de disolución se encuentra por encima del 85 % establecido.

Palabras clave: Paracetamol. Comprimidos de paracetamol. Disolución.

ABSTRACT

This work shows a comparative dissolution test study carried out on different commercial acetaminophen tablets 650 mg from Spanish market. The conditions of the dissolution test applied are described in the monography USP 44/ NF39. Agilent Technologies model 708-DS (CQ59) continuous dissolution test is used with its corresponding Agilent Technologies model 708-DS (CQ59) spectrophotometer. Six tablets per batch were processed in each dissolution experiment. Mean dissolution profiles are defined by results obtained continuously every minute between the start of the test and 15 minutes; from this time there are results of times 20, 25 and 30 minutes. Among all the brands studied, it should be noted that the reference Gelocatil® 650 mg shows a faster release of the API compared with the other references, obtaining a dissolution rate of 100% at 2 minutes. All the brands studied meet the requirements of the dissolution test of USP 44/FN39, since the dissolved amount of API is not less than 85% in 30 minutes.

Keywords: Acetaminophen. Acetaminophen tablets. Dissolution test.

Correspondencia:

Prof. Dr. JM Suñé Negre. Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación Avda. Joan XXIII, 27-31. 08028 Barcelona.

Agradecimientos:

Este trabajo se ha desarrollado dentro de un proyecto de investigación financiado a través de la Fundación Bosch i Gimpera de la Universidad de Barcelona.

Introducción y objetivos

Paracetamol, un derivado del *p*-aminofenol, tiene propiedades analgésicas y antitérmicas, y una débil actividad antiinflamatoria. Sus principales acciones terapéuticas se encuentran en el tratamiento del dolor leve o moderado, aunque también puede utilizarse como complemento de los opiáceos en el tratamiento del dolor intenso como el oncológico. Paracetamol es el analgésico o antipirético de elección en los pacientes en quienes están contraindicados los salicilatos u otros AINE. Entre estos pacientes se encuentran los asmáticos, los individuos con antecedentes de úlcera péptica, los niños (dada la asociación del AAS con el

síndrome de Reye en este grupo de edad) y los ancianos. Paracetamol se usa para tratar el dolor en la artritis reumatoide y en la espondilitis anquilosante (generalmente asociado a los efectos antiinflamatorios adicionales que proporcionan los AINE), la inflamación sinovial y para aliviar las lumbalgias agudas. Los analgésicos no opiáceos como paracetamol no suelen presentar problemas de dependencia ni de tolerancia, pero existe un techo de eficacia, superado el cual no mejora el efecto terapéutico al aumentar las dosis. Debido a que paracetamol se absorbe fácilmente en el tubo digestivo, se administra por vía oral o rectal¹.

Tabla 1. Porcentaje de paracetamol disuelto Gelocatil® 650 mg lote P029

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	88,66	75,75	91,87	90,50	88,08	85,43	86,71	5,80	6,69
2	98,43	85,88	105,05	102,20	102,90	101,18	99,27	6,91	6,96
3	98,88	87,64	105,93	103,52	103,99	102,96	100,49	6,71	6,67
4	98,88	88,96	105,93	103,96	104,21	103,40	100,89	6,30	6,25
5	98,88	89,84	105,93	103,96	104,21	103,63	101,07	5,99	5,92
6	98,88	90,50	105,93	103,96	104,21	103,63	101,19	5,74	5,67
7	98,88	92,93	105,93	103,96	104,21	103,40	101,55	4,84	4,76
8	98,65	94,91	105,93	103,96	103,99	103,40	101,81	4,16	4,09
9	97,77	95,13	105,93	103,74	103,99	103,40	101,66	4,22	4,15
10	98,88	95,13	105,93	103,74	104,21	103,40	101,88	4,06	3,98
11	98,65	95,13	105,71	103,74	103,99	103,40	101,77	4,02	3,95
12	98,65	95,13	105,71	103,74	103,99	103,40	101,77	4,02	3,95
13	98,43	94,91	105,71	103,74	103,99	103,40	101,70	4,13	4,06
14	98,43	95,13	105,71	103,74	103,99	103,40	101,73	4,06	3,99
15	98,43	95,13	105,71	103,74	103,99	103,18	101,70	4,04	3,97
20	98,21	94,91	105,71	105,07	102,47	103,18	101,59	4,21	4,14
25	97,99	94,91	105,49	103,52	103,77	103,18	101,48	4,09	4,03
30	97,99	94,91	105,49	103,30	103,77	103,18	101,44	4,07	4,02

Tabla 2. Porcentaje de paracetamol disuelto Dolostop® 650 mg lote R056

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,44	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	7,97	6,62	4,67	8,77	5,03	5,51	6,43	1,66	25,86
2	29,23	21,63	26,46	32,68	25,80	20,05	25,97	4,69	18,04
3	51,59	35,10	48,91	52,86	44,39	37,89	45,12	7,34	16,26
4	68,86	46,80	66,25	68,65	61,01	56,18	61,29	8,63	14,08
5	80,82	60,27	78,70	80,71	73,91	71,38	74,30	7,86	10,57
6	89,01	72,41	87,81	88,61	82,88	82,83	83,93	6,29	7,50
7	94,33	83,00	93,82	93,87	89,00	90,10	90,69	4,37	4,82
8	97,65	90,29	97,37	96,94	92,94	95,39	95,10	2,93	3,08
9	99,86	95,15	99,82	99,35	95,56	98,47	98,04	2,14	2,18
10	101,19	98,24	101,60	100,89	97,31	100,46	99,95	1,75	1,75
11	102,30	100,22	102,49	101,99	98,41	101,78	101,20	1,59	1,57
12	102,96	101,55	103,38	102,64	99,28	102,66	102,08	1,50	1,47
13	103,40	102,43	104,04	103,08	99,94	103,32	102,70	1,45	1,41
14	103,63	102,87	104,49	103,52	100,38	103,76	103,11	1,43	1,39
15	104,07	103,31	104,71	103,74	100,59	103,98	103,40	1,45	1,40
20	104,51	104,20	105,38	104,40	101,25	104,64	104,06	1,44	1,38
25	104,51	104,64	105,82	104,40	101,47	104,86	104,28	1,47	1,41
30	104,51	104,64	105,82	104,62	101,69	105,08	104,39	1,41	1,35

Hay distintas marcas registradas de este medicamento con diferentes dosis en forma farmacéutica de comprimido, siendo una de las más utilizadas en España la de 650 mg. Con el fin de conocer el comportamiento de los distintos comprimidos de paracetamol de la dosis indicada frente al ensayo de disolución, se ha creído conveniente efectuar un estudio experimental comparativo de distintas marcas. Así, se pretende ofrecer una mayor información técnica y científica sobre cada una de ellas que facilite su mayor conocimiento y su elección para cada caso en concreto.

Es bien conocido que las características farmacotécnicas de todo medicamento influyen en su uso, correcta administración y forma de acción del principio activo medicamentoso. A pesar de ello, dichas características son poco estudiadas y analizadas en trabajos científicos, siendo uno de los objetivos de nuestro grupo de investigación el de desarrollar dichos estudios²⁻⁷. En este contexto cabe situar el trabajo experimental efectuado, basado en el estudio del ensayo de disolución según el método oficial establecido por USP 44/FN39⁸.

El ensayo de disolución es empleado desde el comienzo del desarrollo de la formulación y utilizado en fases posteriores a este, porque permite el estudio de los mecanismos de liberación del principio activo en las formulaciones de liberación controlada y no controlada y también la obtención de un perfil de disolución predefinido y reproducible. Además se utiliza para evaluar los procesos de fabricación y para identificar la influencia de las variables críticas en el proceso; permite la comparación y el estudio de la calidad intralotes e interlotes; es un indicador de la estabilidad del preparado

farmacéutico, y predice la biodisponibilidad y la equivalencia *in vitro* de productos sólidos orales⁹. En efecto, el ensayo de disolución representa una herramienta importante para evaluar los factores que afectan a la biodisponibilidad de un fármaco desde el medicamento sólido, en este caso en la forma farmacéutica de comprimido. Con este ensayo se estudia la cantidad acumulada del fármaco que se va liberando del comprimido y solubilizándose en el medio líquido, describiendo la velocidad global de todos los procesos implicados en la liberación del fármaco hacia una forma biodisponi-

Tabla 3. Porcentaje de paracetamol disuelto Termalgin® 650 mg lote 20FQ150

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	4,62	4,86	4,20	4,41	3,92	3,79	4,30	0,41	9,56
2	12,53	11,72	11,27	12,56	11,33	11,81	11,87	0,56	4,75
3	19,57	17,90	17,68	17,62	17,42	18,94	18,19	0,86	4,74
4	26,16	23,43	23,21	25,77	22,65	25,40	24,44	1,51	6,18
5	32,76	28,74	28,73	31,72	27,88	31,42	30,21	2,00	6,63
6	38,70	33,82	34,04	37,67	32,67	36,77	35,61	2,43	6,81
7	44,41	38,46	38,90	42,73	37,03	41,67	40,53	2,84	7,02
8	49,47	43,10	43,54	47,14	41,38	46,35	45,16	3,00	6,64
9	53,87	47,30	47,74	51,11	45,52	51,03	49,43	3,09	6,25
10	57,82	51,06	51,50	54,63	48,79	55,26	53,18	3,30	6,21
11	61,12	54,38	55,25	58,15	51,84	59,05	56,63	3,41	6,03
12	63,98	57,69	58,79	61,46	55,10	62,61	59,94	3,33	5,56
13	66,62	60,57	61,88	64,76	58,15	65,73	62,95	3,30	5,24
14	69,04	63,22	64,76	67,85	60,77	68,63	65,71	3,34	5,08
15	71,01	65,65	67,41	70,49	62,94	71,30	68,14	3,39	4,98
20	78,93	74,05	76,69	79,30	71,22	79,33	76,59	3,33	4,35
25	84,87	80,24	83,54	85,03	77,54	85,56	82,80	3,21	3,88
30	88,60	84,88	87,96	89,21	81,89	89,58	87,02	3,02	3,47

Tabla 4. Porcentaje de paracetamol disuelto
Paracetamol Kern Pharma 650 mg lote R111

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	3,51	4,64	4,15	6,44	1,98	3,54	4,05	1,48	36,49
2	22,61	22,78	23,16	28,64	17,84	22,36	22,90	3,44	15,00
3	42,14	42,90	44,13	46,85	36,57	41,17	42,29	3,42	8,09
4	57,29	57,49	59,64	60,84	50,89	54,90	56,84	3,57	6,28
5	68,70	68,55	71,44	70,83	62,13	64,64	67,71	3,63	5,37
6	77,26	77,17	79,31	77,50	70,28	72,39	75,65	3,50	4,63
7	83,40	83,14	85,42	82,83	76,45	78,14	81,56	3,47	4,26
8	87,79	87,34	89,58	86,82	81,07	82,13	85,79	3,39	3,95
9	91,09	90,66	92,85	89,71	84,38	85,00	88,95	3,46	3,89
10	93,50	93,09	95,26	92,15	87,02	87,22	91,37	3,45	3,77
11	95,48	94,86	97,00	93,48	89,00	88,99	93,14	3,40	3,65
12	96,79	96,41	98,53	95,04	90,54	90,09	94,57	3,48	3,68
13	98,11	97,52	99,63	95,93	91,87	91,20	95,71	3,45	3,60
14	98,99	98,40	100,50	96,82	92,97	91,86	96,59	3,46	3,58
15	99,65	99,06	101,15	97,48	93,63	92,31	97,21	3,52	3,62
20	101,62	101,05	103,12	99,48	95,83	94,30	99,23	3,47	3,49
25	102,72	102,16	103,99	100,59	96,93	95,19	100,26	3,48	3,47
30	103,16	102,82	104,43	101,03	97,59	95,85	100,82	3,40	3,37

ble¹⁰. Cuanto más rápida sea la disolución del fármaco y en mayor magnitud se produzca, antes se encuentra en disposición de ser absorbido por el organismo para desarrollar su acción terapéutica. Dado que la velocidad de disolución del fármaco a menudo representa el factor limitante de la velocidad del proceso de absorción, el ensayo de disolución del medicamento (fármaco + forma farmacéutica) ofrece información importante que determina la calidad biofarmacéutica de las formulaciones medicamentosas¹¹.

Material del ensayo

Los medicamentos registrados de los que se ha podido disponer para la realización del estudio farmacotécnico comparativo planteado son los siguientes:

- Gelocatil® 650 mg lote: P029 de Laboratorios Ferrer Internacional S.A.
- Dolostop® 650 mg lote: R056 de Laboratorios Kern Pharma S.L.
- Termalgin® 650 mg lote: 20FQ150 de Laboratorios GlaxoSmithKline Consumer Healthcare S.A.

- Paracetamol Normon 650 mg lote: TOV31 de Laboratorios Normon S.A.
- Paracetamol Kern Pharma 650 mg lote: R111 de Laboratorios Kern Pharma S.L.
- Paracetamol Teva-Rimafar 650 mg lote: PCC2103 de Laboratorios Teva Pharma, S.L.U.

Los reactivos y los equipos empleados para la realización del ensayo han sido los siguientes:

- Pellets de hidróxido sódico (R17/053).
- Dihidrógeno fosfato de potasio (R20/041_C).

- Patrón de paracetamol (PT18/008_A).
- Equipo de disolución Agilent Technologies modelo 708-DS (CQ59).
- Espectrofotómetro Agilent Technologies modelo 708-DS (CQ59).

Metodología

Se sigue la metodología establecida en la monografía USP 44/ FN39 correspondiente a los comprimidos de paracetamol⁸.

Tabla 5. Porcentaje de paracetamol disuelto
Paracetamol Normon 650 mg lote TOV31

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	10,85	5,70	11,45	7,72	7,28	5,08	8,01	2,62	32,76
2	40,51	17,75	40,30	24,48	25,14	16,80	27,50	10,56	38,41
3	60,22	31,55	66,07	41,68	45,20	29,84	45,76	14,79	32,32
4	73,28	44,91	74,88	59,11	60,20	45,31	59,61	12,97	21,76
5	82,58	57,84	82,15	70,14	70,78	60,12	70,60	10,49	14,85
6	87,67	68,13	87,43	77,85	78,50	70,28	78,31	8,23	10,51
7	91,65	75,15	90,96	83,15	84,23	78,24	83,90	6,62	7,89
8	93,65	80,84	93,82	87,12	88,20	83,55	87,86	5,24	5,97
9	95,64	84,35	96,02	90,21	90,85	87,08	90,69	4,61	5,09
10	97,19	86,98	97,56	92,41	92,61	89,51	92,71	4,17	4,49
11	98,07	88,73	98,88	93,73	93,93	91,72	94,18	3,83	4,07
12	98,74	90,26	99,98	94,84	95,04	93,27	95,35	3,56	3,74
13	99,62	91,58	100,65	95,72	95,70	94,38	96,27	3,37	3,50
14	100,07	92,45	101,53	96,38	96,36	95,26	97,01	3,30	3,40
15	100,51	93,33	102,19	97,04	96,80	95,70	97,59	3,23	3,31
20	102,28	95,96	104,17	99,25	98,34	95,92	99,32	3,35	3,37
25	103,17	98,15	105,49	100,35	99,45	97,03	100,60	3,18	3,16
30	103,83	99,46	106,15	101,23	100,11	97,69	101,41	3,09	3,05

Tabla 6. Porcentaje de paracetamol disuelto
Paracetamol Teva-Rimafar 650 mg lote PCC2103

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	2,64	1,32	3,08	2,87	2,21	1,32	2,24	0,77	34,31
2	14,52	9,23	18,93	15,02	12,84	13,01	13,93	3,18	22,86
3	31,02	24,40	37,64	32,24	24,14	28,01	29,58	5,16	17,45
4	46,64	41,76	-*	48,80	35,88	40,14	42,64	5,17	12,11
5	65,35	63,96	71,77	64,70	47,61	54,69	61,35	8,67	14,13
6	78,33	78,90	83,66	77,73	62,01	68,59	74,87	7,98	10,66
7	89,55	88,35	92,68	87,00	73,30	78,95	84,97	7,33	8,62
8	97,25	94,07	99,29	94,29	81,50	88,66	92,51	6,48	7,01
9	101,21	98,90	102,37	98,92	89,91	96,37	97,95	4,45	4,54
10	102,97	101,54	103,91	101,35	94,79	100,56	100,85	3,21	3,18
11	103,85	102,64	104,79	102,46	98,33	102,77	102,47	2,22	2,16
12	104,29	103,30	105,23	103,12	100,10	103,65	103,28	1,74	1,68
13	104,73	103,74	105,45	103,56	100,99	104,31	103,80	1,54	1,48
14	104,73	103,96	105,67	103,78	101,65	104,53	104,05	1,35	1,30
15	104,95	103,96	105,67	103,78	101,87	104,75	104,16	1,32	1,26
20	104,95	104,40	105,67	104,00	102,32	104,97	104,39	1,16	1,11
25	104,95	104,40	105,67	104,00	102,32	104,97	104,39	1,16	1,11
30	104,95	104,40	105,67	104,00	102,32	104,97	104,39	1,16	1,11

*Los resultados del vaso 3 tiempo 4 minutos no se han considerado debido a que se detectaron errores en lectura de la muestra.

Preparación del medio de disolución

Preparación de la solución reguladora de pH 5,8 (según monografía Acetaminophen tablets de USP44/ FN39):

- Disolver 2 g de pellets de hidróxido sódico en 250 mL de agua desionizada para obtener así una solución de hidróxido sódico 0,2 M. Agitar hasta su completa disolución.
- Disolver 81,66 g de dihidrógeno fosfato de potasio en 3 litros de agua desionizada para obtener así una solución de dihidrógeno fosfato de potasio 0,2 M. Agitar hasta su completa disolución.

- Añadir a los 3 litros de la solución de dihidrógeno fosfato de potasio 0,2 M, 216 mL de la solución de hidróxido sódico 0,2 M. Añadir 8784 mL de agua desionizada y dejar en agitación durante 5 minutos.
- Determinar el pH final de la solución y ajustar a pH 5,8 si fuera necesario.

Preparación de las soluciones de referencia

Se preparan soluciones de referencia para la dosis de 650 mg por triplicado y a las concentraciones del ensayo de disolución: 0,72 mg/mL.

Solución de referencia

- Disolver 36 mg de paracetamol patrón en aproximadamente 30 mL de solución reguladora pH 5,8.
- Agitar magnéticamente durante 5 minutos.
- Enrasar hasta 50 mL con solución reguladora pH 5,8.

Ensayo de disolución

- Duración del ensayo: 30 min.
- Dosis: 650 mg de paracetamol.
- pH: 5,8.
- Tipo de equipo de disolución: equipo tipo 2 según USP (palas).

- Velocidad de agitación: 50 rpm
- Volumen: 900 mL de solución reguladora pH 5,8.
- Número de vasos: 6.
- Temperatura: 37 °C.
- Longitud de onda: 243 nm.
- Cubetas espectrofotométricas: 0,1 mm.
- Tiempos de muestreo: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 y 30 min.

Resultados y discusión

Los resultados obtenidos del ensayo de disolución para las distintas marcas de paracetamol se muestran en las Tablas 1-6.

Tabla 7. Porcentaje de paracetamol disuelto para la dosis de 650 mg

TIEMPO (min)	Gelocetil® 650 mg	Dolostop® 650 mg	Termalgin® 650 mg	Paracetamol Kern Pharma 650 mg	Paracetamol Normon 650 mg	Paracetamol Teva-Rimafar 650 mg
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	86,71	6,43	4,30	4,05	8,01	2,24
2	99,27	25,97	11,87	22,90	27,50	13,93
3	100,49	45,12	18,19	42,29	45,76	29,58
4	100,89	61,29	24,44	56,84	59,61	42,64
5	101,07	74,30	30,21	67,71	70,60	61,35
6	101,19	83,93	35,61	75,65	78,31	74,87
7	101,55	90,69	40,53	81,56	83,90	84,97
8	101,81	95,10	45,16	85,79	87,86	92,51
9	101,66	98,04	49,43	88,95	90,69	97,95
10	101,88	99,95	53,18	91,37	92,71	100,85
11	101,77	101,20	56,63	93,14	94,18	102,47
12	101,77	102,08	59,94	94,57	95,35	103,28
13	101,70	102,70	62,95	95,71	96,27	103,80
14	101,73	103,11	65,71	96,59	97,01	104,05
15	101,70	103,40	68,14	97,21	97,59	104,16
20	101,59	104,06	76,59	99,23	99,32	104,39
25	101,48	104,28	82,80	100,26	100,60	104,39
30	101,44	104,39	87,02	100,82	101,41	104,39

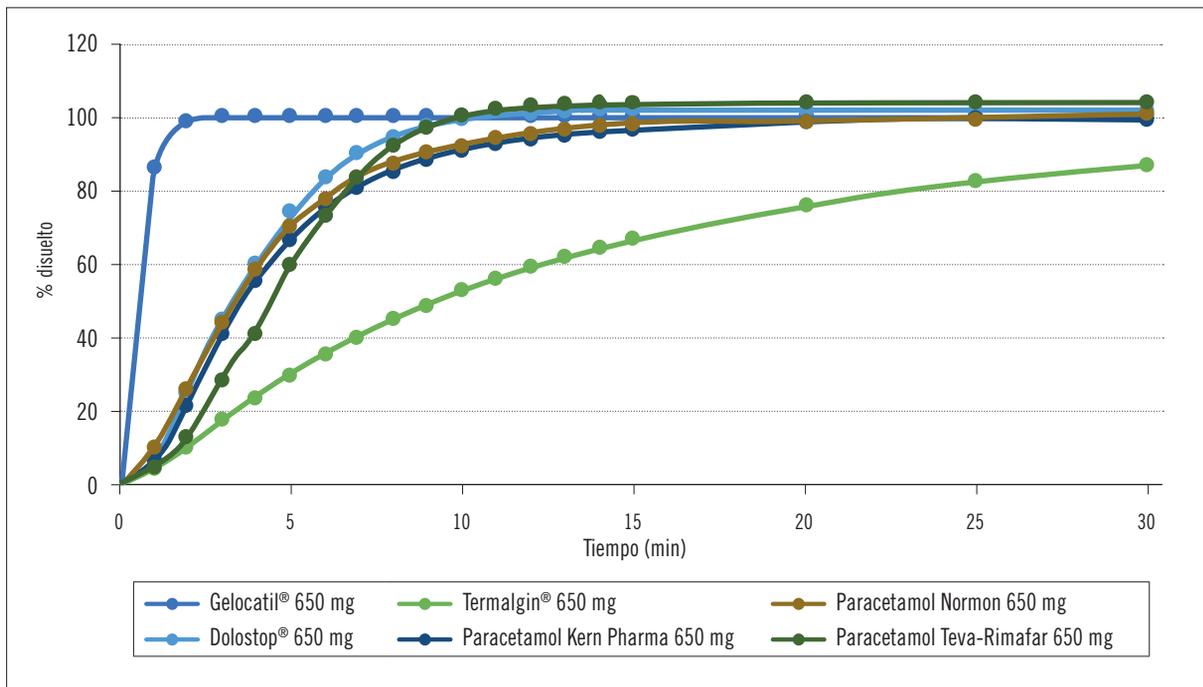


Figura 1. Perfil de disolución comparativo entre dosis de 650 mg de diferentes perfiles

El porcentaje de paracetamol disuelto (media de 6 comprimidos) a distintos tiempos de cada referencia se muestra en la Tabla 7.

El perfil de disolución comparativo obtenido para cada referencia se muestra en la Figura 1.

Todas las marcas estudiadas cumplen las exigencias del ensayo de disolución de la USP 44/ FN39, ya que la cantidad disuelta a los 30 minutos de iniciarse el ensayo de disolución se encuentra por encima del 85 % establecido para todos sus valores individuales ($Q=80\%$), lo que supone el primer nivel de exigencia ($S1=80\%+5\%$) de USP44/ FN39.

En efecto, en el estudio comparativo de los perfiles de disolución para las distintas formulaciones de paracetamol comprimidos, se observa que para todas las formulaciones estudiadas se obtiene una liberación del 100 % a los 30 minutos del estudio, cumpliendo así con sus criterios de aceptación, si bien se observan diferencias significativas en la pendiente de disolución en los 15 primeros minutos.

A continuación se indican las diferentes disoluciones de cada formulación en distintos tiempos:

- Con la formulación de Gelocatil® 650 mg se obtiene un 99,3, un 101,1 y un 101,9 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con la formulación Dolostop® 650 mg se obtiene un 26,0, un 74,3 y un 100,0 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con la formulación Termalgin® 650 mg se obtiene un 11,9, un 30,2 y un 53,2 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con la formulación Paracetamol Kern Pharma 650 mg se obtiene un 22,9, un 67,7 y un 91,4 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con la formulación Paracetamol Normon 650 mg se obtiene un 27,5, un 70,6 y un 92,7 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con la formulación Paracetamol Teva-Rimafar 650 mg se obtiene un 13,9, un 61,4 y un 100,9 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.

Cabe destacar que para la referencia Gelocatil® 650 mg se observa un perfil mucho más rápido que el que presentan las demás referencias, obteniendo casi el 100 % a los 2 minutos del ensayo, mientras que el resto de las marcas de dosis de 650 mg libera entre un 11,87 y un 27,5 %. La referencia Termalgin® 650 mg tiene un perfil más lento que el que presentan las demás referencias ya que, a los 15 minutos, esta referencia solo ha liberado aproximadamente el 70 % de fármaco, mientras que el resto de las referencias ya han liberado el 100 %. ■

Bibliografía

1. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica, 1.ª edición. Barcelona: Pharma Editores, S.L.; 2003. p. 82-83.
2. Suñé Negre JM, Jurado Sánchez F, Lizcano García I, Salvadó Lladós MA, García Celma MJ, Miró Princep ML. Estudio galénico y de estabilidad a tiempo real de distintas especialidades farmacéuticas de comprimidos de paracetamol. *Cien Pharm.* 1992; 2(6): 401-410.
3. García Montoya E, Paraira Faus M, Suñé Negre JM. Estudio farmacotécnico comparativo de comprimidos de 600 mg de ibuprofeno teóricamente equivalentes. *Cien Pharm.* 1994; 4(3): 123-136.
4. Suñé Negre JM, Ticó JR, Miñarro M, Coderch M, Roig M, Gual F, et al. Estudio farmacotécnico comparativo de siete especialidades farmacéuticas de calcitonina en aerosol para aplicación intranasal. *Cienc Tecnol Pharm.* 2000; 10(3): 100-110.
5. Pérez Lozano P, Díaz Guasch L, García Montoya E, Miñarro M, Ticó JR, Suñé Negre JM. Estudio farmacotécnico comparativo de cinco especialidades farmacéuticas de comprimidos de paracetamol de 650 mg. *Cienc Tecnol Pharm.* 2006; 16(2): 61-72.
6. Falivene Aldea A, Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Roig M, García Montoya E, Miñarro M, et al. Estudio farmacotécnico comparativo de cinco medicamentos industriales que contienen 1 g de paracetamol (I). *El Farmacéutico Hospitalares.* 2007; 188: 63-70. ISSN: 0214-4697.
7. Falivene Aldea A, Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Roig M, García Montoya E, Miñarro M, et al. Estudio farmacotécnico comparativo de cinco medicamentos industriales que contienen 1 g de paracetamol (II). *El Farmacéutico Hospitalares.* 2008; 189: 5-10. ISSN: 0214-4697.
8. The United States Pharmacopoeia (USP 44/NF 39), 44th Rev. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville (MD), 2021: acetaminophen tablets.
9. Aguilar Díaz JE, García Montoya E, Pérez Lozano P, Miñarro M, Ticó JR, Suñé Negre JM. Contribución a la aplicación en la industria farmacéutica del ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas. *Cienc Tecnol Pharm.* 2006; 16(1): 3-10.
10. Alderborn G. Comprimidos y compactación. En: Aulton ME (dir.). *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.* Madrid: Elsevier España, SA; 2004. p. 397-440.
11. Fahr A. *Voigt's pharmaceutical technology.* Nueva Jersey: John Wiley & Sons Ltd.; 2018. p. 368.