

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**CONTROL DE CALIDAD FÍSICOQUÍMICO DE ORFENADRINA CITRATO
100 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA REALIZADAS EN EL
CENTRO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD DEL INSTITUTO
NACIONAL DE SALUD**

**INFORME DE PRACTICAS PRE-PROFESIONALES
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACEÚTICO**

AUTOR:

Br. Castillo Cueva Luis Humberto

ASESOR:

Dr. Castillo Saavedra Ericson Felix

TRUJILLO – PERÚ

2016

PRESENTACIÓN

Dando cumplimiento a las disposiciones emanadas por el Reglamento de Grados y Títulos vigente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, queda a vuestra consideración y elevado criterio el presente Informe de prácticas pre-profesionales titulado:

**“CONTROL DE CALIDAD FÍSICOQUÍMICO DE ORFENADRINA CITRATO
100 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA REALIZADAS EN EL
CENTRO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD DEL INSTITUTO
NACIONAL DE SALUD”**

Dejo a vuestra consideración la calificación del presente informe.

Trujillo, febrero de 2017

CASTILLO CUEVA LUIS HUMBERTO

JURADO DICTAMINADOR

Mg. MIRANDA LEYVA SEGUNDO MANUEL

PRESIDENTE

Mg. CRUZADO LESCANO ROBIN PERGY

MIEMBRO

Dr. CASTILLO SAAVEDRA ERICSON FELIX

ASESOR

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	MATERIAL Y MÉTODO.....	7
III.	RESULTADOS.....	11
IV.	DISCUSIÓN.....	13
V.	CONCLUSIONES.....	16
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

RESUMEN

El presente informe describe los ensayos realizados a orfenadrina citrato 100 mg tabletas de liberación prolongada para determinar la calidad fisicoquímica de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 37 y protocolo de análisis de laboratorio de origen. Los ensayos se realizaron en el laboratorio de fisicoquímica del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud. Los análisis realizados fueron de caracteres físicos, peso promedio, identificación, contenido y disolución; de los cuales se obtuvieron resultados conforme a sus especificaciones concluyendo que este producto cumple con los requisitos de calidad y es apto para su consumo.

Palabras claves: orfenadrina citrato, control de calidad

ABSTRACT

This report describes trials performed on orphenadrine citrate 100 mg prolonged-release tablets to determine the physicochemical quality according to the United States Pharmacopoeia (USP) 37 and protocol of laboratory analysis of origin. The tests were carried out in the physicochemical laboratory of the National Center of Quality Control of the National Institute of Health. The analyzes were of physical characters, average weight, identification, content and dissolution; of which results were obtained in accordance with its specifications concluding that this product meets the quality requirements and is fit for consumption.

Keywords: orphenadrine citrate, quality control.

I. INTRODUCCIÓN

La calidad de un medicamento, dispositivo médico o producto sanitario es uno de los criterios para la aprobación de su comercialización incluyéndose como parte del proceso de registro del producto. La garantía de la calidad cubre todas las actividades para asegurar que los consumidores y pacientes reciban un producto que cumplan las especificaciones y estándares establecidos, garantizando calidad, eficacia y seguridad¹.

Garantizar la calidad del medicamento, dispositivo médico o producto sanitario es responsabilidad de todos los implicados, desde la producción hasta la distribución y dispensación. Los involucrados en la producción son responsables de desarrollar y fabricar un producto de buena calidad y deben cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) documentando sus procedimientos y actividades¹.

La Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), denominada en el Perú como la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), debe asegurar que los medicamentos aprobados para su comercialización sean adecuadamente evaluados y registrados; que los fabricantes cumplan con las BPM a través de auditorías, además que se mantenga la calidad de los medicamentos, dispositivos médicos o productos sanitarios en el sistema de suministro cumpliendo con las Buenas Prácticas de Almacenamiento¹.

La normatividad actual sobre el registro sanitario de los productos farmacéuticos tiene como base legal la Ley N° 29459, Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, y está

reglamentada mediante el Decreto Supremo N° 016-2011, Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios².

Esta ley en su artículo 18° establece que el control de calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios es obligatorio, integral y permanente. Para garantizar la calidad de estos productos, los establecimientos farmacéuticos deben contar con un sistema de aseguramiento de la calidad².

Para verificar el cumplimiento de los estándares de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, mediante pesquisas y control de calidad; de los establecimientos farmacéuticos, mediante inspecciones y operativos; de la promoción y publicidad de medicamentos mediante pesquisas/evaluación. Para la ejecución de estas funciones se deben emplear herramientas de vigilancia y trazabilidad².

La Ley N° 29459 en su artículo 45° contempla requisitos especiales que permitirán un mayor y mejor control de calidad de los productos, hace mención que las empresas deben presentar resultados de control de calidad de todos y cada uno de los lotes que fabrican o importan, con algunas excepciones que se autorizan por Resolución Ministerial. El control de calidad del primer lote se realiza en el Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud o los laboratorios autorizados por ellos. Los otros lotes en sus propios laboratorios o por contrato en laboratorios públicos o privados².

El Instituto Nacional de Salud (INS) es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de

salud y de desarrollo tecnológico. Tiene como finalidad el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. Desarrolla sus funciones de línea a través de centros nacionales, siendo estas: el Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC), el Centro Nacional de Productos Biológicos (CPB), el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición (CENAN), el Centro Nacional de Salud Intercultural (CENSI), el Centro Nacional de Salud Ocupacional y Protección del Medio Ambiente para la Salud (CENSOPAS) y la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT)³.

El CNCC es un órgano de línea del Instituto Nacional de Salud, encargado de efectuar el control de calidad de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios empleando equipos de última generación y personal altamente calificado, usando materiales de referencia como los estándares primarios de la farmacopea de los Estados Unidos, cepas de referencia ATCC, así como patrones trazables a patrones nacionales e internacionales⁴.

Los análisis son realizados de acuerdo con diversos documentos oficiales, técnicas indicadas por el fabricante y según normas nacionales e internacionales, aplicando el sistema de calidad basado en la ISO/IEC 17025:2005, reconociéndolo como el primer laboratorio oficial en obtener ésta distinción a nivel de los países de las Américas, el Organismo de Acreditación

seleccionado Assured Calibration and Laboratory Accreditation Select Services – ACLASS; ahora ANSI-ASQ National Accreditation Board (ANAB)⁵.

Cuenta también con las Buenas Practicas de Laboratorio (BPL) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en todos sus procesos, este centro cuenta con la Dirección Ejecutiva de Certificación y la Dirección Ejecutiva de Laboratorios de Control de Calidad; esta última comprende el área de Físicoquímica, donde se realizan diversos análisis físicoquímicos a los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, la red de laboratorios que está integrada por el CNCC y laboratorios privados (Hypatia S.A. e Inassa S.A.) que cuentan con autorización vigente, y cumplen con los requisitos de las BPL/OMS e ISO/IEC 17025:2005⁵.

Los análisis físicoquímicos que se realizan comprenden: Identificación, contenido, disolución, uniformidad de dosificación por espectrofotometría UV – visible, espectrofotometría infrarroja, espectrofotometría por fluorescencia, volumetría, cromatografía líquida, cromatografía de gases, absorción atómica, pH, partículas en inyectables y otros. Los análisis microbiológicos tenemos potencia antibiótica, límite microbiano, esterilidad, pirógenos entre otros⁶.

La orfenadrina es un fármaco anticolinérgico que pertenece a la clase de derivados antihistamínicos de etanolamina, es un análogo de la difenhidramina, tiene acción sobre el sistema nervioso central y periférico, se utiliza en el tratamiento de espasmos musculares y algunos síntomas del parkinsonismo, también se utiliza para aliviar el síndrome extrapiramidal inducida por los fármacos antipsicóticos^{7,8}.

Se recomienda la administración de orfenadrina en un rango de 150 a 300 mg por día, pero algunos pacientes pueden requerir un total de hasta 400 mg por día. La concentración terapéutica de orfenadrina en plasma oscila entre 100 y 200 ng/mL, las concentraciones sanguíneas aproximadas a 500 ng/mL pueden causar reacciones tóxicas, mientras que las concentraciones mayores a 5000 ng/mL pueden ser letales^{7,8}.

Se absorbe fácilmente desde el tracto gastrointestinal y los niveles máximos plasmáticos se alcanzan sólo después de 4 h de haber ingerido el medicamento, en caso de ingesta de grandes dosis de orfenadrina el vaciamiento gástrico y la absorción son aún más lentos debido a su efecto colinérgico; el metabolito más importante es la nororfenadrina; la vida media se encuentra en un rango entre 30,5 y 40,0 h después de la administración oral repetida^{7,8}.

Para evitar fluctuaciones de las concentraciones de un fármaco y que estas salgan de su margen terapéutico, se emplean formas farmacéuticas de liberación modificada donde se modifica la velocidad, lugar o forma de liberación del principio activo. Entre estas formas farmacéuticas de liberación modificada tenemos a los de liberación prolongada que garantiza una liberación más lenta del principio activo, liberación retardada que retrasa la liberación del principio activo (preparaciones gastroresistentes) y liberación pulsátil que libera de manera secuencial el principio activo^{9,10}.

Al utilizar estas formas farmacéuticas de liberación modificada en el tratamiento de algunos pacientes brinda ventajas como la terapéutica donde se mantienen los niveles plasmáticos constantes del principio activo durante largos periodos

de tiempo, disminución de los efectos secundarios y mejor tolerancia, mayor adherencia de los pacientes al tratamiento y menor gasto económico¹¹.

Por lo expuesto anteriormente, este informe de prácticas describe los ensayos fisicoquímicos que se realizaron a tabletas de liberación prolongada de orfenadrina citrato 100 mg según Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 37 en el Laboratorio de Fisicoquímica del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud.

Objetivo general

Describir los ensayos fisicoquímicos realizados a orfenadrina citrato 100 mg tabletas de liberación prolongada en el Laboratorio de Fisicoquímica del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud.

Objetivos específicos

- Determinar los parámetros fisicoquímicos de orfenadrina citrato 100 mg tabletas de liberación prolongada, respecto a caracteres físicos, peso promedio, identificación, contenido y disolución
- Establecer si orfenadrina citrato 100 mg tabletas de liberación prolongada cumple con los parámetros fisicoquímicos establecidos por la USP 37.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. Materiales

2.1.1. Material de estudio

100 tabletas de liberación prolongada de orfenadrina citrato 100 mg

Lote: 108504

2.1.2. Materiales de vidrio

Uso común en el laboratorio.

2.1.3. Equipos

- Balanza analítica SARTORIUS MSA225S
- Potenciómetro METROHM Modelo 691
- Cromatógrafo HITACHI LaChrom Elite
- Columna cromatográfica Purospher RP-18
- Ultrasonido BRANSON 3510
- Espectrofotómetro HEWLETT PACKARD HP8453
- Disolutor JASCO DT-810
- Equipo de filtración
- Bomba al vacío
- Filtros de jeringa PVDF Whatman 0,45 µm
- Ultra purificador de agua Milli-Q Advantage A10 System

2.1.4. Reactivos

- Estándar secundario de orfenadrina citrato
- Acetonitrilo grado HPLC J.T. BAKER
- Agua ultra pura
- Fosfato monobásico de amonio grado reactivo ACS MERCK
- Ácido Fosfórico grado reactivo ACS MERCK

2.2. Método

2.2.1. Toma de muestra

La muestra estuvo custodiada en una caja con 100 tabletas de liberación prolongada de orfenadrina citrato 100 mg lote: 108504.

2.2.2. Caracteres físicos¹²

Se realizó por inspección visual sobre un fondo blanco y con luz natural.

Especificación: Tableta circular biconvexa de color blanco.

2.2.3. Peso promedio¹³

Se determinó el promedio de los pesos individuales de 20 tabletas según lo indicado en la Farmacopea Británica 2015.

Especificación: 285 mg – 315 mg.

2.2.4. Ensayo de identificación y contenido¹⁴

2.2.4.1. Identificación

Especificación: El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra se corresponde con el del cromatograma de la solución estándar.

2.2.4.2. Contenido

Solución amortiguadora: Se disolvió 5,75 g de fosfato monobásico de amonio en 1000 mL de agua y ajustar con ácido fosfórico a un pH de $3,2 \pm 0,1$.

Fase móvil: Se mezcló, filtró y desgasificó la solución amortiguadora y acetonitrilo en proporción 6:4.

Preparación del estándar: Se disolvió en fase móvil una cantidad pesada con exactitud de ER orfenadrina citrato y se

diluyó cuantitativamente, y se obtuvo una solución con concentración conocida de aproximadamente 0,1 mg/mL.

Preparación de la muestra: Se pesó y redujo a polvo fino no menos de 20 tabletas. Se transfirió una porción de polvo, pesada con exactitud, equivalente a 100 mg de orfenadrina citrato a una fiola de 200 mL, se agregó 100 mL de fase móvil, se sometió a ultrasonido durante 5 minutos, se agitó durante 15 minutos mecánicamente y se aforó a volumen. Se pasó una porción de esta solución por un filtro de PVDF con un tamaño de poro de 0,45 μ m. Se transfirió aproximadamente 10 mL del filtrado a una fiola de 50 mL y se aforó a volumen con fase móvil.

Sistema cromatográfico: Se equipó un cromatógrafo líquido con un detector a 225 nm y una columna de 3,9 mm x 30 cm rellena con material L1. La velocidad de flujo fue de 2 mL/min, se inyectó tanto el estándar como la muestra un volumen de 20 μ L. El factor de asimetría no debe ser mayor a 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no debe ser más de 2,0 %.

Especificación: 90,0 % - 110,0 %

2.2.5. Ensayo de disolución¹⁴

Cumple con la Prueba 2 según la USP 37.

Medio: agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1, 4 y 12 horas.

Preparación del estándar: Se transfirió aproximadamente 50 mg de ER Orfenadrina citrato a una fiola de 50 mL, se disolvió y diluyó a volumen con medio. Se transfirió 1 mL de esta solución a una fiola de 50 mL y se diluyó con medio.

Preparación de la muestra: Se retiraron 10 mL de cada vaso en cada tiempo indicado. Se volvió a introducir 10 mL de medio a cada vaso. Se pasó la solución en análisis por un filtro adecuado de poro 0,45 μm . Se transfirió 10 mL de la solución en análisis a una fiola de 50 mL y se aforó con medio.

Procedimiento: Se realizó la lectura tanto del estándar como las muestras en un espectrofotómetro a 210 nm con una celda de 1 cm de paso óptico.

Especificación:

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
1	Entre 10% y 40%
4	Entre 40% y 70%
12	No menos de 80%

III.RESULTADOS

Tabla 1. Caracteres físicos de las tabletas de liberación prolongada de orfenadrina citrato 100 mg

ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Tableta circular biconvexa, de color blanco	Conforme

Tabla 2. Peso promedio de las tabletas de liberación prolongada de orfenadrina citrato 100 mg

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Peso promedio	300 mg \pm 5%	299 \pm 0,11 mg
Pesos individuales	285 mg – 315 mg	Max: 308 Min: 288
D.S.R		1.8%

Tabla 3. Ensayo de Identificación y Contenido de orfenadrina citrato 100 mg en tabletas de liberación prolongada.

ENSAYO	ESPECIFICACION	RESULTADO	D.S.R
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra se corresponde con el del cromatograma de la solución estándar	Conforme	
Contenido	90,0 mg/Tab – 110 mg/Tab (90,0 % - 110,0 %)	99,2 mg/Tab (99,2 ± 1,9 %)	0,13 %

Tabla 4. Ensayo de disolución de las tabletas de liberación prolongada de orfenadrina citrato 100 mg

TIEMPO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
1 h	Entre 10 % y 40 %	M1: 35 % M4: 35 % M2: 34 % M5: 36 % M3: 36 % M6: 36 %
4 h	Entre 40 % y 70 %	M1: 67 % M4: 67 % M2: 68 % M5: 64 % M3: 66 % M6: 67 %
12 h	No menos de 80%	M1: 88 % M4: 90 % M2: 86 % M5: 83 % M3: 92 % M6: 88 %

IV. DISCUSIÓN

Los ensayos de control de calidad que se realizaron a las tabletas de liberación prolongada de orfenadrina citrato 100 mg se realizaron según la monografía indicada en la norma oficial USP 37 y el protocolo de análisis del laboratorio de origen.

El primer ensayo que se ejecutó fue el de caracteres físicos (tabla 1), según las especificaciones las tabletas deben ser de forma circular biconvexa y de color blanco, resultando conforme.

Los defectos físicos como en el olor, forma, color u otros demuestran bajos estándares de calidad en el proceso de producción o almacenamientos, además pueden ser signos de inestabilidad y alteraciones de los productos farmacéuticos¹⁵.

El ensayo de peso promedio (tabla 2) de las tabletas de liberación prolongada de orfenadrina citrato 100 mg resultó conforme según la especificación indicada en el protocolo de análisis ($300 \text{ mg} \pm 5\%$).

Este ensayo es realizado según el procedimiento indicado en el Apéndice XII C de la Farmacopea Británica del año 2015 donde se pesaron 20 unidades individualmente y se determinó el peso promedio, para tabletas que pesan más o igual a 250 mg se acepta una desviación del 5 % y no más de dos tabletas deben desviarse del peso promedio según el porcentaje correspondiente¹³.

Para el ensayo de identificación y contenido (tabla 3) de orfenadrina citrato en tabletas de liberación prolongada se usó el método especificado en la monografía correspondiente de la Farmacopea de los Estados Unidos

(USP) en su versión 37, para eso se utilizó un cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC) bajo las condiciones descritas en el método.

El tiempo de retención tanto de la solución estándar como de la solución problema se corresponde, por lo tanto se demuestra la presencia de orfenadrina citrato en la muestra problema.

En el caso del contenido se compararon las áreas obtenidas en la solución estándar con las áreas obtenidas en la solución problema, el resultado fue de 99,2 mg por tableta ($99,2 \pm 1,9$ %) encontrándose dentro de la especificación indicada. Además en el ensayo de contenido se analizó otro parámetro como el factor de asimetría que indica que tan simétrico es el pico y pertenece a las pruebas de aptitud del sistema que sirven para verificar que el sistema cromatográfico es adecuado, para este caso el factor de asimetría no debe ser mayor a 2. El factor de asimetría obtenido fue de 1,5¹⁶.

El último ensayo realizado fue el de disolución que es un prueba de desempeño donde se evalúa la liberación del principio activo de la forma farmacéutica y la solubilidad de este en un medio con pH adecuado, para este caso el medio de disolución indicado en la USP 37 fue agua que generalmente el agua usada en laboratorio es agua ultrapura que tiene un pH entre 6,6 y 7,6 pero esto puede cambiar ya que el agua solubiliza el dióxido de carbono del ambiente lo que produce una ligera acidificación¹⁷.

La orfenadrina base tiene un pK_a de 8,91 es decir es de carácter básico, por eso su presentación como materia prima es la sal formada con el ácido cítrico, su coeficiente de partición es de 3,77 lo que indica que es un compuesto hidrofóbico y es de escasa solubilidad en agua¹⁸.

Según la ecuación de Henderson-Hasselbach el porcentaje de ionización en el pH del agua es de 99% aproximadamente, lo que indica que el fármaco solubilizará adecuadamente en ese medio por estar en su forma iónica¹⁹.

Cuando se desarrollan métodos de disolución para tabletas de liberación prolongada se eligen por lo menos 3 tiempos para poder caracterizar el perfil de disolución, un tiempo inicial entre 1 a 2 horas para demostrar que es poco probable que se produzca una liberación masiva, un tiempo intermedio en este caso a las 4 horas para definir el perfil de liberación *in vitro* y un tiempo final que es a las 12 horas para mostrar la liberación completa del fármaco²⁰.

Los criterios de aceptación para el ensayo de disolución para tabletas de liberación prolongada según la USP 37 son distintas que para tabletas de liberación inmediata, ya no se suma el 5% al valor Q dado en la monografía respectiva para cada fármaco; en este caso ninguno de los valores determinados individualmente en cada tiempo deben estar fuera del intervalo especificado en el método. En la tabla 4 se observan los porcentajes de disolución determinados para cada tableta en cada tiempo y ningún valor está fuera de especificación por lo tanto cumple con este ensayo²¹.

V. CONCLUSIONES

- Se describieron los ensayos fisicoquímicos realizados a la orfenadrina citrato 100 mg tabletas de liberación prolongada en el Laboratorio de Fisicoquímica del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud.
- Se determinaron los parámetros fisicoquímicos de orfenadrina citrato 100 mg tabletas de liberación prolongada siendo conformes con respecto a caracteres físicos, peso promedio, identificación, contenido y disolución.
- Se estableció que orfenadrina citrato 100 mg tabletas de liberación prolongada cumple con los parámetros fisicoquímicos establecidos por la USP 37.

BIBLIOTECA DE FARMACIA / FISICOQUIMICA

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. 2° ed. Ginebra; 2002.
2. Dongo V. Ley N.° 29459 – Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Rev Perú Exp Salud Pública. 2009; 26 (4): 517-529.
3. Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud [sede web]*. Lima. [acceso 1 de diciembre de 2016]. Identidad. Disponible en: <http://www.portal.ins.gob.pe/es/acerca-de-ins/ins-c1/acerca-del-ins/identidad>.
4. Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud [sede web]*. Lima. [acceso 1 de diciembre de 2016]. Centro Nacional de Control de Calidad Información General. Disponible en: <http://www.portal.ins.gob.pe/es/cncc/cncc-c1/centro-nacional-de-control-de-calidad-cncc/informacion-general-cncc>.
5. Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud [sede web]*. Lima. [acceso 1 de diciembre de 2016]. Centro Nacional de Control de Calidad Acreditación Internacional. Disponible en: <http://www.portal.ins.gob.pe/es/cncc/cncc-c1/centro-nacional-de-control-de-calidad-cncc/acreditacion-internacional>.
6. Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud [sede web]*. Lima. [acceso 1 de diciembre de 2016]. Centro Nacional de Control de Calidad Ensayos de Control de Calidad. Disponible en: <http://www.portal.ins.gob.pe/es/cncc/cncc-2/servicios-del-cncc/ensayos-de-control-de-calidad>.
7. Saracino M, Petio C, Vitali M, Franchini L, Raggi M. Determination of orphenadrine plasma levels using HPLC with diode array detection and a novel

solid-phase extraction procedure in psychiatric patients. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2009; 50: 501- 506.

8. Soo-Youn L, Hyeon J, Jong W, Yoon G, Chil j, Eun H. Pharmacokinetic study of orphenadrine using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Journal of Chromatography B. 2006; 839: 118-123.

9. Mamani L. Estudio comparativo de pectina e hidroxipropilmetilcelulosa en la formulación de comprimidos matriciales para la liberación controlada de fármacos hidrosolubles [tesis doctoral]. España. Universidad Complutense de Madrid; 2012.

10. Sanchez R, Damas R, Dominguez P, Cerezo P, Salcedo I, Viseras C. Uso de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos. Farmaespaña Ind. 2010: 48 – 51.

11. Ochoa L. Utilización de la granulación por fusión en la obtención de comprimidos matriciales de liberación modificada [tesis doctoral]. Universidad del País Vasco; 2011.

12. Protocolo Analítico. Lote 108504. MEDROCK CORPORATION S.A.C.

13. British Pharmacopoeia. Appendix XII C Consistency of Formulated Preparations. Uniformity of Weight. 2015.

14. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos. Farmacopea de los Estados Unidos: Citrato de orfenadrina, tabletas de liberación prolongada. 37a ed. Maryland: 2014. pp: 5080 – 5082.

15. Cárdenas L. Control de calidad fisicoquímico de ácido acetilsalicílico 100 mg tabletas realizado en el laboratorio de control de calidad Hypatia S.A. [tesis]. Perú. Universidad Nacional de Trujillo; 2012.
16. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos. Farmacopea de los Estados Unidos: Cromatografía <621>. 37a ed. Maryland: 2014. pp: 377 - 387.
17. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos. Farmacopea de los Estados Unidos: Agua de uso farmacéutico <1231>. 37a ed. Maryland: 2014. pp: 1470 - 1500.
18. PubChem Open Chemistry Database [sede web]*. Estados Unidos. [acceso 23 de enero de 2017]. Orphenadrine. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/orphenadrine#section=Top>.
19. Delgado A, Minguillón C, Joglar J. Introducción a la química terapéutica. 2^a ed. Barcelona: Diaz de Santos; 2003. pp: 21 – 24.
20. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos. Farmacopea de los Estados Unidos: Procedimiento de disolución: desarrollo y validación <1092>. 37a ed. Maryland: 2014. pp: 1056 – 1064.
21. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos. Farmacopea de los Estados Unidos: Disolución <711>. 37a ed. Maryland: 2014. pp: 431 – 440.