



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS
INTERCAMBIABLES:
ALOPURINOL Y SULINDACO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

KATIA ROXANA TINAJERO TINAJERO



MÉXICO EXAMENES PROFESIONALES 2004
FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

1952 COM
FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Tinajero Tinajero
Katia Roxana

FECHA: 31 Agosto 2004

FIRMA: Katia

Jurado asignado:

Presidente	Prof.	Inés Fuentes Noriega
Vocal	Prof.	Juan Manuel Rodríguez
Secretario	Prof.	Liz Janet Medina Reyes
Primer suplente	Prof.	Luis Jesús García Aguirre
segundo suplente	Prof.	Jose Manuel Morales Hernández

Lugar donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Biofarmacia. Facultad de Química, UNAM, Conjunto E,
Lab. 113-112

Asesor del Tema:


M. en C. Juan Manuel Rodríguez

Supervisor Técnico:


M. en C. José Manuel Morales Hernández

Sustentante:


Katia Roxana Tinajero Tinajero

DEDICATORIA

A MI MADRE:

María Tinajero por ser la persona que día con día me impulsa a seguir adelante, por el gran ejemplo de que siempre se puede lograr lo que uno quiere y hoy esto es sólo el primer fruto de lo que has sembrado en mí. Por que siempre me has dado lo mejor, y por todos esos días que tuviste que trabajar por sacarme adelante. Te amo nunca lo olvides.

A MI ABUELITA

Mi viejita linda, tu sabes que te adoro y gracias por ser el gran pilar que aún nos une.

A MI NINA:

Por todo tu apoyo, cariño y por que se que siempre podré contar contigo.

A MIS TIRIRINGOS JOSE - MARIA ELENA

Ustedes saben que los quiero mucho, por todo su apoyo y el cariño que siempre me han brindado, se que siempre podré contar con ustedes, gracias por mi hermanita Maryfer que adoro y que empieza a comprender que hay que estudiar mucho para llegar a ser alguien en la vida. Maryfer sabes que siempre contarás conmigo y recuerda que quiero que siempre seas la numero uno.

A MI GRAN FAMILIA

Quisiera nombrarlos a cada uno de ustedes pero son muchos, pero no quiere decir que no me acuerde de cada uno. A todos mis tíos, primos, sobrinos.

A MIS AMIGOS:

Ricardo, Ligia, Mariana, Sheila, Inés, Luis "Ojete" (recuerda los pesos son mejores que los centavos), Selene, Myrna, Ivette, Carlos, Jorge, Janette, Luis Miguel, Paty, a ese grupo maravilloso Sadapí 15, a cada uno gracias por esos momentos maravillosos y únicos que pasamos juntos. A mi amiga Erika aunque las circunstancias nos separen sabes que nunca te olvidaré.

A Edith, Ivonne, Karina, Gabby, David, Álvaro, gracias por su confianza y su paciencia. Y al Sr. Humberto gracias por la oportunidad que me ha brindado.

A TI

Por todo tu apoyo, tu confianza, por haber estado siempre que te he necesitado, nunca olvides que lo que prometo lo cumplo. Y tu sabes todo lo demás..... Gracias.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

Por permitirme ser parte de la gran familia Puma, con gran orgullo.
A la Facultad de Química que en los últimos años ha sido mi hogar.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Juan Manuel Rodríguez y al Profesor José Manuel Morales por el gran apoyo y ayuda que me brindaron en la realización de este trabajo. Gracias por confiar en mí.

A la Maestra Inés por los consejos brindados a lo largo de este trabajo.

A cada uno de mis maestros que contribuyeron a mi formación académica.



ÍNDICE GENERAL

CAPITULO I Introducción y Objetivo.....	2
CAPITULO II Antecedentes	5
2.1. Monografía de fármacos en estudio	
2.1.1. Alopurinol	5
2.1.2. Sulindaco	7
2.2. Medicamentos Genéricos Intercambiables	9
2.3. Aspectos regulatorios en México para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos	12
2.3.1. Medicamentos de referencia y de prueba	15
2.3.2. Validación del método analítico	15
2.3.2.1 Parámetros de validación del sistema	15
2.3.2.1.1 Selectividad	15
2.3.2.1.2 Linealidad	15
2.3.2.1.3 Precisión.....	15
2.3.3. Parámetros de validación del método	16
2.3.3.1 Linealidad	16
2.3.3.1.1 Exactitud	16
2.3.3.1.2 Precisión.....	16
2.3.3.1.2.1. Repetibilidad	16
2.3.3.1.2.2. Reproducibilidad	16
2.3.4. Estabilidad de la Muestra	16
2.4. Evaluación de perfiles de disolución	17
2.5. Disolución	17
2.5.1. Importancia de las pruebas de disolución	19
2.5.2. Factores que influyen en la velocidad de disolución de fármacos	20
2.5.3. Características de los equipos de disolución.....	21
2.5.4. Sistema de clasificación Biofarmacéutica (BCS).....	22
CAPITULO III Parte experimental	24
3.1. Reactivos y Equipos	24
3.1.1. Reactivos	24
3.1.2. Equipos	24



3.2.	Productos farmacéuticos en estudio	25
3.3	Pruebas de control de calidad	26
3.3.1.	Peso promedio	26
3.3.2.	Valoración	26
3.3.2.1.	Alopurinol	26
3.3.2.2.	Sulindaco	27
3.3.3.	Uniformidad de dosis	27
3.3.3.1.	Alopurinol	27
3.4	Validación del método analítico	28
3.4.1.	Parámetros de validación del sistema	28
3.4.1.1.	Selectividad	28
3.4.1.1.1.	Alopurinol	28
3.4.1.1.2.	Sulindaco	28
3.4.1.2.	Linealidad	29
3.4.1.2.1.	Alopurinol	29
3.4.1.2.2.	Sulindaco	30
3.4.2.	Parámetros de validación del método	32
3.4.2.1	Linealidad	32
3.4.2.1.1.	Alopurinol	32
3.4.2.1.2.	Sulindaco	33
3.4.2.2.	Exactitud	35
3.4.2.3.	Precisión	35
3.4.2.3.1.	Repetibilidad	35
3.4.2.3.2.	Reproducibilidad	35
3.4.2.5.	Estabilidad	36
3.4.2.5.1	Alopurinol	36
3.4.2.5.2	Sulindaco	36
3.5.	Evaluación del filtro	36
3.6.	Estudio de perfil de disolución	37
3.6.1	Preparación de medios de disolución	37
3.6.2.	Consideraciones experimentales del perfil de disolución	38
3.6.2.1.	Alopurinol	38
3.6.2.2	Sulindaco	38
3.7	Diseño experimental	39



CAPITULO IV Resultados	42
4.1. Control de Calidad	42
4.1.1. Alopurinol	42
4.1.2. Sulindaco	43
4.1.1.1. Descripción de las muestras	44
4.1.1.1.1. Alopurinol	44
4.1.1.1.2. Sulindaco	44
4.2. Validación del método analítico	44
4.2.1. Parámetros de validación del sistema	44
4.2.1.1. Linealidad y precisión del sistema	44
4.2.2. Validación del método	46
4.2.2.1. Selectividad	46
4.2.2.2. Linealidad	48
4.2.2.2.1. Alopurinol	48
4.2.2.2.2. Sulindaco	49
4.2.2.3. Exactitud	50
4.2.2.4. Precisión	52
4.2.2.5. Estabilidad	53
4.2.2.6. Evaluación del filtro	54
4.3. Estudio de perfil de disolución	55
CAPITULO V Análisis de Resultados	62
5.1. Control de calidad	62
5.1.1. Alopurinol	62
5.2. Validación del método analítico	62
5.2.1. Validación del sistema	62
5.2.1.1. Selectividad	62
5.2.1.2. Linealidad y precisión	63
5.2.1.2.1. Alopurinol	63
5.2.1.2.2. Sulindaco	64
5.2.2. Validación del método	66
5.2.2.1. Linealidad	66
5.2.2.1.1. Alopurinol	66
5.2.2.1.2. Sulindaco	69



5.2.2.2 Exactitud	71
5.2.2.3 Precisión.....	71
5.2.2.4 Estabilidad	72
5.2.2.5 Evaluación del filtro	72
5.3. Estudio de perfil de disolución	73
5.3.1. Alopurinol.....	73
5.3.2. Sulindaco.....	81
CAPITULO VI Conclusiones	91
CAPITULO VII Bibliografía	92
APÉNDICES	96



ÍNDICE DE TABLAS

No	Contenido	Pág.
1	Principales equipos de disolución farmacopéicos	21
2	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	22
3	Productos farmacéuticos evaluados	25
4	Preparación de las curvas de linealidad del sistema para Alopurinol	29
5	Preparación de las curvas de linealidad del sistema para Sulindaco.....	31
6	Preparación de las curvas de linealidad del método para cada lote de prueba y de referencia de Alopurinol.....	33
7	Preparación de las curvas de linealidad del método para cada lote de prueba y de referencia Sulindaco	34
8	Metodología de disolución para los medicamentos que contienen como único principio activo Alopurinol o Sulindaco	37
9	Peso promedio, valoración y uniformidad de contenido. Tabletas de Alopurinol 300 mg.....	42
9a	Peso promedio, valoración y uniformidad de contenido. Tabletas de Sulindaco 200 mg.....	43
10	Linealidad del sistema y precisión del factor de respuesta para Alopurinol	45
10a	Linealidad del sistema y precisión del factor de respuesta para Sulindaco	45
11	Valores de máxima absorbancia para cada uno de los principios evaluados.....	46
12	Absorbancias promedio para la linealidad del método Alopurinol..	48
13	Absorbancias promedio para la linealidad del método Sulindaco....	49
14	Resultados de exactitud del método para cada lote evaluado de tabletas de Alopurinol y tabletas de Sulindaco.....	51
15	Precisión del método analítico de los lotes evaluados para tabletas de Alopurinol y Sulindaco	52
16	Estabilidad de Alopurinol y Sulindaco.....	53
17	Resultados de absorbancia obtenidos en la evaluación del filtro.....	54
18	Valores promedio del por ciento disuelto de cada lote evaluado de tabletas de Alopurinol 300 mg	59



19	Valores promedio del por ciento disuelto de cada lote evaluado de tabletas de Sulindaco 200 mg.....	60
20	Linealidad del método. Tabletas de Alopurinol 300 mg	66
21	Linealidad del método. Tabletas de Sulindaco 200 mg.....	69
22	Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los diferentes lotes evaluados de cada proveedor de Alopurinol	74
23	ANOVA del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de tabletas de Alopurinol 300 mg	76
24	Factor de similitud (f_2) tabletas de Alopurinol 300 mg	77
25	Análisis de varianza de los valores de f_2 obtenidos de los medicamentos evaluados para tabletas de Alopurinol 300 mg.....	79
26	Grado de similitud de los promedios de los valores de f_2 obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes del innovador, para tabletas de Alopurinol 300 mg.....	80
27	Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los diferentes lotes evaluados de cada proveedor de Sulindaco 200 mg	82
28	ANOVA del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de tabletas de Sulindaco 200 mg.....	84
29	Factor de similitud (f_2) tabletas de Sulindaco 200 mg	86
30	Análisis de varianza de los valores de f_2 obtenidos de los medicamentos evaluados para tabletas de Sulindaco 200 mg	88
31	Grado de similitud de los promedios de los valores de f_2 obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes del innovador, para tabletas de Sulindaco	90



ÍNDICE DE FIGURAS

No		Pág
1	Estructura de Alopurinol.....	5
2	Estructura de Sulindaco	7
3	Medicamentos Genéricos Intercambiables por grupo terapéutico del cuadro básico y catálogo de medicamentos del Sector Salud.....	11
4	Porcentaje de las pruebas de Intercambiabilidad realizadas a los medicamentos Genéricos Intercambiables.....	14
5	Proceso de disolución de las formas farmacéuticas sólidas	18
6	Sobre posición del espectro GI.2. Alopurinol lab. Valdecasas con el Espectro de absorción del estándar Alopurinol..	47
7	Sobre posición del espectro GI.1. Sulindaco lab. Kendrick con el Espectro de absorción del estándar Sulindaco.....	47
8	Perfiles de disolución de los lotes evaluados de Tabletas de Alopurinol 300mg en solución HCl 0.1N.....	56
9	Perfiles de disolución de los lotes evaluados de tabletas de Sulindaco 200 mg en solución Reguladora Fosfatos 0.1M	57
10	Gráficas de linealidad del sistema Alopurinol	64
11	Gráficas de Linealidad del sistema Sulindaco	65
12	Gráfica de linealidad del método de tabletas de Alopurinol GI.1.3A	67
13	Gráfica de linealidad del método de tabletas de Alopurinol GI.2.3A.....	68
14	Gráfica de linealidad del método de tabletas de Alopurinol ATIS 1	68
15	Gráfica de linealidad del método de tabletas de Sulindaco GI.1.3S	70
16	Gráfica de linealidad del método de tabletas de Sulindaco GI.2.1.S.....	70
17	Gráfica de linealidad del método de tabletas de Sulindaco CLIN 1	71



18	Valores de f_2 obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de Alopurinol con cada lote de prueba.....	78
19	Promedio de los valores de f_2 obtenidos cuando se compara cada lote innovador de Alopurinol con cada lote de prueba.....	79
20	Gráfica de la distribución de los 18 valores de f_2 obtenidos de los 6 lotes evaluados de tabletas de Alopurinol 300 mg.....	81
21	Valores de f_2 obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de Alopurinol con cada lote de prueba.....	87
22	Promedio de los valores de f_2 obtenidos cuando se compara cada lote innovador de Sulindaco con cada lote de prueba.....	89
23	Gráfica de la distribución de los 12 valores de f_2 obtenidos de los 6 lotes evaluados de tabletas de Sulindaco 200 mg.....	90

CAPITULO I INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

El programa de medicamentos Genéricos Intercambiables es el resultado de acciones conjuntas del Consejo de Salubridad General, la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Medicamentos y de la Industria Farmacéutica establecida en nuestro país, con el objeto así de proveer a la población de medicamentos de calidad a un menor precio. ^(25,27,36)

El fabricar un medicamento no es una tarea fácil, hay dos factores que determinan su eficacia y seguridad; la sustancia activa (completamente pura) y la tecnología farmacéutica empleada (la presencia de impurezas puede producir efectos indeseables tóxicos y hasta mortales). ⁽⁸⁾

Mundialmente existen en el mercado medicamentos llamados "Originales o innovadores" "Genéricos Intercambiables" y los llamados "Genéricos de Marca". ⁽⁸⁾

El medicamento Original o Innovador es aquél que cuenta con la patente a nivel mundial y está respaldado en promedio por más de 10 años de investigación científica, en donde se incluye una serie de estudios: Fase preclínica I, Fase preclínica II, Investigación Clínica, Obtención de registros, Licencias y Fármaco vigilancia, para garantizar la eficacia terapéutica. ^(15,32)

Un medicamento Genérico Intercambiable, es la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa, con igual concentración o potencia, con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables con igual forma farmacéutica, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución y/o su biodisponibilidad, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia. ^(12, 21, 28, 32,39)

Los llamados "Genéricos de Marca" que no existen en la Legislación Mexicana son una idea copiada del mercado francés, con marca, pero sin pruebas de intercambiabilidad, es decir, no han sido sometidos a las pruebas de bioequivalencia. De esta forma, el eslogan usado diciendo que un similar es lo mismo, pero más barato, constituye una publicidad ambigua y errónea que puede inducir a confusión, ya que un medicamento que no ha demostrado ser bioequivalente al original, no puede ser anunciado como "lo mismo" de acuerdo al reglamento de Insumos para la Salud publicado en el Diario Oficial de la Federación. ⁽³⁴⁾

Con la modificación de lo dispuesto en el artículo 376 bis, fracción I, de la Ley General de Salud en 1997,⁽²⁾ se sentaron las bases para que en 1998, el Reglamento de Insumos para la Salud en sus artículos del 72 al 80 del capítulo VII, incluyera los requisitos de incorporación de medicamentos al catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables^(9,10,11). Finalmente en mayo de 1999, se da a conocer la Norma Oficial Mexicana (NOM -177-SSA1-1998), donde se describen los procedimientos que deben seguir los terceros autorizados para demostrar la intercambiabilidad de Medicamentos Genéricos Intercambiables. El Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud, continuamente han publicado en el Diario Oficial de la Federación los acuerdos, en los que se menciona la relación de medicamentos susceptibles de ser Genéricos Intercambiables y el tipo de prueba a realizar para demostrar su intercambiabilidad, de acuerdo a su forma farmacéutica.

En la realización de este trabajo se utilizó el procedimiento descrito en la NOM -177-SSA1-1998, en donde se establecen las pruebas de perfil de disolución, para la evaluación de la intercambiabilidad de los medicamentos Genéricos Intercambiables, mediante el factor de similitud (f_2), el cual permite relacionar la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba.

Es importante señalar que en la NOM-177-SSA1-1998, solamente se indica la comparación de un lote de producción tanto para el medicamento de prueba, como para el medicamento de referencia, dando por hecho, que todos los lotes de evaluación, para cada proveedor, son fabricados de manera reproducible; es decir, los perfiles de disolución de los diferentes lotes del medicamento de prueba con respecto a los diferentes lotes del medicamento de referencia son semejantes al aplicar el factor de similitud (f_2); sin embargo existen trabajos que indican que hay diferencias entre los lotes de evaluación, por lo que la decisión de intercambiabilidad dependería de los lotes seleccionados para realizar la prueba.^(6, 7, 41)

Con base en lo anterior se llevó a cabo el siguiente trabajo de tesis cuyo objetivo fue:

Determinar la influencia en la decisión de intercambiabilidad, al evaluar diferentes lotes de medicamentos de prueba de diferentes proveedores, con respecto a diversos lotes de un medicamento de referencia., que contienen como único principio activo Alopurinol o Sulindaco.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

2.1 Monografía de fármacos en estudio

2.1.1. Alopurinol

Nombre químico: 1,5 dihidro-4H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-ona

Nombre Genérico: Alopurinol

Fórmula Condensada: $C_5H_4N_4O$

Peso Molecular: 136.11 g/mol

Fórmula desarrollada :

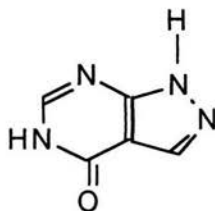


Figura No. 1 Estructura Alopurinol (22, 40)

Descripción: Polvo esponjoso de blanco a casi blanco, microcristalino, leve olor, insípido, estable a la luz y al aire, funde alrededor de 300° C con descomposición.

Solubilidad: soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos; muy ligeramente soluble en agua y en alcohol; casi insoluble en cloroformo y éter dietílico.

Propiedades Farmacológicas: Es un análogo de la hipoxantina, inhibidor de la xantina oxidasa. Durante la administración de Alopurinol no se depositan xantina e hipoxantina en los tejidos, porque es rápida la eliminación de las oxipurinas por riñones; su concentración

plasmática aumenta sólo en grado moderado y no rebasa su nivel de solubilidad. Bloquea los pasos terminales en la biosíntesis del ácido úrico, al disminuir la concentración plasmática de ácido úrico por debajo de su límite de solubilidad. El Alopurinol evita el desarrollo o progresión de la artritis gotosa crónica.

Farmacocinética y Metabolismo: El Alopurinol se absorbe con relativa rapidez después de su ingestión, y en término de 30 a 60 minutos se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas. En promedio el 20% se excreta en las heces en un lapso de 48 a 72 horas. El Alopurinol se elimina rápidamente del plasma con una vida media de dos a tres horas. Por la orina se excreta en promedio 30% del fármaco ingerido, durante su consumo a largo plazo.⁽²²⁾

Aplicaciones terapéuticas: Se expende en presentación oral y constituye una terapéutica eficaz contra la hiperuricemia primaria o secundaria de la gota. También se administra con fines profilácticos para disminuir la hiperuricemia y evitar el depósito de uratos o cálculos renales en sujetos con leucemias, linfomas u otros cánceres, y en particular después de emprender la terapéutica antineoplásica o con radiación.

Efectos Tóxicos: El Alopurinol es tolerado adecuadamente por casi todos los enfermos. Los efectos adversos más frecuentes son reacciones de hipersensibilidad que surgen incluso meses o años después de haber ingerido el fármaco. Dichos efectos desaparecen en términos de días luego de interrumpir el producto.

Generalidades Farmacopeicas: Dentro del FEUM 7°. Ed. se establece la prueba de disolución con un valor de $Q > 75\%$ a los 45 minutos, presenta su monografía de perfil de disolución donde se señala, la metodología, medio (HCl 0.1 N) tiempos de muestreo (15,20,30,45,60 min) y análisis para dicha prueba. Para las tabletas de Alopurinol en la USP XXIV⁽⁴²⁾ se encuentra

indicada la prueba de disolución con un valor de $Q > 75\%$ a los 45 minutos, la valoración es por método espectrofotométrico con un valor de coeficiente de absortividad $E^{1\%} = 563$ a la longitud de onda de 250 nm. ⁽⁴⁾

2.1.2. Sulindaco

Nombre químico:

Ácido (z) 5-fluoro-2 metil -1 [4-(metilsulfinil)-fenil] metilen] 1H indeno -3 acético.

Nombre Genérico: Sulindaco

Fórmula Condensada: $C_{20}H_{17}FO_3S$

Peso Molecular: 356.41 g/mol

Fórmula desarrollada :

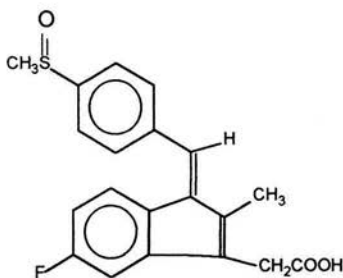


Figura No.2 Estructura de Sulindaco ^(22,40)

Descripción: Cristales amarillos. Funde alrededor de 183° C, con descomposición. $pK_a = 4.5$

Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua, poco soluble en alcohol.

Propiedades Farmacológicas: Posee actividades antiinflamatorias no esteroideas. Es relacionado con la Indometacina, indicada para el alivio agudo y de largo plazo de los signos y síntomas de artrosis, artritis reumatoide y artritis gotosa aguda. También posee propiedades analgésicas y antipiréticas. Su efecto antiinflamatorio, analgésico se debe a la inhibición de síntesis de prostaglandinas, al bloquear a la ciclooxigenasa. (22)

Farmacocinética : El metabolismo es complejo y varía enormemente de una especie a otra; sin embargo, el metabolito sulfurado inhibe la síntesis de prostaglandinas. Se absorbe aproximadamente el 90% después de la administración oral. Los niveles plasmáticos se alcanzan dentro de las 2 horas en ayunas y dentro de las 3 a 4 horas cuando se administra con las comidas. La vida media del Sulindaco es de 7-8 horas, la vida media promedio del metabolito sulfurado es de 16 horas.

Aplicaciones terapéuticas: El Sulindaco se ha utilizado para tratar artritis reumatoide y osteoartritis. Se han obtenido buenos resultados con él contra la gota aguda. Este fármaco se proporciona con alimentos para reducir las molestias gástricas, y ello puede retrasar la absorción y disminuir su concentración en plasma.

Efectos Tóxicos: Son frecuentes las reacciones adversas. Aproximadamente en el 20% de los enfermos se advierten efectos adversos en vías gastrointestinales aunque suelen ser leves. Las molestias más frecuentes incluyen dolor abdominal y náusea. En el 10% de los enfermos, ocurren efectos colaterales del SNC que comprenden somnolencia, mareos, cefalea y nerviosismo. En el 5% de los sujetos hay erupciones cutáneas o prurito.

Interacciones: Los antiácidos disminuyen su absorción, se modifica su concentración por competir por las proteínas plasmáticas con anticoagulantes e hipoglucemiantes orales y anticolvulsivantes.

Generalidades Farmacopeicas: Las tabletas de Sulindaco de 200 mg. se encuentran en el cuadro Básico de Medicamentos dentro del grupo terapéutico de Reumatología, corresponde a la prueba de Intercambiabilidad "B". Dentro de la monografía de la USP XXIV se encuentra indicada la prueba de disolución con un valor de $Q > 75 \pm 5\%$ a los 45 minutos y la valoración esta indicada por método cromatográfico.

2. 2. Medicamentos Genéricos Intercambiables

La distribución del mercado mundial de medicamentos Genéricos Intercambiables es muy desigual, Estados Unidos, Japón y Alemania representan más del 80%. ⁽²⁶⁾

Con la aparición de los Medicamentos Genéricos, surge la discusión en relación con las inversiones destinadas a las actividades de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Sin embargo, en Estados Unidos el mercado de Genéricos aumentó el 18% en el año de 1984 hasta el 75% en el año 2002. Además, en este país, el centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER por sus siglas en inglés), es el organismo encargado de garantizar que los medicamentos Genéricos sean seguros, eficaces y bioequivalentes con el producto de referencia y de asegurar que estén al alcance de la población de los Estados Unidos. ⁽¹⁸⁾

En España y Francia, la política de potenciación de los Genéricos es más reciente. Se prevé que el mercado de Genéricos aumente porque cada vez caducan más patentes en poco tiempo y se pueda llegar a un 40% en estos países. ^(26,28)

Desde la publicación de la Norma Oficial Mexicana NOM -177-SSA1-1998, donde se establecen las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, y hasta Febrero del 2004, se han incorporado al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, 2292 medicamentos divididos por grupos terapéuticos del cuadro básico y catálogo de Medicamentos del Sector Salud⁽²⁵⁾. La figura No.3 muestra los porcentajes de medicamentos correspondientes a cada grupo terapéutico.

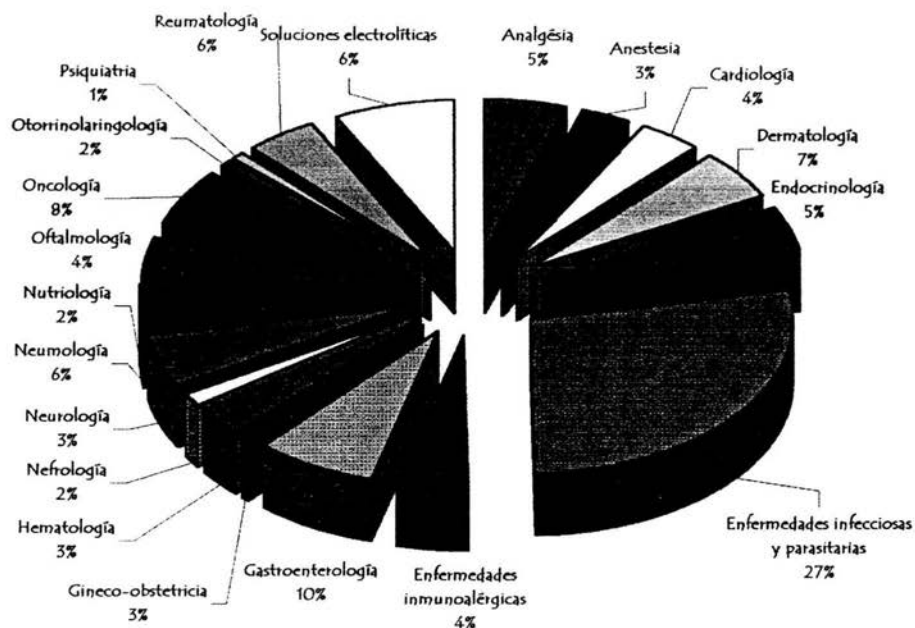


Figura No.3 Medicamentos Genéricos Intercambiables por grupo terapéutico del cuadro básico y catálogo de medicamentos del sector Salud. *

* Elaborada con los datos proporcionados en la página electrónica: <http://www.salud.gob.mx> (página consultada Febrero 2004).

Tan sólo entre 1996 y 1998 se incrementó en promedio el 200 por ciento, del precio de los medicamentos, por lo que las autoridades buscaron como alternativa, la producción de medicamentos Genéricos Intercambiables. Las grandes expectativas para el desarrollo de los medicamentos Genéricos Intercambiables son: mejor control del paciente y disminución de la auto prescripción, lograr el acceso a la terapia de alta calidad a un precio inferior (en promedio 35-40% más barato que el original), fomentar la asistencia y consejo médico, también llega un cambio cultural entre médicos y público, donde este tipo de productos irá siendo conocido y aceptado en la medida de su uso y confirmación del éxito terapéutico.^(12,14,26,38)

Como resultado del uso de medicamentos Genéricos Intercambiables, los pacientes se beneficiarán con el acceso mucho mayor y más previsible a alternativas bioequivalentes seguras, eficaces y de bajo costo. ⁽²⁷⁾

2. 3. Aspectos regulatorios en México para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.

En México con la modificación de la Ley General de Salud el 7 de Mayo de 1997, se sentaron las bases para que el 4 de Febrero 1998 el Reglamento de Insumos para la salud incluyera los requisitos de incorporación al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, con el mismo principio activo, forma farmacéutica, concentración, potencia y vía de administración. Estos medicamentos deben comprobar que sus perfiles de disolución o bioequivalencia son los más cercanos al del fármaco innovador. Finalmente el 7 de Mayo de 1999 se dio a conocer la Norma Oficial Mexicana NOM 177-SSA1-1998 que establece las pruebas y procedimientos a cumplir, para demostrar que un medicamento es Intercambiable y así ganar el distintivo de G.I. ⁽²⁷⁾

Los criterios que se han seguido para designar el tipo de prueba a cada medicamento, están indicados en el "Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables en el, se determinan las pruebas que deberán aplicárseles, publicado el 19 de marzo de 1998 en el Diario Oficial de la Federación. Los criterios como permeabilidad, solubilidad, así como el tipo de pruebas se mencionan a continuación:⁽²⁾

Prueba A : los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, son:

- ❖ Las soluciones acuosas para uso parenteral, en las que se mantengan las condiciones del medicamento innovador;
- ❖ Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos;
- ❖ Los gases;
- ❖ Los medicamentos para inhalación en solución acuosa;
- ❖ Los medicamentos tópicos de uso no- sistémico, cuya absorción no implique riesgo, y
- ❖ Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente al innovador. ⁽²⁾

Prueba B : los medicamentos sólidos orales, deberán someterse a pruebas de perfil de disolución . ⁽²⁾

Prueba C : los medicamentos que deberán someterse a pruebas de bioequivalencia son:

- ❖ Los medicamentos empleados para enfermedades graves;
- ❖ Los medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho;
- ❖ Los medicamentos de los cuales se tenga conocimiento, por reportes previos, que tienen problemas de biodisponibilidad, como es el caso cuando presentan una pobre absorción, un efecto de primer paso acentuado, metabolismo hepático mayor del 70%, eliminación presistémica, ventana de absorción y cinética no lineal;
- ❖ Los medicamentos que tengan una forma farmacéutica de liberación modificada.

- ❖ Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes respecto del principio activo;
- ❖ Los medicamentos que presenten propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares;
- ❖ Los medicamentos que sean de administración tópica para efecto sistémico, como supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas y otros similares;
- ❖ Las combinaciones fijas de principios activos para acción sistémica.
- ❖ Los antibióticos en presentación sólida con vía de administración oral, que previamente a la prueba de bioequivalencia deberán realizar, como parte de las pruebas de control de calidad, un estudio de concentración mínima inhibitoria.⁽²⁾

La figura No.4 muestra el porcentaje de cada prueba realizada a los medicamentos genéricos intercambiables existentes en el mercado hasta Octubre 2003 ⁽²⁵⁾

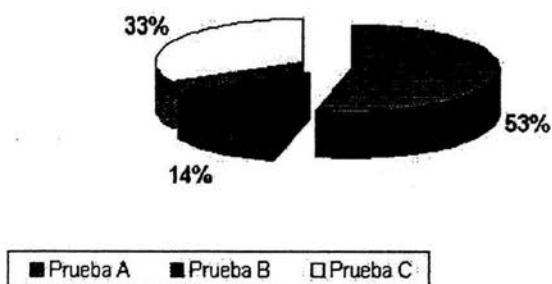


Figura No.4 Porcentaje de las pruebas de Intercambiabilidad realizadas a los Medicamentos Genéricos Intercambiables. ⁽²⁵⁾

La intercambiabilidad de los productos seleccionados para este estudio se evalúa con una prueba de perfil de disolución, empleando para su comparación la prueba del factor de similitud (f_2). Los requisitos para este tipo de pruebas indican:

2.3.1. Los medicamentos de referencia y de prueba deben cumplir con las pruebas de valoración y de uniformidad de contenido descritos en los métodos generales de análisis de la FEUM. El porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.

2.3.2. Validación del método analítico:

El método analítico para realizar el perfil de disolución debe estar debidamente validado. De acuerdo a la NOM 177-SSA1-1998, los parámetros que se deben evaluar son:

2.3.2.1. Parámetros de validación del sistema.

2.3.2.1.1 **Selectividad** : se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

2.3.2.1.2. **Linealidad**: Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

2.3.2.1.3. **Precisión**. De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

2.3.3. Parámetros de Validación del método

Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia. Si se tienen disponibles los placebos de los medicamentos, realizar la validación mediante el porcentaje de recuperación, cuando no sea posible obtener los placebos del medicamento de prueba o del de referencia, realizar la validación mediante el método de estándar adicionado, esto es, agregar a cada medicamento cantidades conocidas del fármaco y determinar:

2.3.3.1. **Linealidad:** el método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.

2.3.3.1.1. **Exactitud:** El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3%. En caso de los métodos espectrofotométricos el por ciento de recobro debe ser de 97 – 103%.

2.3.3.1.2. Precisión

2.3.3.1.2.1. **Repetibilidad:** El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

2.3.3.1.2.2. **Reproducibilidad:** Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, los analistas o los equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor al 3%.

2.3.4. **Estabilidad de la muestra:** determinar la condiciones de temperatura y tiempo, en las que el compuesto permanezca estable.

2.4. Evaluación de perfiles de disolución. Se deben realizar los perfiles de disolución con doce unidades tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.

El porcentaje de disolución debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco, se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo. Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio contra el tiempo.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual al 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \text{ Log } \left\{ 1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right\}^{-0.5} \cdot 100$$

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo

R_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

P_t = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares. (28, 29,31)

2.5. Disolución

La disolución es la prueba físico-química más usada para estimar la liberación y solubilidad del principio activo a partir de la forma dosificada, evaluar la variabilidad interlote en cuanto a características de liberación y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos.⁽²⁰⁾

En Biofarmacia, generalmente se utilizan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es el término de velocidad intrínseca de disolución que se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El segundo término, es el de velocidad aparente o global de disolución, el cual se aplica al proceso de disolución de fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar una superficie constante del sólido. ⁽³⁵⁾

Wagner y Carstensen propusieron el siguiente esquema para describir el proceso de disolución de las formas farmacéuticas sólidas. ^(35,43)

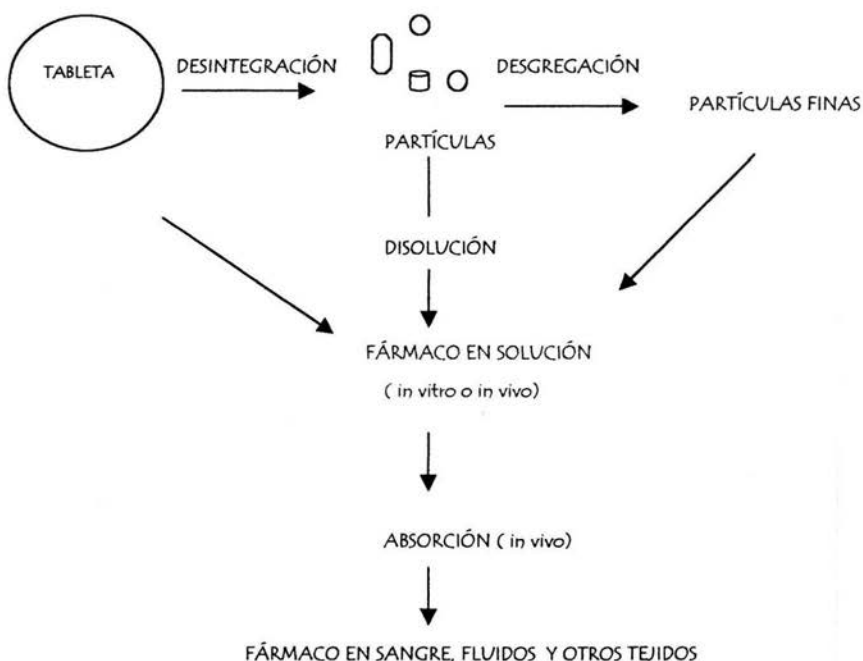


Figura No.5 Proceso de disolución de las formas farmacéuticas orales sólidas. ⁽³⁵⁾

En la figura anterior se puede observar que la velocidad de disolución del fármaco podría convertirse en el paso limitante de la absorción. Cuando la forma farmacéutica entra al tracto gastrointestinal en forma sólida, existen dos procesos que pueden repercutir en el paso limitante de la velocidad: la disolución o la absorción misma. Así, los fármacos que son muy solubles en agua tienden a disolverse mas rápido, haciendo a la difusión pasiva o el transporte activo del fármaco el paso limitante de velocidad para la absorción a través de la membrana.

Los fármacos que son poco solubles en agua se pueden ver limitados por la velocidad de disolución del fármaco y por la desintegración de la forma farmacéutica.

2.5.1. Importancia de las Pruebas de disolución.

En la industria farmacéutica la prueba de disolución es una herramienta muy importante en el desarrollo y control de calidad de los medicamentos⁽⁴⁴⁾. Una disolución adecuadamente diseñada o una prueba de liberación de medicamentos es utilizada para guiar en el desarrollo del proceso / formulación , vigilar el desempeño del proceso de manufactura, tanto durante el desarrollo como en la aprobación del producto, para obtener la aprobación reglamentaria de formas sólidas orales, evaluar la variabilidad interlote y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos. ^(30,37)

Un aspecto importante en el desarrollo de un producto, es encontrar una característica potencial que refleje su desempeño *in vivo*. Aunque las formas farmacéuticas de liberación inmediata se someten a pruebas como uniformidad de contenido, peso, dureza, friabilidad y desintegración, que fundamenten el control químico, la prueba que se ha asociado con la evaluación del desempeño *in vivo*, es la prueba de disolución.

2.5.2. Factores que influyen en la velocidad de disolución de fármacos.

Los factores que pueden afectar la velocidad de disolución de las formas farmacéuticas son de gran importancia en el diseño de una prueba de disolución.

Estos se pueden clasificar como:

- a) Factores fisicoquímicos del fármaco: solubilidad, tamaño de partícula, estado cristalino como el polimorfismo y el estado de hidratación, pka, solvatación y viscosidad. Estos factores determinan en condiciones dadas, las características de disolución propias o intrínsecas del compuesto. ^(1, 5,31)
- b) Factores relacionados con la forma farmacéutica: Formulación, diluentes y desintegrantes (tienden a aumentar la hidrofiliidad de los componentes activos y aumentar sus características de disolución), método de granulación (aumenta la velocidad de disolución de fármacos pobremente solubles), fuerza de compresión.
- c) Factores relacionados con el equipo de disolución: velocidad de agitación, medio de disolución, automatización, calibración. Los factores que afectan al medio de disolución son el pH, volumen del medio, temperatura, tensión superficial, desgasificación (el aire disuelto en el medio puede formar burbujas, que pueden recubrir la tableta, este recubrimiento puede afectar la desintegración o disolución de la tableta, alterando la liberación del medicamento) y fuerza iónica. ^(1, 23)

2.5.3. Características de los equipos de disolución.

La Farmacopea de cada país, entre ellas la Farmacopea Estadounidense (USP XXIV¹³⁴²) y la Mexicana FEUM 7ª ed, contienen una descripción detallada acerca de las características del equipo, metodología a seguir y límites de aceptación para los productos farmacéuticos que deben ser sometidos a esta prueba.

La tabla No 1 muestra los principales equipos de disolución farmacopéicos, tanto para USP como para FEUM.

Tabla No.1 Principales equipos de Disolución Farmacopéicos

EQUIPO	INDICADO PARA:	FARMACOPEA
I Canastas	Sólidos, granulados	USP XXIV, FEUM 7ª ed
II Paletas	Sólidos	USP XXIV, FEUM 7ª ed
III Cilindro recíproco	Sólidos	USP XXIV
IV Celda de flujo continuo	Sólidos	USP XXIV
V Paletas sobre disco	Parches Transdérmicos	USP XXIV
VI Cilindro	Parches Transdérmicos	USP XXIV
VII Soporte Recíproco	Parches Transdérmicos	USP XXIV

La FDA menciona que los aparatos I y II son equipos simples, robustos, estandarizados y usados mundialmente. Por estas razones, estos métodos se utilizan en las pruebas de disolución; a menos que demuestren ser insatisfactorios, y se considera los aparatos III y IV. (1320)

Todos los equipos tienen en común, un baño María para proporcionar una temperatura fija durante la prueba. Las farmacopeas antes mencionadas establecen pruebas por sextuplicado, por lo cual los equipos constan de seis plazas para colocar en cada una de ellas una forma de

dosificación. Siempre que es posible, los módulos de control de velocidad del calentamiento del baño María y desde luego las bombas de Flujo continuo, son independientes del cuerpo principal del disolutor para evitar problemas de vibración. ⁽⁵⁾

2.5.4. Sistema de clasificación Biofarmacéutica

El sistema de clasificación Biofarmacéutica nos ayuda a correlacionar la disolución del producto *in vitro* y su biodisponibilidad *in vivo*. Esta propuesta se basa en el reconocimiento de que la disolución del fármaco y su permeabilidad gastrointestinal son parámetros fundamentales en el control de la velocidad y absorción del mismo. ^(16,20,22,27)

En base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de clasificación Biofarmacéutica (BCS).

Tabla No.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica⁽²⁴⁾

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD	CORRELACIÓN
I	Alta	Alta	Correlación <i>In vitro-in vivo</i> si la velocidad de disolución es más lenta que la velocidad de vaciamiento gástrico, de otra forma sería limitada o no hay correlación. Se sustituye esta prueba en humanos por la disolución <i>in vitro</i> .
II	Baja	Alta	Se espera la correlación <i>in vitro-in vivo</i> si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i> , a menos que la dosis sea muy alta.
III	Alta	Baja	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y no existe una correlación <i>in vitro-in vivo</i> o es limitada con la velocidad de disolución. La permeabilidad es limitada por lo que no se sustituye la prueba en humanos.
IV	Baja	Baja	No se espera una correlación <i>in vitro-in vivo</i> o es difícil hacer consideraciones. Hay problemas de absorción por lo que es necesario aplicar la prueba en humanos.

Clase I : El fármaco es bien absorbido y el paso limitante para su absorción es la disolución o el vaciamiento gástrico si la disolución es muy rápida. El perfil de disolución tiene que ser perfectamente definido y reproducible para asegurar la biodisponibilidad.

Clase II : El perfil de disolución tiene que ser más claramente definido y reproducible. La absorción es comúnmente más lenta que en el caso de la clase I por lo que es a veces necesario realizar un estudio de bioequivalencia.

Clase III : la permeabilidad es el paso limitante en la absorción, por lo que es necesario, al igual que en la Clase II, realizar un perfil de disolución y un estudio de bioequivalencia.

Clase IV : presentan problemas relativamente significativos para una liberación oral efectiva. (3,16,22)

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo* – *in vitro* exitosa.

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reactivos y Equipos

A continuación se enlistan los reactivos y equipos utilizados en la realización de este trabajo:

3.1.1 Reactivos:

- ☐ Ácido Clorhídrico R.A, J.T Baker
- ☐ Fosfato de potasio monobásico cristal , J.T Baker
- ☐ Hidróxido de sodio perlas, J.T Baker
- ☐ Metanol RA, J.T Baker
- ☐ Ácido Fosfórico concentrado, J.T Baker
- ☐ Alopurinol, S Ref secundaria Lote AP/0208062 Donado por HELM DE MÉXICO
- ☐ Sulindaco, S Ref secundaria Lote 030104 Donado por Lab. ALPHARMA

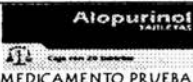
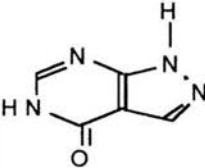
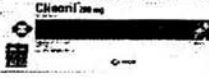
3.1.2. Equipos:

- ☐ Balanza Analítica Sartorius
- ☐ Disolutor automatizado Hanson
- ☐ Espectrofotómetro DU-50 Beckman
- ☐ Espectrofotómetro Shimadzu UV-Visible
- ☐ Parrilla con agitación magnética Thermolyne
- ☐ Potenciómetro Orion Research
- ☐ Pipeta eppendorf (repeater plus)
- ☐ Micropipetas Transferpette
- ☐ Equipo de Ultrasonido Branson 5210

3.2 Productos Farmacéuticos en estudio.

En la Tabla No.3 se muestran los medicamentos evaluados en este estudio, que contenían como único principio activo, Alopurinol o Sulindaco.

Tabla No.3 Productos farmacéuticos evaluados.

PRINCIPIO ACTIVO	PROVEEDOR	LOTE	CLAVE*	FUENTE	
ALOPURINOL	 MEDICAMENTO PRUEBA LAB. BRULVART	212412	GI.1.1A	Se adquirió directamente en Farmacias del D.F.	
		211171	GI.1.2A		
		211222	GI.1.3A		
	 Tabletas de 300 mg	 MEDICAMENTO PRUEBA LAB. VALDECASAS	3197	GI.2.1A	Se adquirió directamente en Farmacias del D.F.
		3323	GI.2.2A		
		3326	GI.2.3A		
		 MEDICAMENTO INNOVADOR LAB. BYK GULDEN	FC10959	AT1S1	Se adquirió directamente en Farmacias del D.F.
		EL10432	AT1S2		
			FE11535	AT1S3	
	SULINDACO	 MEDICAMENTO PRUEBA LAB. KENDRICK	3AS061	GI.1.15	Donado por el Lab. Kendrick
		11105	GI.1.25		
		21219	GI.1.35		
 MEDICAMENTO PRUEBA LAB. APOTEX		2G0730	GI.2.15	Se adquirió directamente en Farmacias del D.F.	
			3D0786		GI.2.25
			2G0722		GI.2.35
		 MEDICAMENTO INNOVADOR LAB. MSD	E759A	CLIN1	Donado por el Lab. MSD
GA99A			CLIN2	Se adquirió directamente en Farmacias del D.F.	

* Clave: Tiene como único objetivo la identificación rápida de los lotes.

3.3. Control de calidad

Para verificar la calidad farmacopéica de los productos se realizaron las siguientes pruebas de control de calidad de acuerdo a la FEUM 7ª ed. y a la British Pharmacopea.⁽⁴⁾

3.3.1 Peso promedio

Para esta prueba se pesaron con precisión 20 tabletas de manera individual y se calculó el peso promedio.

3.3.2 Valoración

3.3.2.1 Alopurinol

Para la valoración de las tabletas de Alopurinol se empleó la técnica espectrofotométrica señalada en la British Pharmacopea, en la cual se empleo el dato de coeficiente de absortividad $E_{1\%}^{1cm} = 563$, a una longitud de onda de 250 nm, para así poder determinar la cantidad de principio activo presente en los productos evaluados.

□ Procedimiento :

Se pesaron y pulverizaron 20 tabletas, se homogenizó la mezcla, se pesó el equivalente a 0.1g de Alopurinol, se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL al que se le adicionaron 20 mL de Hidróxido de Sodio 0.05 N, se llevó al volumen con HCl 0.1 N. Se filtró. Del filtrado se tomaron 10 mL y se llevaron al volumen con HCl 0.1 N. Por último, de esta última solución se tomó una alícuota de 10 mL y se depositaron en un matraz volumétrico de 100 mL y se llevó al volumen con HCl 0.1 N.

Se determinó la absorbancia de la última solución a una longitud de onda de 250 nm. El contenido de Alopurinol en cada producto evaluado debe tener no menos de 92.5% y no más del 107.5% de la cantidad indicada en el marbete. (4)

3.3.2.2. Sulindaco

No se realizó la valoración de las tabletas de Sulindaco, ya que estos medicamentos fueron donados por los diferentes laboratorios, otorgando el certificado de análisis.

3.3.3. Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis se puede realizar por el método de Variación de masa o el de Uniformidad de contenido. Para poder aplicar el método de variación de masa es necesario que el producto por analizar contenga 50 mg o más de un principio activo y si el principio activo constituye el cincuenta por ciento de la masa total del preparado farmacéutico.

Los requisitos de uniformidad de contenido deben aplicarse cuando el producto por analizar contiene 50 mg o menos de un principio activo y si el principio activo constituye menos del 50% de la masa total del preparado farmacéutico. De acuerdo a lo anterior a las tabletas de Alopurinol se les realizó la prueba de variación de masa.

3.3.3.1. Alopurinol

Se pesaron con precisión y de manera individual 20 tabletas de Alopurinol 300 mg calculando el peso promedio. Con el resultado de la valoración del principio activo obtenido, se determina el contenido del principio activo para cada una de las 20 tabletas, suponiendo que el

principio activo está distribuido homogéneamente. La cantidad de principio activo de cada una de las veinte tabletas debe estar dentro del intervalo de 92.5% - 107.5% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la desviación estándar relativa o el por ciento del coeficiente de variación debe ser menor o igual al 6%.

3.3 Validación del método analítico

3.4.1. Parámetros de validación del sistema

3.4.1.1. Selectividad Alopurinol

Dado que los productos evaluados solo contenían como único principio activo Alopurinol y estos se disolvían en HCl , se preparó una solución estándar, así como, una solución para cada preparado farmacéutico. A cada solución se le determinó su espectro de absorción. La concentración de la solución utilizada en el barrido fue de 3.79 µg/mL.

3.4.1.1.2. Selectividad Sulindaco

Dado que los productos evaluados solo contenían como único principio activo Sulindaco y estos se disolvían en solución amortiguadora de Fosfatos 0.1M pH=7.2, se preparó una solución estándar, así como, una solución para cada preparado farmacéutico. A cada solución se le determinó su espectro de absorción. La concentración de la solución utilizada en el barrido fue de 67.33 µg/mL.

3.4.1.2. Linealidad

3.4.1.2.1. Alopurinol

Se prepararon dos soluciones stock conteniendo 395 µg/mL de Alopurinol, de la siguiente manera: se pesaron 0.0380g de estándar de Alopurinol, y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, el cual se llevó al volumen con HCl 0.1 N.

Las curvas se prepararon como se indica en la tabla 4. Todas las soluciones se llevaron al volumen con HCl 0.1 N.

Tabla No .4 Preparación de las curvas de linealidad del sistema para Alopurinol

MUESTRA	alícuota soluc. stock (mL)	1er Dilución	2da Dilución	Concentración Final µg/mL	% de la Curva**
		1 er VOLUMEN(mL de HCl 0.1N)	(mL de HCl 0.1 N)*		
1	2	25	1/25	1.264	9.40
2	6	25	1/25	3.792	28.5
3	12	25	1/25	7.585	57.0
4	16	25	1/25	10.113	76.0
5	22	25	1/25	13.905	104.5
6	-----	Directo soluc stock	1/25	15.802	118.5

* Se tomó una alícuota de 1 mL se transfiere a un matraz de 25 mL y se lleva al volumen con solución de HCl 0.1N

** Porcentaje de acuerdo a la concentración teórica al 100% del marbete.

Se determinó la absorbancia de cada una de las muestras a una longitud de onda de 250 nm, utilizando una celda de 1.0 cm de espesor y utilizando el HCl 0.1 N como blanco. Se graficó absorbancia vs concentración ($\mu\text{g/mL}$) y se calculó el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión, utilizando la siguiente fórmula:

$$\% = \frac{S_y / x}{y} \times 100$$

$$S_y / x = \frac{\sum y^2 - \text{pendiente} \times \sum yx - \text{ordenada} \times \sum y}{N - 2}$$

3.4.1.2.2. Sulindaco

Se prepararon dos soluciones stock conteniendo 1122.24 $\mu\text{g/mL}$ de Sulindaco preparadas de la siguiente manera: se pesaron 0.0280g de estándar de Sulindaco se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 mL, se disolvieron con 4 mL de metanol y se llevaron al volumen con solución amortiguadora de Fosfatos 0.1M pH=7.2. Los puntos de las curvas de linealidad se prepararon como se indica en la Tabla No. 5. Todas las muestras se llevaron al volumen con solución amortiguadora de Fosfatos 0.1M pH= 7.2.

Tabla No .5 Preparación de las curvas de linealidad del sistema para Sulindaco

MUESTRA	1era. Dilución		2da Dilución		% de la curva*
	alícuota soluc. stock (mL)	1 ^{er} VOLUMEN (mL de solución Fosfatos pH=7.2)	mL de solución Fosfatos 0.1M pH=7.2	Concentración Final µg/mL	
1	0.5	25	2/25	1.82	10.2
2	1.5	25	2/25	5.5	30.7
3	3	25	2/25	10.9	61.3
4	4	25	2/25	14.5	81.7
5	5	25	2/25	18.2	102.1
6	6	25	2/25	21.8	122.5

* Porcentaje de acuerdo a la concentración teórica al 100%, del marbete.

Se determinó la absorbancia de cada una de las muestras, a una longitud de onda de 326 nm, utilizando una celda de 1.0 cm de espesor y utilizando solución de Fosfatos 0.1M pH= 7.2 como blanco. Se grafico absorbancia vs concentración (µg/mL) y se calculó el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión.

3.4.1.3. Precisión

Para cada principio activo, se utilizaron los datos de las dos curvas de linealidad del sistema, para determinar el coeficiente de variación del factor respuesta.

3.4.2. Parámetros de validación del método

3.4.2.1. Linealidad

3.4.2.1.1. Alopurinol

Se evaluó la linealidad del método por triplicado mediante el método de estándar adicionado. Se eligió un lote de cada proveedor. Los lotes utilizados fueron GI.1.3 A , GI.2.3 A, ATIS 1. Se preparó una solución stock de estándar de Alopurinol como se indicó en el apartado de Linealidad del sistema (3.4.1.2.1)

Para cada lote se preparó una nueva solución stock, que llamaremos " A", a partir del producto a evaluar preparado de la siguiente manera, se peso una cantidad equivalente a 0.0398g de Alopurinol de la mezcla compuesta de veinte tabletas, se disolvió y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, se llevo al volumen con HCl 0.1N teniendo esta solución una concentración aproximada de $395\mu\text{g/mL}$. Con estas dos soluciones stock se prepararon las 3 curvas de linealidad del método, como se muestran en la tabla No.6. Cada solución de las curvas de linealidad del método, fueron llevadas al volumen con HCl 0.1N

Tabla No 6

Preparación de las curvas de linealidad del método para cada lote de prueba y de referencia Alopurinol

MUESTRA	alícuota soluc. stock (mL)	1 er VOLUMEN (mL de HCl 0.1N) (SOLUC "A")	Alícuota de "A" (mL)	Estándar adicionado (mL)	Volumen con HCl 0.1N (mL)	Concentración Final (µg/mL)
1	2	25	1	2	25	1.264
2	6	25	1	2	25	3.792
3	12	25	1	2	25	7.585
4	16	25	1	2	25	10.113
5	22	25	1	2	25	13.905
6		solución stock	1	2	25	15.802

Se determinó la absorbancia de cada muestra a una longitud de onda de 250 nm, en una celda de 1 cm de espesor, usando como blanco HCl 0.1N. Se graficó absorbancia vs concentración (µg/mL) y se calculó el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión.

3.4.2.1.2. Sulindaco

Se evaluó la linealidad del método por triplicado mediante el método de estándar adicionado, se eligió un lote de cada proveedor los lotes utilizados fueron GI.1.35 , GI.2.15, CLIN1. Se preparó una solución stock de estándar de Sulindaco como se indicó en el apartado de Linealidad del sistema (3.4.1.2.1)

Para cada lote se preparó una nueva solución stock, que llamaremos " A", a partir del producto a evaluar preparado de la siguiente manera: se peso una cantidad equivalente a

0.0280g de Sulindaco de la mezcla compuesta de veinte tabletas, se disolvió con 4 mL de metanol y se paso a un matraz volumétrico de 25 mL, se llevo al volumen con Solución amortiguadora de Fosfatos 0.1M pH=7.2, esta solución se filtra, tomando del filtrado 2 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, se llevo al volumen con Solución amortiguadora de Fosfatos 0.1M pH= 7.2 (solución "A"). teniendo esta solución una concentración aproximada de 1122.24 µg/mL.

Con estas dos soluciones stock se prepararon las 3 curvas de linealidad del método, como se muestran en la tabla No 7. Cada solución de las curvas de linealidad del método, fueron llevadas al volumen con Solución amortiguadora de Fosfatos 0.1M pH= 7.2

Tabla No .7

Preparación de las curvas de linealidad del método para cada lote de prueba y de referencia Sulindaco

MUESTRA	alícuota soluc. stock (mL)	1 er VOLUMEN (mL de Buffer Fosfatos pH= 7.2) (SOLUC "A")	Alícuota de "A" (mL)	Estándar adicionado (mL)	Aforo con Buffer Fosfatos PH = 7.2 (mL)	Concentración ** Final (µg/mL)
1	0.5	25	2	1.5	25	22.44
2	1.5	25	2	1.5	25	67.33
3	3	25	2	1.5	25	134.66
4	4	25	2	1.5	25	179.55
5	5	25	2	1.5	25	224.44
6	6	25	2	1.5	25	269.33

** Esta concentración es sin considerar los mL de estándar adicionado agregados.

Se determinó la absorbancia de cada muestra a una longitud de onda de 326 nm, en una celda de 1 cm de espesor, usando como blanco de ajuste la solución amortiguadora de Fosfatos 0.1 M pH=7.2. Se graficó la absorbancia vs concentración ($\mu\text{g/mL}$) y se calculó el coeficiente de regresión así como el error relativo debido a la regresión.

3.4.2.2. Exactitud

Para ambos principios activos, se determinó el por ciento de recobro para cada solución, de cada una de las curvas de linealidad del método. El por ciento de recobro se determinó mediante la siguiente formula.

$$\% \text{ Recobro} = (\text{Abs corregida} / \text{Abs sistema}) \cdot 100$$

3.4.2.3. Precision

Para ambos principios activos, se determinó por medio de los siguientes parámetros:

3.4.2.3.1. Repetibilidad

Se determinó el coeficiente de variación de los valores del por ciento de recobro obtenido de la prueba de exactitud.

3.4.2.3.2. Reproducibilidad

Se determinó el coeficiente de variación global de los valores del por ciento de recobro obtenido en la prueba de exactitud en dos días consecutivos.

3.4.2.5. Estabilidad

3.4.2.5.1. Alopurinol

Esta fue evaluada a los 6 niveles de concentración de la curva de calibración del sistema. Las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente, en presencia de luz y fueron leídas a una longitud de onda de 250nm, utilizando como blanco de ajuste el HCl 0.1N. Se realizaron las lecturas de absorbancia durante 0, 0.5, 1, 1.5, 4, 7, 8.5 horas. El coeficiente de variación no debe ser mayor al 2%.

3.4.2.5.2. Sulindaco

Esta fue evaluada a los 6 niveles de concentración de la curva de calibración del sistema. Las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente, en presencia de luz y fueron leídas a una longitud de onda de 326nm, utilizando como blanco de ajuste la solución amortiguadora de Fosfatos 0.1 M pH=7.2. Se realizaron las lecturas de absorbancia durante 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 horas. El coeficiente de variación no debe ser mayor al 2%.

3.5. Evaluación del filtro

Se evaluó la interferencia de los filtros utilizados (Tipo Hanson, teflón, 45 micras) en el estudio. Para ello se utilizaron tres niveles de concentración para cada principio activo tomándose tres alícuotas sucesivamente con el mismo filtro y determinando su absorbancia a la longitud de onda de trabajo para cada principio activo, utilizando HCl 0.1N para el Alopurinol y solución amortiguadora de Fosfatos 0.1M pH=7.2 para el Sulindaco, como blanco. Se comparó el valor de las absorbancias con el de la misma solución pero sin filtrar. Para todos los casos el coeficiente de variación no debe ser mayor al 2.0%.

3.6. Estudio de perfil de disolución

En la tabla No.8. se muestra la metodología experimental para realizar los perfiles de disolución para los medicamentos en estudio, según la FEUM 7ª ed. y según la USP XXIV ^(19,42)

Tabla No. 8

Metodología de disolución para los medicamentos que contienen como único principio activo Alopurinol o Sulindaco

CONDICIONES	ALOPURINOL *	SULINDACO **
Medio	HCl 0.1 N	Solución Amortiguadora de Fosfatos 0.1M
pH	1.2	7.2.
Vol. Medio (mL)	900	900
Temperatura	37° C $\pm$ 0.5	37° C $\pm$ 0.5
Aparato	2 (paletas)	2 (paletas)
Velocidad (rpm)	75	50
Tiempo muestreo (min.)	15,20,30,45,60	5,10,15,20,30,45,60
Longitud de onda (nm)	250	326
Q + 5%	75% a los 45 min.	80% a los 45 min.

* Para las tabletas de Alopurinol ya existe la monografía de su disolución.

** Para el caso de las tabletas de Sulindaco se propusieron los tiempos de muestreo en base al Marbete

3.6.1. Preparación de medios de disolución

Alopurinol

Medio de Disolución. HCl 0.1N desgasificado. Se toman 83.6 mL de HCl y se llevan a 1000 mL con agua destilada. Si es necesario ajustar el pH a 1.2 con NaOH.

Sulindaco

Medio de Disolución. Solución Reguladora de Fosfatos 0.1M pH= 7.2 desgasificado. Se pesaron 13.609g de KH_2PO_4 y se llevaron al volumen de 1000 mL con agua destilada, se tomaron 50 mL de esta solución y se le agregaron 34.7 mL de NaOH 0.1M en un matraz volumétrico de 200 mL. Si es necesario se ajusta el pH a 7.2 con ácido Fosfórico.

3.6.2. Consideraciones Experimentales del perfil de disolución

3.6.2.1. Alopurinol

El perfil de disolución para cada uno de los lotes se realizó en las mismas condiciones experimentales. A los tiempos establecidos se tomaron las muestras en forma manual, cabe mencionar que no hubo reposición del medio de disolución, para finalmente leer la muestra a una longitud de onda de 250 nm, utilizando como blanco el HCl 0.1N. Por cada día de análisis se preparó una curva de calibración.

En lo que respecta a los cálculos para determinar el porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo, se siguió la metodología señalada en la FEUM 7ª ed. sin reposición del medio de disolución. Todos los cálculos fueron realizados en hoja electrónica (EXCEL).

3.6.2.2. Sulindaco

El perfil de disolución para cada uno de los lotes se realizó en las mismas condiciones experimentales. A los tiempos establecidos se tomaron las muestras en forma manual, cabe mencionar que no hubo reposición del medio de disolución, para finalmente leer la muestra a una longitud de onda de 326 nm, utilizando como blanco solución amortiguadora de Fosfatos 0.1M pH=7.2. Por cada día de análisis se preparó una curva de calibración.

En lo que respecta a los cálculos para determinar el porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo, se siguió la metodología señalada en la FEUM 7ª ed. sin reposición del medio de disolución. Todos los cálculos fueron realizados en hoja electrónica (EXCEL).

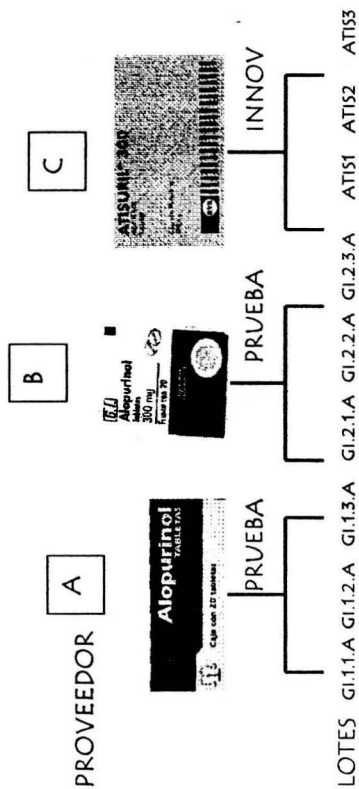
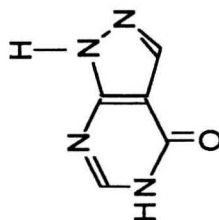
3.7. Diseño experimental

Se comparó el perfil de disolución de cada lote del medicamento innovador, con el de cada lote del medicamento de prueba, para determinar así el factor de similitud (f_2). Con el objeto de demostrar la intercambiabilidad, de los medicamentos utilizados en este estudio, siguiendo los lineamientos indicados en la NOM-177-SSA1-1998 utilizando los productos de referencia, Atisuril de 300 mg para las tabletas de Alopurinol, y Clinoril de 200 mg. para el caso de tabletas de Sulindaco.⁽¹⁷⁾

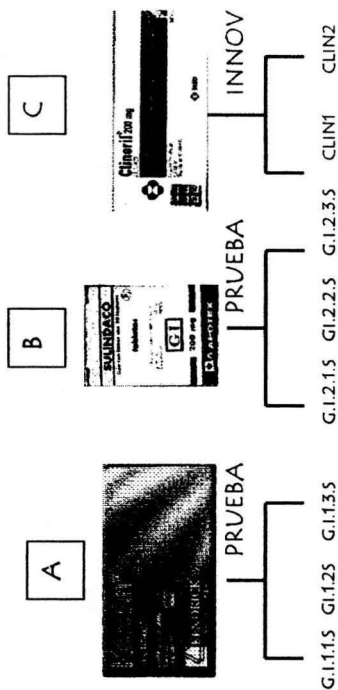
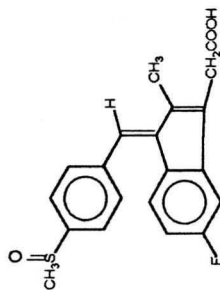
Las respuestas que se emplearon para el análisis estadístico son el porcentaje de disolución obtenido en cada tiempo de muestreo, para poder conocer el comportamiento de los lotes de un mismo proveedor durante todo el perfil de disolución y los valores del factor de similitud f_2 , según la fórmula descrita en la sección 2.4, obtenido de cada comparación de los medicamentos de prueba con el innovador para poder conocer así el comportamiento de cada uno de los lotes.

DISEÑO EXPERIMENTAL DE LOS FÁRMACOS EVALUADOS

ALOPURINOL



SULINDACO



Otra forma de representar la comparación de los perfiles de disolución de cada lote del medicamento innovador con cada lote del medicamento de prueba sería el siguiente:

ALOPURINOL

SULINDACO

Lote innovador	Lote de prueba	Respuesta	Lote innovador	Lote de prueba	Respuesta
ATIS1 →	GI.1.1.A →	f2	CLIN1 →	GI.1.1.S →	f2
ATIS1 →	GI.1.2.A →	f2	CLIN1 →	GI.1.2.S →	f2
ATIS1 →	GI.1.3.A →	f2	CLIN1 →	GI.1.3.S →	f2
ATIS1 →	GI.2.1.A →	f2	CLIN1 →	GI.2.1.S →	f2
ATIS1 →	GI.2.2.A →	f2	CLIN1 →	GI.2.2.S →	f2
ATIS1 →	GI.2.3.A →	f2	CLIN1 →	GI.2.3.S →	f2
ATIS2 →	GI.1.1.A →	f2	CLIN2 →	GI.1.1.S →	f2
ATIS2 →	GI.1.2.A →	f2	CLIN2 →	GI.1.2.S →	f2
ATIS2 →	GI.1.3.A →	f2	CLIN2 →	GI.1.3.S →	f2
ATIS2 →	GI.2.1.A →	f2	CLIN2 →	GI.2.1.S →	f2
ATIS2 →	GI.2.2.A →	f2	CLIN2 →	GI.2.2.S →	f2
ATIS2 →	GI.2.3.A →	f2	CLIN2 →	GI.2.3.S →	f2
ATIS3 →	GI.1.1.A →	f2			
ATIS3 →	GI.1.2.A →	f2			
ATIS3 →	GI.1.3.A →	f2			
ATIS3 →	GI.2.1.A →	f2			
ATIS3 →	GI.2.2.A →	f2			
ATIS2 →	GI.2.3.A →	f2			

Para saber si la variación de los valores de f_2 es estadísticamente significativa, entre el medicamento de referencia y el medicamento de prueba, se realizó un análisis de varianza (ANOVA). Se determinó la probabilidad de encontrar un valor de $f_2 < 50$, ajustando a una distribución, graficando f_2 contra P e interpolando el valor de f_2 .

CAPITULO IV

RESULTADOS

4.1 Control de Calidad

4.1.1 Alopurinol

Los resultados de peso promedio, valoración y uniformidad de contenido para las tabletas de Alopurinol 300 mg se muestran en la tabla No.9

*Tabla No. 9 Peso promedio, valoración y uniformidad de contenido.
Tabletas de Alopurinol 300 mg*

Lote	Peso Promedio (g)	Valoración (%)	U. de Dosis (D.E.R. %)	ESPECIFICACIÓN 92.5 - 107.5 % D.E.R. <= 6.0 %
G.I.1.1.A	0.5324	93.4	0.7 (92.5-94.3)	
G.I.1.2.A	0.5316	93.6	0.7(92.5-94.7)	
G.I.1.3.A	0.5322	93.8	0.8 (92.5-95.5)	
G.I.2.1.A	0.6028	94.0	1.0 (93.3-96.7)	
G.I.2.2.A	0.6025	94.3	1.0(92.7-96.6)	
G.I.2.3.A	0.6054	94.4	0.6(93.3-95.6)	
ATIS1	0.5498	95.9	0.5(95.1-96.8)	
ATIS2	0.5484	96.2	1.5(94.7-100.7)	
ATIS3	0.5598	97.0	1.5(95.3-100.5)	

4.1.2 SULINDACO

Los resultados de peso promedio, valoración y uniformidad de contenido para las tabletas de Sulindaco de 200 mg se muestran en la tabla No.9a

*Tabla No. 9a Peso promedio, valoración y uniformidad de contenido.
Tabletas de Sulindaco de 200 mg*

Lote	Peso Promedio (g)	Valoración (%)	U. de Dosis (D.E.R %)	ESPECIFICACIÓN 90.0 – 110.0% D.E.R. < = 6.0%
GI.1.1.5	0.5098	98.8	Cumple *	
GI.1.2.5	0.5044	100	Cumple *	
GI.1.3.5	0.5033	97.4	Cumple *	
GI.2.1.5	0.3004	----	No se realizo	
GI.2.2.5	0.3012	----	No se realizo	
GI.2.3.5	0.3085	----	No se realizo	
CLIN 1	0.3356	98.1	Cumple *	
CLIN 2	0.3368	98.3	Cumple *	

* El laboratorio que dono los medicamentos proporciono los certificados de análisis, por lo que ya no se realizaron las pruebas, en el caso del 2 proveedor no se realizo prueba ya que no se contaba con el material necesario.

4.1.1.1 Descripción de las muestras

4.1.1.1.1 Alopurinol

Las tabletas de Alopurinol 300 mg de acuerdo al proveedor que las elabora, tienen diferentes presentaciones. La presentación para el proveedor G.I.1A (Bruluart) es de una caja con veinte tabletas, blancas, lisas, no rotuladas, no biseladas y de forma circular. La presentación del proveedor G.I.2.A (Valdecasas) es de una caja con frasco de veinte tabletas, blancas, lisas, no rotuladas, no biseladas, de forma circular, y con 4 divisiones. La presentación del proveedor ATIS (Byk Gulden) es de una caja con veinte tabletas, lisas, no rotuladas, no biseladas, de forma circular y con 2 divisiones.

4.1.1.1.2 Sulindaco

Las tabletas de Sulindaco 200 mg de acuerdo al proveedor que las elabora, tienen diferentes presentaciones. La presentación para el proveedor G.I.1S (Kendrick) es de una caja con 20 tabletas, amarillas, lisas, no rotuladas, de forma circular. La presentación del proveedor G.I.2.S (Apotex) es de una caja con frasco de veinte tabletas, amarillas, grabadas, de forma hexagonal. La presentación del proveedor CLIN (MSD) es de una caja con 20 tabletas, amarillas, de forma hexagonal, grabadas.

4.2. Validación del método analítico.

4.2.1. Parámetros de validación del sistema

4.2.1.1. Linealidad y precisión del sistema

4.2.1.1.1 Alopurinol

En la tabla No.10 se muestra el coeficiente de correlación (r), el valor del coeficiente de variación del factor respuesta (precisión).

Tabla No.10 Linealidad del sistema y precisión del factor de respuesta para Alopurinol

	Alopurinol
r =	A= 0.9998 B= 0.9998
Precisión C.V	0.7%

En el Apéndice I se muestran los valores de concentración y absorbancia para cada curva de linealidad del sistema.

4.2.1.1.2 Sulindaco

En la tabla No.10a se muestra el coeficiente de correlación (r), el valor del coeficiente de variación del factor respuesta (precisión) .

Tabla No.10a Linealidad del sistema y precisión del factor de respuesta para Sulindaco

	Sulindaco
r =	A= 0.9998 B= 0.9993
Precisión C.V	1.5%

En el Apéndice II se muestran los valores de concentración y absorbancia para cada curva de linealidad del sistema.

4.2.2. Validación del método

4.2.2.1. Selectividad

Para cada uno de los productos evaluados así como para cada uno de los estándares se realizó un barrido de absorción. La tabla No.11 indica los resultados de máxima absorbancia.

Las figuras No. 6 y 7 ilustran la sobre posición del espectro de absorción para el proveedor G.I.2 (Lab Valdecasas) y G.I.1. (Lab Kendrick) con el estándar de Alopurinol y Sulindaco respectivamente, para la verificación de selectividad.

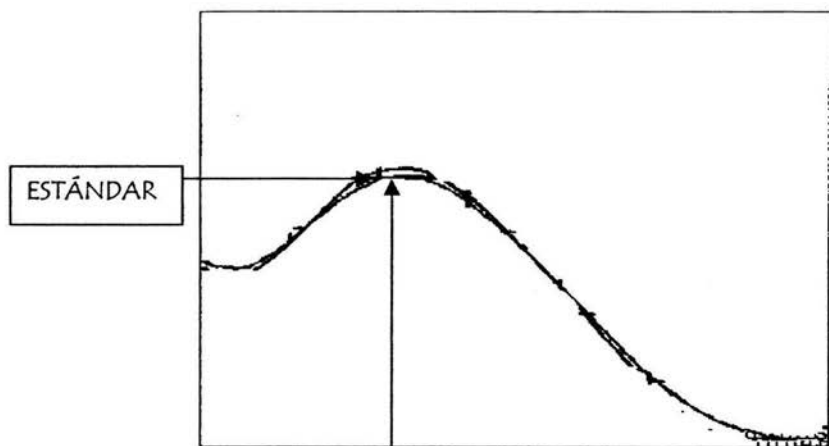
Tabla No.11 Valores de máxima Absorbancia para cada uno de los principios evaluados.

ALOPURINOL

PROVEEDOR	Longitud de onda	Máx de Absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)
Estándar	252.7	0.207	3.792
GI Bruluart	252.8	0.197	3.781
GI. Valdecasas	252.9	0.194	3.795
Atisuril (Byk G)	252.9	0.195	3.798

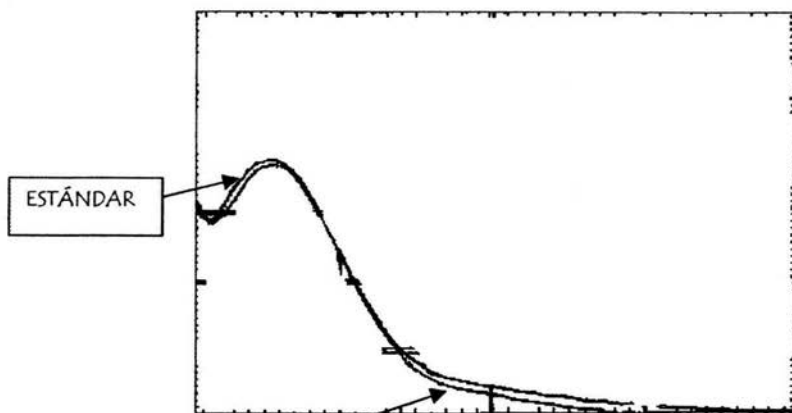
SULINDACO

PROVEEDOR	Longitud de onda	Máx de Absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)
Estándar	327	0.187	67.33
GI Kendrick	326.5	0.189	67.33
GI. Apotex	326.5	0.187	67.30
Clinoril (MSD)	327	0.157	67.35



G.1.2. Alopurinol Lab. Valdecasas

Figura No.6 Sobre posición del espectro G.1.2. Alopurinol lab. Valdecasas con el Espectro de absorción del Estándar de Alopurinol.



G.1.1. Sulindaco Lab Kendrick

Figura No.7 Sobre posición del espectro G.1.1. Sulindaco Lab. Kendrick con el Espectro de absorción del Estándar de Sulindaco.

4.2.2.2. Linealidad

4.2.2.2.1. Alopurinol

En la tabla No.12 se muestran los valores de absorbancia promedio de las tres curvas de la validación del método, día 1, para tabletas Alopurinol de 300 mg. Para los datos individuales ver apéndice No III

Tabla. No.12 Absorbancias promedio para la linealidad del método.

Tabletas de Alopurinol de 300 mg

PROVEEDOR	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	ABS. ESTÁNDAR	ABS. ESTÁNDAR + ESTÁNDAR ADICIONADO
G.I.1.3.A	1.27	0.070	0.136
	3.81	0.210	0.275
	7.62	0.407	0.483
	10.16	0.539	0.621
	13.98	0.754	0.817
	15.88	0.853	0.935

G.I.2.3.A	1.27	0.068	0.135
	3.81	0.207	0.269
	7.62	0.418	0.480
	10.16	0.554	0.613
	13.98	0.757	0.822
	15.88	0.870	0.927

ATIS 1	1.27	0.068	0.135
	3.81	0.207	0.274
	7.62	0.418	0.480
	10.16	0.554	0.612
	13.98	0.757	0.818
	15.88	0.870	0.929

4.2.2.2.2. Sulindaco

En la tabla No.13 se muestran los valores de absorbancia promedio de las tres curvas de la validación del método, día 1, para tabletas de Sulindaco 200 mg. Para los datos individuales ver Apéndice No IV

Tabla. No.13 Absorbancias promedio para la linealidad del método. Tabletas de Sulindaco 200 mg.

PROVEEDOR	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	ABS. ESTÁNDAR	ABS. ESTÁNDAR + ESTANDAR ADICIONADO
G.I.1.3.5	1.82	0.069	0.249
	5.44	0.182	0.367
	10.89	0.381	0.568
	14.52	0.505	0.695
	18.15	0.630	0.819
	21.78	0.742	0.928

G.I.2.1.5	1.80	0.064	0.225
	5.43	0.198	0.362
	10.85	0.396	0.566
	14.47	0.520	0.691
	18.08	0.648	0.817
	21.70	0.768	0.946

CLIN1	1.83	0.066	0.246
	0.50	0.2	0.381
	11.00	0.394	0.570
	14.67	0.526	0.705
	18.34	0.652	0.830
	22.0	0.782	0.964

4.2.2.3. Exactitud

En la tabla No.14 se muestran los promedios de los resultados del por ciento de recobro para cada nivel de concentración de las curvas preparadas para la linealidad del método.

*Tabla No 14. Resultados de Exactitud del método (% de recobro) para cada lote
evaluado de tabletas de Alopurinol y tabletas de Sulindaco*

ALOPURINOL

G.I.1.3.A		G.I.2.3.A		CLIN 1	
Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	% Recobro	Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	% Recobro	Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	% Recobro
1.27	100	1.27	102	1.27	100
3.81	100	3.81	98	3.81	100
7.62	102	7.62	99	7.62	99
10.16	103	10.16	99	10.16	98
13.98	100	13.98	100	13.98	99
15.88	102	15.88	99	15.88	99

SULINDACO

G.I.1.3.5		G.I.2.3.5		ATIS 1	
Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	% Recobro	Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	% Recobro	Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	% Recobro
1.81	101	1.81	101	1.83	101
5.44	99	5.43	102	5.50	101
10.89	100	10.85	103	11.00	99
14.52	101	14.47	102	14.67	100
18.15	101	18.08	101	18.34	100
21.78	100	21.70	102	22.0	100

4.2.2.4. Precisión

En la tabla No.15 se muestran los valores del coeficiente de variación del porcentaje de recobro para cada producto evaluado.

Tabla No.15 Precisión del método analítico de los lotes evaluados para tabletas de Alopurinol y tabletas de Sulindaco.

REPETIBILIDAD

LOTE	Alopurinol			Sulindaco		
	GI.1.3 A	GI.2.3.A	ATIS1	GI.1.3.S	GI.2.1.5	CLIN1
% RECOBRO	101	100	99	100	102	100
MIN - MÁX.	100-103	98-102	98-100	99-101	101-103	99-101
% C.V.	1.5	1.4	0.8	0.8	0.8	0.7

C.V. % = Coeficiente de variación del porcentaje de recobro.

REPRODUCIBILIDAD

LOTE	Alopurinol						Sulindaco					
	GI.1.3 A		GI.2.3.A		ATIS1		GI.1.3.S		GI.2.1.5		CLIN1	
DÍA	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
% RECOBRO	101	101	100	101	99	101	100	99	99	100	100	99
% C.V.	1.4		1.5		1.5		1.1		0.7		0.7	

C.V. % = Coeficiente de variación del porcentaje de recobro.

En los apéndices V, VI se muestran los valores del por ciento de recobro para cada nivel de concentración de las tres curvas preparadas para la linealidad del método, para tabletas de Alopurinol 300 mg. y tabletas de Sulindaco 200 mg. respectivamente

4.2.2.5. Estabilidad

En la tabla No.16 Se muestran los resultados de absorbancia para estabilidad de 8.5 horas de Alopurinol en solución de HCl 0.1N y de 8 horas de Sulindaco en solución reguladora de Fosfatos 0.1 M pH=7.2.

Tabla No.16 Estabilidad de Alopurinol y Sulindaco

ALOPURINOL

($\mu\text{g/mL}$) tiempo	0	0.5	1	1.5	4	7	8.5	PROM	D. EST.	C.V.
1.26	0.07	0.07	0.07	0.071	0.069	0.069	0.072	0.070	0.00115	1.6
3.79	0.203	0.21	0.21	0.202	0.205	0.205	0.204	0.204	0.00121	0.6
7.59	0.402	0.41	0.41	0.403	0.403	0.405	0.405	0.404	0.00129	0.3
10.11	0.542	0.54	0.54	0.54	0.544	0.544	0.542	0.543	0.00157	0.3
13.91	0.743	0.75	0.74	0.743	0.743	0.747	0.743	0.744	0.00157	0.2
15.8	0.865	0.86	0.87	0.865	0.861	0.863	0.86	0.863	0.00208	0.2

SULINDACO

($\mu\text{g/ml}$)	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	PROM	D. EST.	C.V.
22.44	0.06	0.06	0.06	0.061	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.061	0.00050	0.8
67.33	0.19	0.19	0.19	0.186	0.19	0.19	0.18	0.19	0.19	0.186	0.00073	0.4
134.7	0.38	0.38	0.38	0.381	0.38	0.38	0.38	0.38	0.38	0.380	0.00087	0.2
179.6	0.5	0.5	0.5	0.503	0.5	0.5	0.5	0.5	0.51	0.503	0.00159	0.3
224.4	0.63	0.63	0.63	0.627	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.627	0.00179	0.3
269.3	0.74	0.74	0.74	0.741	0.74	0.74	0.74	0.74	0.75	0.742	0.00141	0.2

4.2.2.6. Evaluación del filtro

En la tabla No.17 se presentan los resultados de absorbancia para la evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra.

Tabla No.17 Resultados de Absorbancia obtenidos en la evaluación de la influencia del filtro.

ALOPURINOL						
Filtro	Teflón (45 micras)			Absorbancias		
Conc (µg/ml)	1.264	3.792	7.585	10.113	13.905	15.802
Sin filtrar	0.069	0.206	0.405	0.545	0.746	0.860
1a Filtración	0.070	0.204	0.405	0.543	0.746	0.862
2ª Filtración	0.070	0.206	0.407	0.543	0.745	0.861
Promedio	0.070	0.205	0.406	0.544	0.746	0.861
D.Est	0.000577	0.001155	0.001155	0.001155	0.000577	0.001000
C.V	0.8	0.6	0.3	0.2	0.1	0.1

SULINDACO						
Filtro	Teflón (45 micras)			Absorbancias		
Conc (µg/ml)	1.814	5.444	10.889	14.519	18.148	21.778
Sin filtrar	0.062	0.186	0.381	0.508	0.631	0.760
1a Filtración	0.060	0.186	0.380	0.510	0.630	0.758
2ª Filtración	0.061	0.184	0.380	0.512	0.628	0.760
Promedio	0.061	0.185	0.380	0.510	0.630	0.759
D.Est	0.001	0.001154	0.000577	0.002	0.001527	0.001154
C.V	1.6	0.6	0.2	0.4	0.2	0.2

4.3. Estudio de perfil de disolución

En las figuras 8 y 9 se muestran los perfiles de disolución de cada uno de los lotes evaluados tanto para tabletas de Alopurinol de 300 mg. como para tabletas de Sulindaco de 200 mg respectivamente.

En las tablas 18 y 19 se muestran los valores del por ciento disuelto promedio de los perfiles de disolución a los diferentes tiempos de muestreo para cada uno de los lotes evaluados. Los datos de por ciento disuelto a los diferentes tiempos de cada vaso se muestran en el apéndice VII.

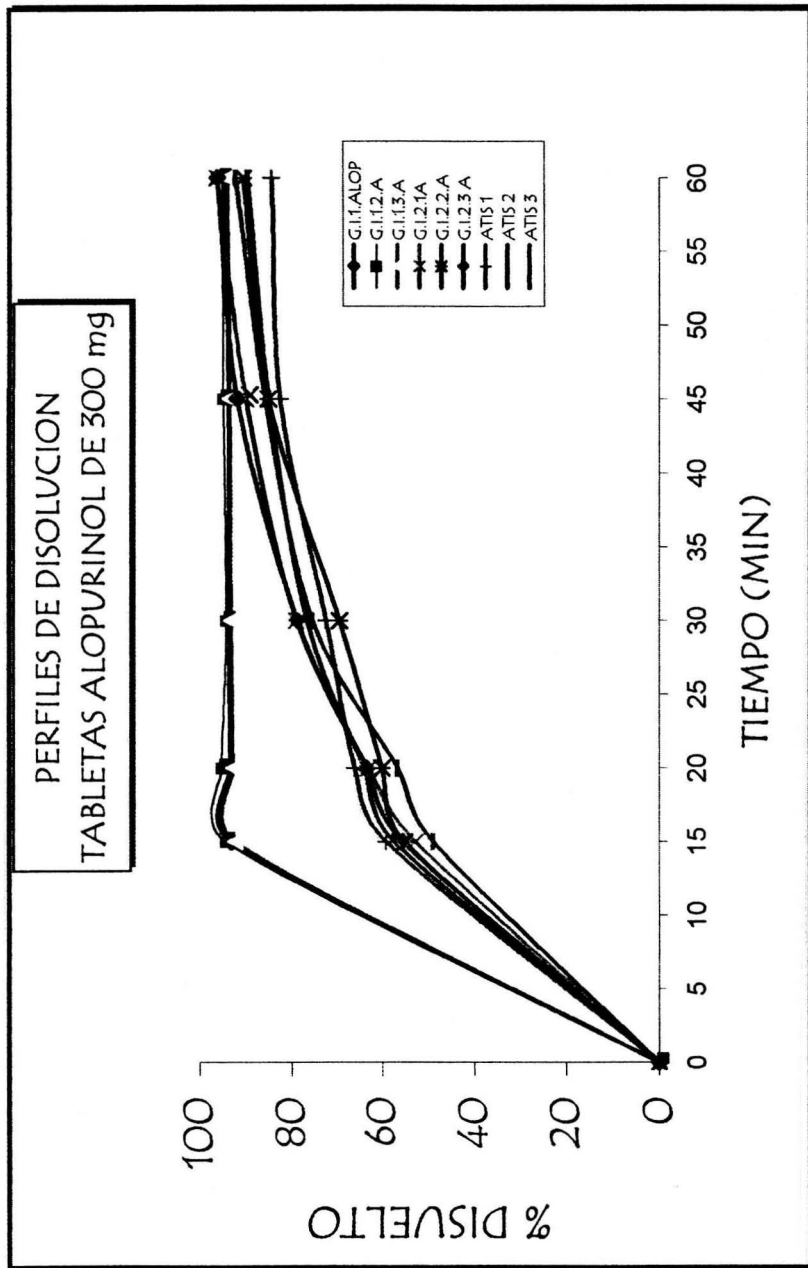


Figura No 8 Perfiles de Disolución de los lotes evaluados de Tabletas de Allopurinol 300 mg en solución de HCl 0.1N

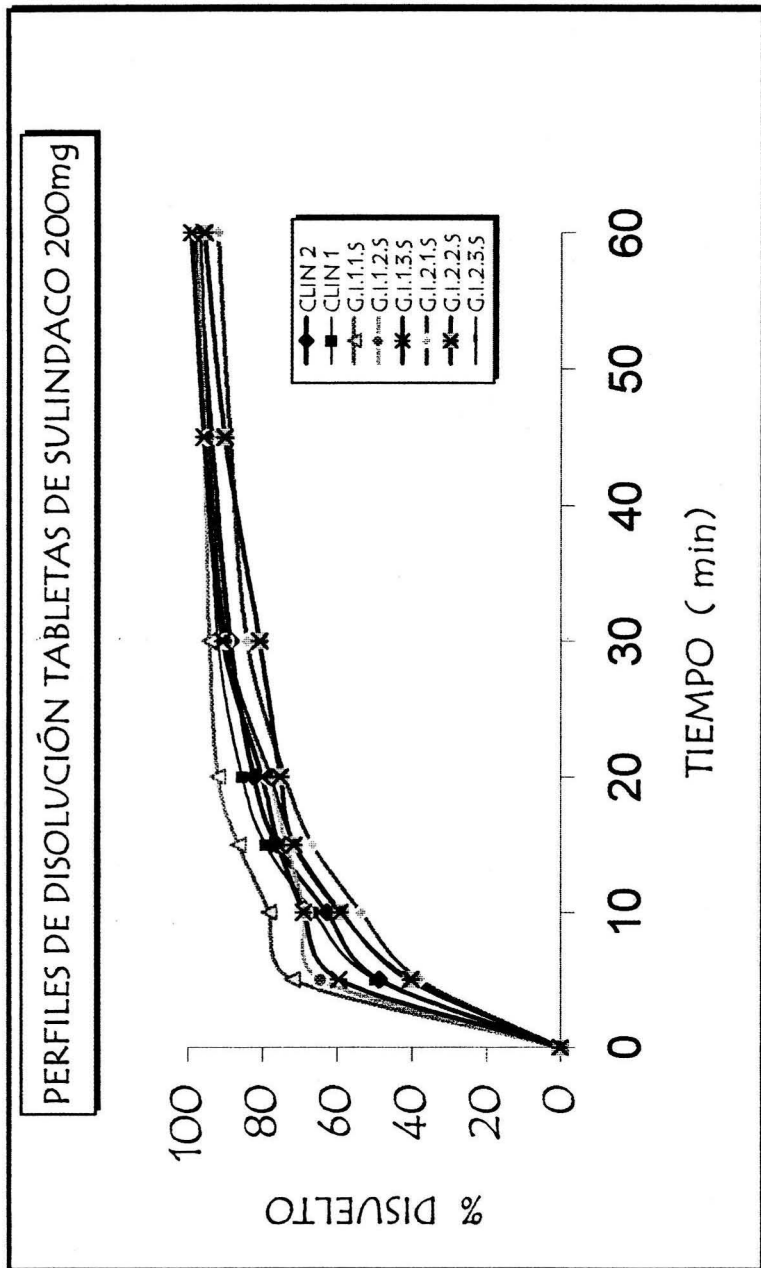


Figura No.9 Perfiles de Disolución de los lotes evaluados de tabletas de Sulindaco 200 mg en solución Reguladora Fosfatos 0.1M pH=7.2

Falta página

N° 58

Tabla No.18. Valores promedio del por ciento disuelto de cada uno de los lotes evaluados de tabletas de Alopurinol 300 mg.

G.I.1.1.A						G.I.1.2.A					
TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX	TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX
15	93.18	1.1318	1.21	91.28	94.87	15	94.33	1.333	1.41	94.85	96.04
20	93.40	1.022	1.09	91.32	94.89	20	95.21	1.014	1.06	93.84	96.76
30	93.45	0.8183	0.87	91.90	94.63	30	94.26	1.285	1.36	92.49	96.63
45	93.57	0.6962	0.74	92.47	94.65	45	94.0	1.447	1.54	92.11	96.09
60	94.35	0.837	0.92	91.95	95.33	60	95.17	0.885	0.93	93.77	96.37

G.I.1.3.A						G.I.2.1.A					
TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX	TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX
15	92.26	1.714	1.86	89.72	94.43	15	52.80	1.394	2.64	51.02	55.72
20	92.71	1.401	1.51	89.77	94.45	20	63.07	2.113	3.35	59.18	66.78
30	95.08	0.885	0.95	91.74	94.20	30	79.00	1.795	2.27	74.39	81.58
45	95.44	0.840	0.90	92.31	95.03	45	89.87	2.737	3.05	84.76	93.75
60	94.07	0.665	0.71	92.74	94.90	60	96.21	1.226	1.27	95.75	97.89

G.I.2.2.A						G.I.2.3.A					
TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX	TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX
15	55.12	6.758	12.26	42.78	60.93	15	55.63	1.929	3.47	52.35	58.78
20	60.11	5.019	8.35	49.20	65.64	20	63.56	1.806	2.84	60.56	66.57
30	69.42	1.130	1.63	68.33	71.26	30	78.73	2.090	2.66	74.5	82.01
45	85.01	7.066	8.31	74.19	95.88	45	90.65	2.700	2.98	85.84	94.73
60	90.42	3.633	4.01	84.10	94.85	60	96.07	1.431	1.49	94.04	98.28

ATIS1						ATIS2					
TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX	TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX
15	59.24	4.313	7.28	52.74	65.63	15	57.53	5.299	9.21	51.05	63.53
20	66.10	5.814	8.80	54.65	70.77	20	64.04	4.889	7.63	57.25	71.32
30	72.38	4.579	6.33	63.39	89.7	30	76.62	3.258	4.25	71.05	82.58
45	82.51	3.636	4.41	77.61	86.88	45	84.96	3.937	4.63	79.38	90.30
60	84.39	1.603	1.90	81.24	86.39	60	89.63	2.250	2.51	85.72	93.58

ATIS3

TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX
15	48.97	5.411	11.04	42.21	58.69
20	56.74	5.638	9.94	50.73	65.86
30	75.43	2.588	3.43	72.54	80.13
45	85.71	1.214	1.42	84.08	88.19
60	92.17	1.030	1.12	90.29	93.84

Tabla No. 19 Valores promedio del por ciento disuelto de cada uno de los lotes evaluados de tabletas de Sulindaco 200 mg.

G.I.1.1.S						G.I.1.2.S					
TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX	TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX
5	71.88	2.590	3.60	67.47	75.48	5	64.41	2.110	3.28	61.32	67.76
10	78.14	1.711	2.19	74.56	80.70	10	68.40	2.060	3.02	65.53	73.29
15	86.36	2.239	2.59	83.05	90.64	15	73.40	2.210	3.0	70.53	78.08
20	91.74	1.560	1.70	88.98	93.74	20	78.17	0.680	3.43	73.97	92.97
30	94.13	1.947	2.07	91.58	97.78	30	89.50	3.600	4.02	84.16	95.77
45	95.52	1.905	2.0	93.17	98.84	45	94.22	1.690	1.80	90.94	96.38
60	97.30	1.132	1.16	95.54	98.92	60	97.11	1.960	2.01	93.04	99.92

G.I.1.3.S						G.I.2.1.S					
TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX	TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX
5	59.49	4.450	7.48	52.76	66.71	5	57.90	4.250	11.16	30.03	45.71
10	68.97	2.010	2.92	66.50	72.59	10	53.51	4.300	8.03	45.62	62.04
15	75.83	2.370	3.12	71.18	79.59	15	66.52	6.830	10.27	50.92	73.77
20	79.97	2.270	2.83	75.30	82.99	20	73.80	4.330	5.87	64.75	80.01
30	90.55	3.220	3.56	84.85	94.50	30	83.99	5.100	6.07	75.20	90.21
45	95.61	1.700	1.77	93.13	98.26	45	88.44	3.650	4.12	82.80	94.68
60	99.00	1.340	1.36	96.71	101.32	60	91.78	2.320	2.53	88.07	96.37

G.I.2.2.S						G.I.2.3.S					
TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX	TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX
5	40.23	2.690	6.69	35.3	44.59	5	41.16	2.890	7.02	35.61	44.88
10	59.16	3.130	5.29	54.58	64.83	10	58.70	4.050	6.89	48.32	63.91
15	71.59	3.290	4.60	66.47	76.99	15	71.26	4.730	6.63	58.05	75.55
20	75.20	1.430	1.90	73.40	77.88	20	77.67	4.050	5.22	66.01	81.09
30	80.65	1.200	1.49	78.43	82.39	30	89.40	2.140	2.39	87.06	94.97
45	90.01	1.920	2.13	87.84	93.74	45	94.28	2.180	2.32	89.19	97.06
60	95.55	1.020	1.07	95.86	97.13	60	96.57	0.730	0.76	95.20	97.48

CLIN1						CLIN2					
TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX	TIEMPO(min)	PROM	D. EST	C.V.	MIN	MAX
5	49.64	3.615	7.28	45.47	56.03	5	48.72	1.990	4.09	44.83	51.85
10	66.33	5.052	7.62	59.62	76.06	10	62.63	2.260	3.61	57.04	65.51
15	79.05	5.956	7.53	69.23	87.27	15	76.02	3.100	4.08	71.59	80.34
20	85.31	5.827	6.83	75.04	93.82	20	82.21	1.760	2.14	79.40	85.97
30	91.93	4.931	5.36	80.95	96.95	30	88.51	3.270	3.70	84.02	94.14
45	94.59	3.702	3.91	86.62	97.23	45	93.51	1.710	1.83	90.36	95.56
60	97.95	1.061	1.08	95.69	99.31	60	97.67	1.800	1.84	95.01	99.85

CAPITULO V

ANALISIS DE

RESULTADOS

5.1 Control de calidad

5.1.1. Alopurinol

En la tabla de resultados No.9 se observa que todos los lotes cumplen con las especificaciones farmacopéicas correspondientes a su monografía. Los valores de la valoración para los diferentes lotes oscila entre 93.4% (G.I.1.1.A) y 97 % (ATIS 3), cumpliendo así, el criterio de aceptación que es de 92.5 – 107.5%. Lo que respecta a la Uniformidad de dosis por variación de masa los valores de los coeficientes de variación son menores a 6.0%, estando así dentro de especificaciones. El porcentaje de valoración del medicamento de prueba no difiere en más del 5% del medicamento de referencia por lo que cumple con la NOM-177 SSA-1998.

5.2. Validación del método analítico

5.2.1. Validación del sistema

5.2.1.1. Selectividad

Se observa en la tabla No.11 que los productos conteniendo Alopurinol y Sulindaco absorben relativamente a la misma longitud de onda que la solución de referencia y que no se aprecia la interferencia de otras moléculas a la región de trabajo, 250 nm para Alopurinol y 326 nm para Sulindaco. En las figuras No 6 y 7 se puede apreciar los espectros de absorción tanto para los productos evaluados como para la solución de referencia, para Alopurinol y Sulindaco respectivamente. En ellos se observa que los espectros de absorción se superponen lo que coincide con los valores presentados en la tabla No .11

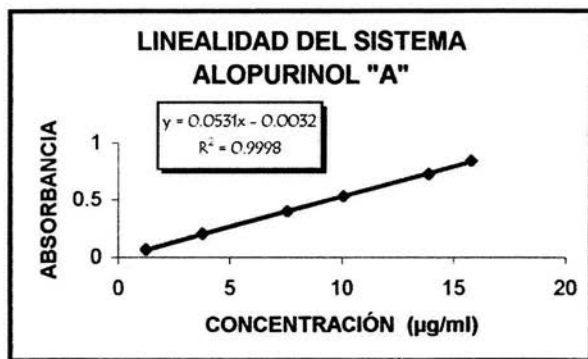
En base a la información recopilada se puede demostrar que los métodos son selectivos.

5.2.1.2. Linealidad y precisión

5.2.1.2.1. Alopurinol

Como se puede observar en la tabla de resultados No.10, cada una de las curvas de linealidad cumple con especificaciones mencionadas en la NOM -177-SSA1-1998, ya que los valores del coeficiente de correlación para cada una de las curvas es de 0.99 y el valor del error relativo es menor del 2% por lo tanto se establece que el sistema es lineal, es decir, existe una relación directamente proporcional entre la absorbancia y la concentración en el intervalo determinado.

En la figura No 10 se muestran las gráficas de linealidad del sistema para la cuantificación de Alopurinol.



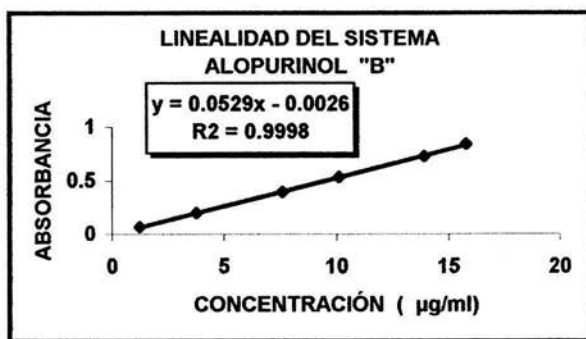


Figura No. 10. Gráficas de Linealidad del sistema Alopurinol

* Las letras "A" y "B" indican que son curvas independientes, ya que la prueba se realiza por duplicado.

Lo que respecta a la precisión del sistema, se observa en la tabla No. 10 que el valor del coeficiente de variación del factor respuesta es de 0.7%, cumpliendo así lo especificado, que es menor del 2%. En el apéndice I se muestran los valores del factor respuesta para cada curva, estableciendo así, que hay una concordancia entre los resultados analíticos, cuando el procedimiento se aplica repetidamente.

5.2.1.2.2. Sulindaco

Como se puede observar en la tabla de resultados No.10a, cada una de las curvas de linealidad cumple con especificaciones mencionadas en la NOM -177-SSA1-1998, ya que los valores del coeficiente de correlación para cada una de las curvas es de 0.99 y el valor del error relativo es menor del 2% por lo tanto se establece que el sistema es lineal, es decir, existe una relación directamente proporcional entre la absorbancia y la concentración en el intervalo determinado.

En la figura No 11 se muestran las gráficas de linealidad del sistema para la cuantificación de Sulindaco.

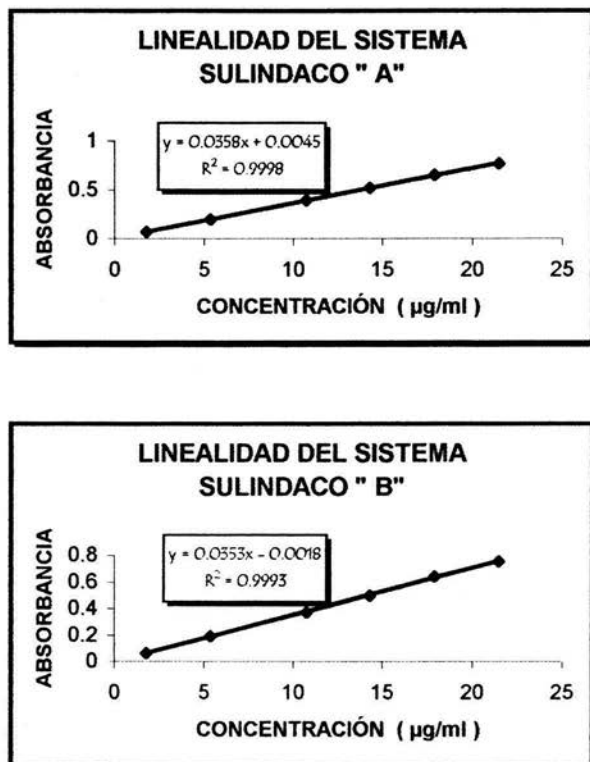


Figura No.11. Gráficas de Linealidad del sistema Sulindaco

* Las letras "A" y "B" indican que son curvas independientes, ya que la prueba se realiza por duplicado.

En el apéndice I se muestran los valores de concentración y absorbancia para cada curva de linealidad del sistema.

Lo que respecta a la precisión del sistema, se observa en la tabla No. 10 que el valor del coeficiente de variación del factor respuesta es de 1.5%, cumpliendo así lo especificado que es menor del 2%. En el apéndice II se muestran los valores del factor respuesta para cada curva, estableciendo así, que hay una concordancia entre los resultados analíticos, cuando el procedimiento se aplica repetidamente.

5.2.2. Validación del método

5.2.2.1. Linealidad

5.2.2.1.1. Alopurinol

Tabla No.20 Linealidad del método. Tabletas de Alopurinol 300 mg

PROVEEDOR	LINEALIDAD DEL MÉTODO	
	DIA 1	DIA 2
GI.1.3.A	$Y = 0.0542x + 0.0681$ $r = 0.9998$ ERC = 0.94%	$Y = 0.0518x + 0.0693$ $r = 0.9996$ ERC = 1.10%
GI.2.3.A	$Y = 0.0542x + 0.0646$ $r = 1$ ERC = 0.50%	$Y = 0.0540x + 0.0664$ $r = 0.9999$ ERC = 0.48%
ATIS1	$Y = 0.0540x + 0.0667$ $r = 0.9999$ ERC = 0.59%	$Y = 0.0541x + 0.0666$ $r = 0.9999$ ERC = 0.55%

ERC = Porcentaje del error relativo debido a la regresión

Como se puede observar en la tabla No.20 de resultados, el coeficiente de correlación para cada una de las curvas de los diferentes proveedores evaluados son de 0.99. El error relativo de la curva para los diferentes proveedores cumplen con lo establecido en el apartado 2.3.3.1 ya

que los valores en los dos días de evaluación para el proveedor G.1.1.3.A son de 0.94% y 1.10%, para el proveedor G.1.2.3.A son de 0.50% y 0.48% y para el proveedor ATIS1 son 0.59% y 0.55%; por lo que se considera que el método es lineal, es decir, son directamente proporcionales la respuesta y la concentración en el intervalo evaluado para cada proveedor, tal y como se observa en la figuras No 12, 13 y 14.

Los resultados de absorbancia para cada curva de la linealidad del método se encuentran en el apéndice IV.

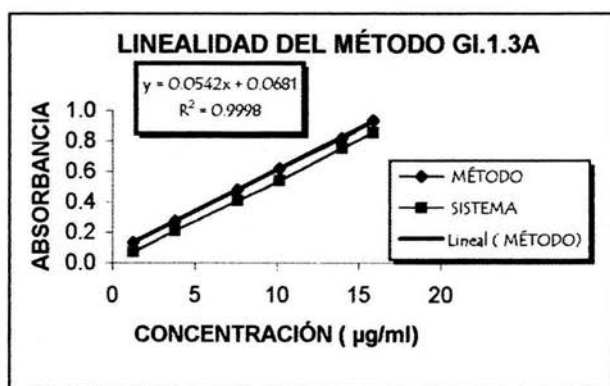


Figura No.12 Gráfica de linealidad del método de tabletas de Alopurinol GI.1.3.A

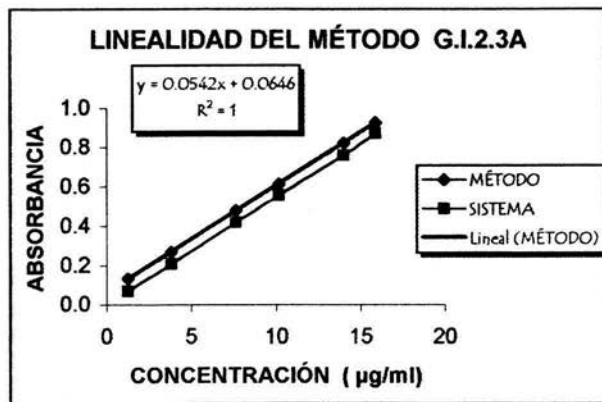


Figura No. 13 Gráfica de linealidad del método de tabletas de Alopurinol G.I.2.3A

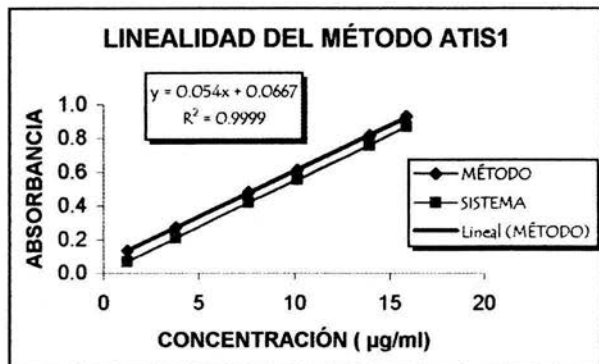


Figura No.14 Gráfica de Linealidad del método de tabletas de Alopurinol ATIS1

5.2.2.1.2. Sulindaco

En la tabla No.21 se muestran los resultados para cada curva de linealidad del método, el coeficiente de regresión (r) y el valor del error relativo de la curva (E.R.C.), los lotes utilizados para la validación del método fueron GI.1.3S, GI.2.1S, CLIN1.

Tabla No.21 Linealidad del método. Tabletas de Sulindaco de 200 mg

PROVEEDOR	LINEALIDAD DEL MÉTODO	
	DIA 1	DIA 2
GI.1.3.S	$Y = 0.0345x + 0.1865$ $r = 0.9992$ ERC = 1.47%	$Y = 0.0353x + 0.1855$ $r = 0.9999$ ERC = 0.43%
GI.2.1.S	$Y = 0.0362x + 0.165$ $r = 0.9996$ ERC = 0.86%	$Y = 0.035x + 0.1746$ $r = 0.9996$ ERC = 0.54%
CLIN1	$Y = 0.0354x + 0.1829$ $r = 0.9999$ ERC = 0.43%	$Y = 0.0349x + 0.1858$ $r = 0.9998$ ERC = 0.7%

ERC = Porcentaje del error relativo debido a la regresión.

Como se puede observar en la tabla No.21 de resultados, el coeficiente de correlación para cada una de las curvas de los diferentes proveedores evaluados son de 0.99. El error relativo de la curva para los diferentes proveedores cumplen con lo establecido en el apartado 2.3.3.1 ya que los valores en los dos días de evaluación para el proveedor GI.1.3.S son de 1.47% y 0.43% para el proveedor GI.2.1.S son de 0.86% y 0.54% y para el proveedor CLIN1. son 0.43% y 0.7%; por lo que se considera que el método es lineal, es decir, son directamente proporcionales

la respuesta y la concentración en el intervalo evaluado para cada proveedor, tal y como se observa en la figuras No.15,16 y 17

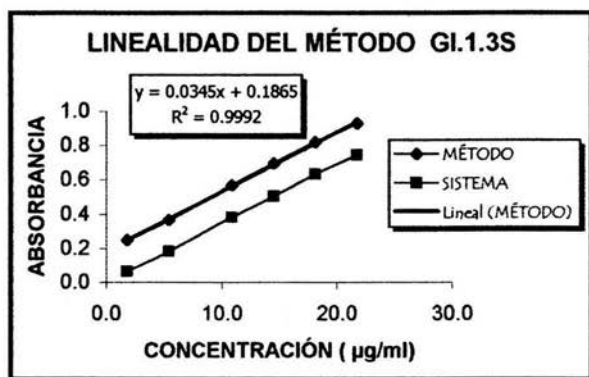


Figura No.15 Gráfica de Linealidad del método. Tabletas Sulindaco GI.1.3.S

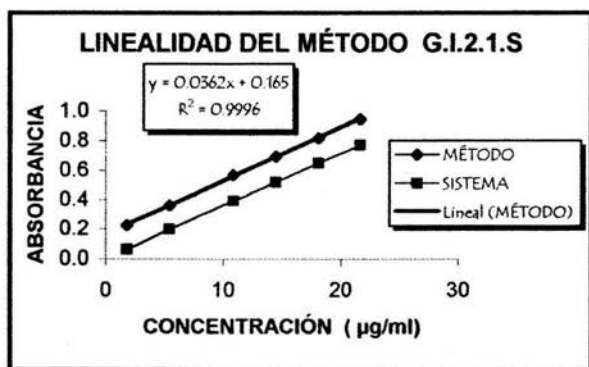


Figura No. 16 Gráfica de Linealidad del método. Tabletas Sulindaco GI.2.1.S

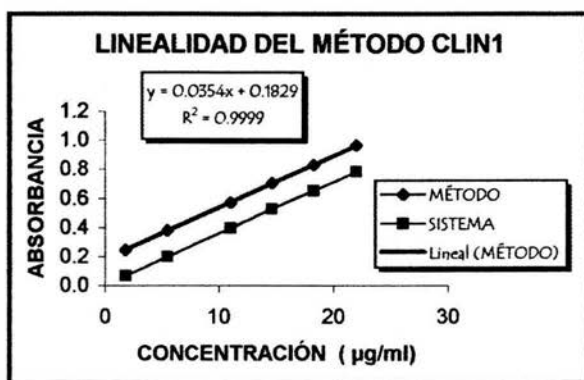


Figura No. 17 Gráfica de Linealidad del método. Tabletas Sulindaco CLIN1

5.2.2.2. Exactitud

Como se puede observar en la tabla No.14 los valores de exactitud a cada nivel de concentración para los diferentes lotes evaluados no vario con respecto a la cantidad nominal en más del 3% en cada punto, ya que, los valores para el lote G1.1.3.A van de 100-103%, para G1.2.3.A van de 98-102%, para ATIS 1 van de 98-100%, para G.1.1.3.S van de 99-101%, para G.1.2.1.S van de 101-103%, para CLIN 1 van de 99-101%, por lo tanto se establece que el método utilizado para cada proveedor del respectivo principio activo es exacto.

5.2.2.3. Precisión

En el caso de la repetibilidad, tal y como se puede observar en la tabla No.15 de todos los productos evaluados de tabletas de Alopurinol y tabletas de Sulindaco el valor más alto de coeficiente de variación lo presentó el lote G1.1.3.A con un valor de 1.5%, los lotes G1.1.3.S - G1.2.1.S ambos con un valor de 0.8% respectivamente.

La reproducibilidad del método analítico es otro de los parámetros con el que cumplieron todos los productos en estudio, en la tabla No.15 se muestran los valores de coeficiente de variación, los cuales son menores del 3%. El proveedor de tabletas de Alopurinol y tabletas de Sulindaco con el coeficiente de variación más alto lo presentaron los lotes GI.2.3.A y ATIS 1 ambos con un valor de 1.5%, y el lote GI.1.3.S con un valor de 1.1% respectivamente.

5.2.2.4. Estabilidad

De los resultados de estabilidad mostrados en la tabla No.16, se observa que al analizar una solución estándar de Alopurinol y Sulindaco a diferentes concentraciones y a diferentes tiempos, el coeficiente de variación de las lecturas de absorbancia a las 8.5 horas para Alopurinol y 8.0 horas para Sulindaco, fue menor al 2.0%, para cada una de las concentraciones trabajadas. Con base a estos resultados, las muestras de los perfiles de disolución para las tabletas de Alopurinol 300 mg. y Sulindaco 200 mg, una vez que han sido procesadas, deben leerse en un tiempo no mayor a 8 horas.

5.2.2.5. Evaluación del Filtro

Con los resultados mostrados en la tabla No.17, el filtro utilizado para las muestras filtradas para cada uno de los principios activos presentaron un coeficiente de variación menor al 2%, por lo que se consideran adecuados para la realización del estudio de disolución.

En base a todo el análisis de resultados anterior se demuestra que el método analítico para la determinación de Alopurinol o Sulindaco fue lineal, preciso y exacto; que las muestras fueron estables durante el período de prueba y que no existe influencia significativa del filtro en la toma de muestra por lo que el método se considera adecuado para llevar a cabo de los perfiles de disolución.

5.3. Estudio de perfil de disolución

5.3.1. Alopurinol

Tal y como se observa en la figura No 8 existe diferencia entre los perfiles de disolución de los diferentes proveedores evaluados para Tabletas de Alopurinol 300 mg.; aún siendo mas notable para el proveedor GI.1.A. Los lotes del proveedor GI.2.A y los lotes del medicamento innovador presentan una mayor similitud entre sí.

Estas diferencias se encuentran numéricamente dentro de la tabla No 18, en donde se presentan los promedios del % disuelto a los diferentes tiempos de muestreo. Podemos observar que el proveedor G.I.1.A, tiene los por cientos más altos de todos los lotes, aún al primer tiempo de muestreo con un valor superior al 90%. Cabe señalar que los valores de por ciento disuelto son muy parecidos a lo largo de los diferentes tiempos de muestreo es decir, no existe un aumento significativo en el por ciento disuelto conforme aumenta el tiempo, trayendo como consecuencia diferencias con los otros dos proveedores, los cuales presentan en su curva de disolución una parte ascendente y una meseta.

Lo anterior se confirma debido a que se aplicó un análisis estadístico, el cual se muestra en la tabla No. 22. Este análisis permite conocer el comportamiento que tienen los lotes de un mismo proveedor en cada tiempo de muestreo, así como la semejanza o diferencia entre proveedores, mediante el análisis de sus porcentajes de disolución.

Tabla No.22 Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los diferentes lotes evaluados de cada proveedor de tabletas de Alopurinol 300 mg en cada tiempo de muestreo.

Tiempo	15 (min)			20 (min)			30 (min)		
	BRUL ALOP*	VALD ALOP*	BYK ALOP*	BRUL ALOP	VALD ALOP	BYK ALOP	BRUL ALOP	VAL ALOP	BYK ALOP
Mínimo	89.72	42.78	42.22	89.77	49.20	50.59	91.73	68.33	63.39
Máximo	96.04	62.18	65.63	96.76	66.78	71.31	96.63	82.01	82.58
Promedio	93.25	54.52	55.25	93.78	62.25	62.29	93.60	75.72	74.80
Mediana	93.39	54.51	55.65	93.79	63.29	61.69	93.64	78.22	74.49
Moda	92.38	53.79	52.43	93.52	63.30	70.77	93.54	68.33	74.21
Varianza	2.62	17.70	44.61	2.42	12.73	44.69	1.22	23.18	15.31
D.est	1.62	4.21	6.68	1.56	3.57	6.68	1.11	4.82	3.91
C.V.	1.74	7.72	12.09	1.66	5.73	10.73	1.18	6.36	5.23

Tiempo	45 (min)			60 (min)		
	BRUL ALOP*	VALD ALOP*	BYK ALOP*	BRUL ALOP	VALD ALOP	BYK ALOP
Mínimo	92.10	74.19	77.61	91.95	84.10	81.24
Máximo	96.10	94.72	90.30	96.37	98.28	93.84
Promedio	93.67	88.51	84.39	94.53	94.23	88.73
Mediana	93.55	89.84	85.17	94.57	95.14	89.97
Moda	94.10	79.64	85.17	94.65	91.08	85.58
Varianza	1.09	26.74	11.42	0.85	12.74	13.51
D.est	1.04	5.17	3.38	0.92	3.57	3.67
C.V.	1.12	5.84	4.00	0.98	3.79	4.14

- BRUL ALOP = Medicamento genérico intercambiable Proveedor 1 Lab Bruluart.
- VALD ALOP = Medicamento genérico intercambiable Proveedor 2 Lab Valdecasas.
- BYK ALOP = Medicamento Innovador Lab Byk Gulden.

Como se puede observar en la tabla No.22, los valores de promedio y mediana de los proveedores VALD ALOP y BYK ALOP son los que presentan una mayor semejanza en cada uno de los diferentes tiempos de muestreo.

Al comparar los valores del coeficiente de variación (C.V) de cada proveedor, se observa que el proveedor BRUL ALOP , se mantienen siempre bajos a los diferentes tiempos de muestreo, mientras que para los proveedores VALD ALOP y BYK GULDEN los coeficientes de variación disminuyen conforme pasan los tiempos de muestreo, esto indica que los lotes del proveedor BRUL ALOP tiene perfiles de disolución más reproducibles.

También la tabla No.22 nos permite establecer el comportamiento de distribución que presentan cada uno de los proveedores a los diferentes tiempos de muestreo, esto se logra al comparar los valores del promedio y la mediana, así cuando el promedio es menor que la mediana, puede decirse que la distribución tiene asimetría negativa, lo cual nos confirma que hay diferencia, entre los lotes de un mismo proveedor.

Para saber que factor (proveedor, lote, vaso) era estadísticamente significativo a la variación, se realizó, a cada tiempo de muestreo, un análisis de varianza (ANOVA). Los resultados de dicho análisis se muestran en la tabla No.23

Tabla No .23 ANOVA del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de tabletas de
Alopurinol 300 mg

TIEMPO (MIN)	FUENTE DE VARIACIÓN	SUMA DE CUADRADOS	G.L.	CUADRADOS MEDIO	F	P
15	Proveedor	35347.0	2	17673.5	869.83	0.0000
	Lote	233.635	2	116.817	5.75	0.0044
	Vaso	48.478	5	9.695	0.48	0.7925
	Residual	1991.2	98	20.318		
	TOTAL	37620.3	107			
20	Proveedor	23821.4	2	11910.7	623.49	0.0000
	Lote	189.303	2	94.6516	4.95	0.0089
	Vaso	33.3945	5	6.6788	0.35	0.8814
	Residual	1872.12	98	19.1032		
	TOTAL	25916.2	107			
30	Proveedor	8082.04	2	4041.02	315.06	0.0000
	Lote	99.3369	2	49.6684	3.87	0.0241
	Vaso	33.8572	5	6.7714	0.53	0.7546
	Residual	1256.95	98	12.8261		
	TOTAL	9472.19	107			
45	Proveedor	1556.39	2	778.197	62.59	0.0000
	Lote	70.1011	2	35.0505	2.82	0.0645
	Vaso	85.1796	5	17.0359	1.37	0.2421
	Residual	1218.44	98	12.4331		
	TOTAL	2930.12	107			
60	Proveedor	768.495	2	384.247	48.12	0.0000
	Lote	139.246	2	69.6269	8.72	0.0003
	Vaso	27.1664	5	5.4332	0.68	0.6393
	Residual	782.583	98	7.98554		
	TOTAL	1717.49	107			

Para que un factor sea estadísticamente significativo y afecte la respuesta, en este caso, el por ciento disuelto, los valores de P deben ser menores de 0.05. En la tabla No.23 se observa que el factor vaso no altera el por ciento disuelto en ningún tiempo de muestreo, ya que sus valores de P son mayores a 0.05, el factor proveedor, es estadísticamente significativo en todos los tiempos, el factor lote es estadísticamente significativo a excepción de los tiempos 20, 30, 45 min. Ya que sus valores de P son menores a 0.05.

Se puede concluir al momento que tanto el proveedor como el lote contribuyen a la variación del por ciento disuelto a los diferentes tiempos de muestreo.

Para establecer con certeza la similitud de un perfil de disolución de un medicamento de prueba con un innovador, e indicar si es intercambiable o no, es necesario aplicar el factor de similitud (f_2), según NOM-177-SSA1-1998, cabe resaltar que todos los lotes presentados en este trabajo cumplen con los criterios establecidos para realizar dicha prueba. La tabla No.24 y la figura No.18 muestran los valores de f_2 para cada lote de prueba comparado con los diferentes lotes del medicamento innovador.

Tabla No.24 Factor de Similitud (f_2) tabletas de Alopurinol 300 mg

LOTE INNOVADOR

LOTE PRUEBA	ATIS 1	ATIS 2	ATIS 3
GI.1.1.A	32.24	32.45	29.29
GI.1.2.A	31.25	31.47	27.49
GI.1.3.A	32.77	32.99	28.73
GI.2.1.A	66.53	70.09	68.17
GI.2.2.A	55.79	67.32	66.83
GI.2.3.A	56.79	68.97	63.34

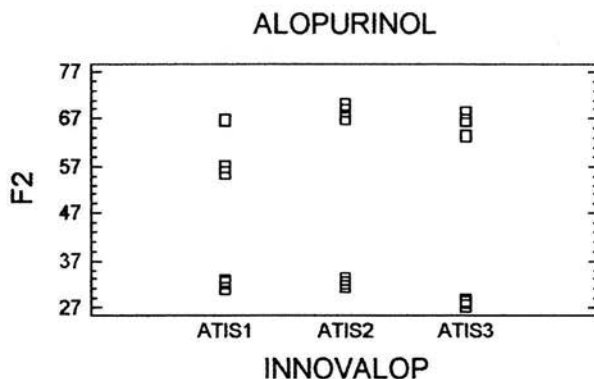


Figura No.18 Valores de f_2 obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de Alopurinol con cada lote de prueba.

Como se puede observar en la tabla No.24 los lotes GI.2.1.A, GI.2.2.A, GI.2.3.A los cuales pertenecen al proveedor II, son los que presentan intercambiabilidad con todos los lotes del medicamento innovador.

Para poder saber si la contribución del lote de prueba o del lote innovador a la variación de los valores de f_2 es estadísticamente significativa se realizó un análisis de varianza, el cual se muestra en la tabla No.25

Tabla No.25 Análisis de varianza de los valores de f_2 obtenidos de los medicamentos evaluados para tabletas de Alopurinol 300 mg

Factor	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrados medios	F	P
Lote Innovador	69.6261	2	34.8131	2.70	0.1074
Lote de Prueba	29.0761	2	14.5381	1.13	0.3555
Residual	154.56	12	12.88		
Total	5460.36	17			

En la tabla No.25 se observa que para los lotes de tabletas de Alopurinol 300 mg, el porcentaje de contribución a la variación tanto del lote innovador, como del lote de prueba no son estadísticamente significativos, porque el valor de P es mayor de 0.05, es decir no hay diferencia entre los lotes del innovador, ni entre los lotes de prueba.

La semejanza de los valores de f_2 para cada uno de los lotes del medicamento innovador se puede observar al graficar los promedios de los valores de f_2 de cada lote de prueba con los diferentes lotes del innovador, tal y como se muestra en la figura No.19

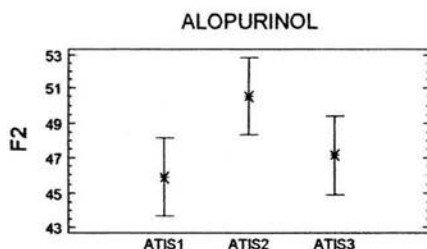


Figura No. 19 Promedio de los valores de f_2 obtenidos cuando se compara cada lote innovador de Alopurinol con cada lote de prueba.

En la figura No.19, se observa que al comparar los promedios de los valores de f_2 de cada lote innovador, se tiene que son semejantes los promedios obtenidos con los lotes ATIS 1 y ATIS 3, mientras que con el lote ATIS 2 se tiene un promedio mayor, es decir tiene valores mayores de f_2 cuando se compara el lote ATIS 2 con cada lote de prueba.

Una manera de demostrar una homogeneidad entre los diferentes lotes de prueba e innovadores es por medio de una tabla de comparación múltiple, la cual demuestra que promedios de f_2 son significativamente diferentes al compararse uno con otros. La tabla No.26 indica el grado de similitud entre lotes.

Tabla No.26 Grado de similitud de los promedios de los valores de f_2 obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes del innovador, para tabletas de Alopurinol 300 mg.

LOTE INNOVADOR	PROMEDIO	GRADO DE SIMILITUD
ATIS 1	45.895	X
ATIS 2	47.141	XX
ATIS 3	50.5483	X
LOTE DE PRUEBA		
Gl.1.1.A	46.691	X
Gl.1.2.A	47.265	X
Gl.1.3.A	49.628	XX
Gl.2.1.A	64.87	X
Gl.2.2.A	62.270	X
Gl.2.3.A	64.721	X

Si lo representamos en una distribución de probabilidad se obtiene la figura No.20, donde el valor de probabilidad indica que por cada 100 lotes diferentes evaluados, solamente un 45.25 % de ellos cumplirá con el criterio de intercambiabilidad al aplicar el factor de similitud f_2 .

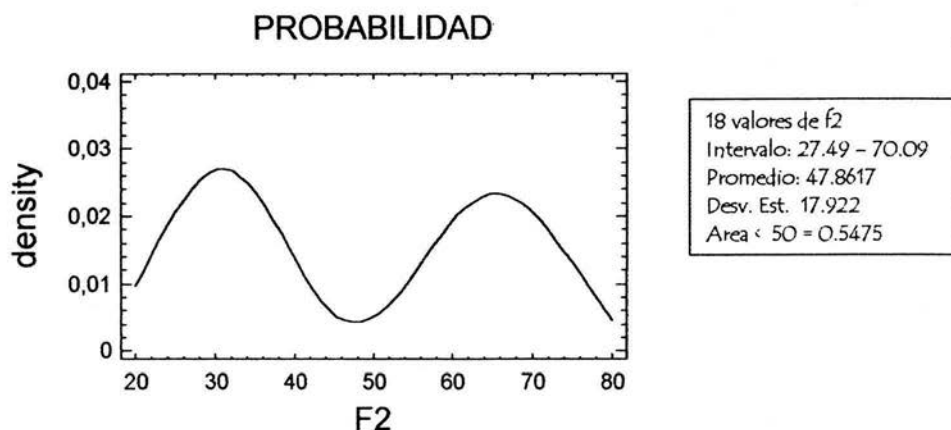


Figura No .20 Gráfica de la distribución de los 18 valores de f_2 obtenidos de los 6 lotes evaluados de tabletas de Alopurinol 300 mg.

5.3.2. Sulindaco

En la figura No 9 se observa que existe diferencia en los perfiles de disolución, de los diferentes lotes correspondientes al medicamento innovador, con los lotes de los medicamentos de prueba, sobre todo al primer tiempo de muestreo, en donde los promedios de por ciento disuelto es menor para los lotes del medicamento de prueba GI.2.5 .

En la tabla No 19 se presenta los promedios del por ciento disuelto a cada tiempo de muestreo donde el proveedor GI.1.5 presenta los porcentajes más altos a los diferentes tiempos de muestreo con respecto a los lotes del medicamento innovador.

Los 3 proveedores presentan en su curva de disolución una parte ascendente y una meseta.

En el apéndice No VII se muestran los valores de por ciento disuelto para cada unidad de dosificación, cumpliendo todos los lotes con la prueba de disolución de $Q = 80\%$.

Lo anterior se confirma debido a que se aplicó un análisis estadístico, el cual se muestra en la Tabla No.27, este análisis permite conocer el comportamiento que tiene los lotes de un mismo proveedor en cada tiempo de muestreo, así como la semejanza o diferencia entre proveedores, mediante el análisis de sus porcentajes de disolución.

Tabla No.27 Estadística descriptiva de los porcentajes de disolución de los diferentes lotes evaluados de cada proveedor de tabletas de Sulindaco 200 mg en cada tiempo de muestreo.

Tiempo	5 (min)			10 (min)			15 (min)		
Proveedor	GI.K*	GI.AP*	CLIN*	GI.K*	GI.AP*	CLIN*	GI.K*	GI.AP*	CLIN*
Mínimo	52.76	30.03	44.83	65.53	45.62	57.04	70.53	50.92	69.23
Máximo	75.48	45.71	56.03	80.70	64.82	76.06	90.64	76.98	87.27
Promedio	65.26	39.76	49.18	71.84	57.12	64.48	78.53	69.79	77.54
Mediana	65.37	39.71	49.00	70.05	57.74	63.52	76.65	70.76	76.84
Moda	65.22	43.35	45.80	79.03	58.04	62.69	83.05	75.88	82.04
Varianza	36.41	12.47	8.38	24.02	20.76	18.21	37.44	30.61	23.96
D.est	6.0340	3.5309	2.8940	4.90165	4.5564	4.2680	6.11877	5.5330	4.8945
C.V.	9.25	8.88	5.88	6.82	7.97	6.62	7.79	7.93	6.31

Tiempo	20 (min)			30 (min)			45 (min)		
Proveedor	GI.K*	GI.AP*	CLIN*	GI.K*	GI.AP*	CLIN*	GI.K*	GI.AP*	CLIN*
Mínimo	73.97	64.75	75.04	84.16	75.20	80.95	90.94	82.80	86.63
Máximo	93.74	81.09	93.81	97.78	94.97	96.95	98.84	97.05	97.23
Promedio	83.29	75.56	83.76	91.39	84.68	90.22	95.12	90.91	94.05
Mediana	81.14	75.67	82.27	92.18	84.56	90.71	95.42	90.63	94.83
Moda	93.74	80.60	81.53	93.86	90.03	92.95	95.60	94.10	95.90
Varianza	41.93	14.32	20.23	12.59	23.43	19.83	3.36	13.10	8.25
D.est	6.4755	3.7846	4.4981	3.54788	4.8407	4.4531	1.8330	3.6195	2.8727
C.V.	7.77	5.0	5.37	3.88	5.72	4.94	1.93	3.98	3.05

Tiempo	60 (min)		
Proveedor	GI.K*	GI.AP*	CLIN*
Mínimo	93.04	88.07	95.01
Máximo	101.31	97.48	99.85
Promedio	97.80	94.63	97.81
Mediana	97.96	95.74	98.24
Moda	97.96	96.17	98.32
Varianza	2.92	6.55	2.10
D.est	1.7079	2.5595	1.4504
C.V.	1.74	2.70	1.48

* GI.K = Genérico Intercambiable Proveedor Kendrick

* GI. AP = Genérico Intercambiable Proveedor Apotex

* GI. CLIN = Medicamento innovador Lab MSD

En la tabla No.27 nos permite establecer el comportamiento de la distribución que presenta cada uno de los proveedores a los diferentes tiempos de muestreo, esto se logra al comparar los valores de promedio y la mediana, así cuando el promedio es mayor que la mediana, puede decirse que la distribución tiene asimetría positiva, por ejemplo, tal y como sucede para el proveedor GI.K. a los 15 minutos del muestreo; cuando el promedio es menor que la mediana la distribución tiene asimetría negativa, por ejemplo para el proveedor GI.AP a los 30 minutos del muestreo, lo cual confirma que hay diferencia, aunque sea pequeña, entre lotes de un mismo proveedor a ese tiempo de muestreo. Para los tiempos subsecuentes, ambos proveedores tienden a comportarse como una población de distribución normal, ya que sus valores de promedio y mediana son muy similares, lo cual indica que no hay diferencia entre los lotes de un mismo proveedor.

Para saber que factor (proveedor, lote, vaso) era estadísticamente significativo a la variación, se realizó a cada tiempo de muestreo un análisis de varianza (*ANOVA*). Los resultados de dicho análisis se muestran en la tabla No.28

Tabla No.28 ANOVA del porcentaje disuelto de los lotes evaluados de tabletas de Sulindaco 200 mg

TIEMPO (MIN)	FUENTE DE VARIACIÓN	SUMA DE CUADRADOS	G.L.	CUADRADOS MEDIO	F	P
5	Proveedor	12050.2	2	6025.09	382.25	0.0000
	Lote	524.937	2	262.468	16.65	0.0000
	Vaso	22.6966	5	4.5393	0.29	0.9185
	Residual	1355.56	86	15.7623		
	TOTAL	13806.1	95			
10	Proveedor	3896.92	2	1948.46	139.36	0.0000
	Lote	699.799	2	349.9	25.03	0.0000
	Vaso	84.3906	5	16.8781	1.21	0.3127
	Residual	1202.44	86	13.9819		
	TOTAL	5882.87	95			

15	Proveedor	1534.13	2	767.063	33.42	0.0000
	Lote	867.309	2	433.654	18.89	0.0000
	Vaso	91.1626	5	18.2325	0.79	0.5567
	Residual	1974.02	86	22.9537		
	TOTAL	4512.91	95			
30	Proveedor	826.85	2	413.425	35.24	0.0000
	Lote	577.201	2	288.601	24.60	0.0000
	Vaso	130.542	5	26.1085	2.23	0.0589
	Residual	1008.97	86	11.7323		
	TOTAL	2614.78	95			
45	Proveedor	332.174	2	166.087	24.35	0.0000
	Lote	136.564	2	68.2822	10.01	0.0001
	Vaso	42.6016	5	8.52033	1.25	0.2934
	Residual	586.502	86	6.81979		
	TOTAL	1103.19	95			
60	Proveedor	252.805	2	126.403	40.36	0.0000
	Lote	95.2536	2	47.6268	15.21	0.0000
	Vaso	15.0668	5	3.01337	0.96	0.4457
	Residual	269.355	86	3.13203		
	TOTAL	606.181	95			

En la tabla No.28 se observa que el que el factor vaso no altera el por ciento disuelto en ningún tiempo de muestreo, ya que sus valores de P son mayores a 0.05, el factor proveedor, es estadísticamente significativo en todos los tiempos, el factor lote es estadísticamente significativo en todos los tiempos, ya que sus valores de P son menores a 0.05.

Se puede concluir al momento que tanto el proveedor como el lote contribuyen a la variación del por ciento disuelto a los diferentes tiempos de muestreo.

Como ya se menciono anteriormente, para establecer con certeza la similitud de un perfil de disolución de un medicamento de prueba con un innovador, e indicar si es intercambiable o no, es necesario aplicar el factor de similitud (f_2), cabe resaltar que todos los lotes cumplen con los criterios establecidos para realizar dicha prueba. La tabla No.29 y la figura No.21 muestran los valores de f_2 para cada lote de prueba comparado con los diferentes lotes del medicamento innovador.

Tabla No.29 Factor de Similitud (f_2) tabletas de Sulindaco 200 mg

LOTE INNOVADOR

LOTE PRUEBA	CLIN 1	CLIN 2
GI.1.1.S	49.54	60.24
GI.1.2.S	58.59	49.24
GI.1.3.S	66.61	54.40
GI.2.1.S	45.94	68.67
GI.2.2.S	58.79	54.82
GI.2.3.S	64.83	61.69

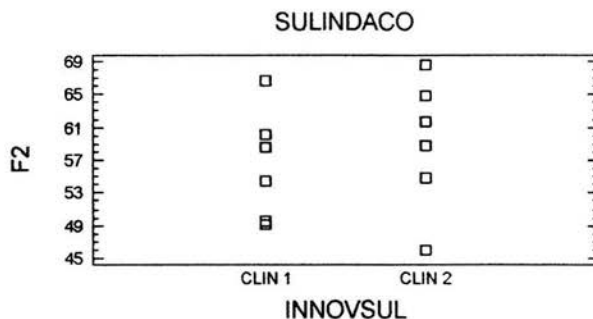


Figura No.21 valores de f_2 obtenidos cuando se compara un mismo lote innovador de Sulindaco con cada lote de prueba.

Como se puede observar en la tabla No.29 los lotes GI.1.3.S, GI.2.2.S, GI.2.3.S son los que presentan intercambiabilidad con todos los lotes del medicamento innovador, los lotes GI.1.1.S, GI.1.2.S, GI.2.1.S solo presentan intercambiabilidad con solo uno de los lotes del medicamento innovador, ya sea con el lote de CLIN 1 ó de CLIN 2

Para poder saber si la contribución del lote de prueba o del lote innovador a la variación de los valores de f_2 es estadísticamente significativa se realizó un análisis de varianza, el cual se muestra en la tabla No.30

Tabla No.30 Análisis de varianza de los valores de f_2 obtenidos de los medicamentos evaluados para tabletas de Sulindaco 200 mg

Factor	Suma de cuadrados	g.l.	Cuadrados medios	F	P
Lote Innovador	21.6545	1	21.6545	0.34	0.5777
Lote de Prueba	102.071	2	51.0354	0.80	0.4853
Residual	444.867	7			
Total	570.48	11			

En la tabla No.30 se observa que para los lotes de tabletas de Sulindaco 200 mg, el porcentaje de contribución a la variación tanto del lote innovador, como del lote de prueba no son estadísticamente significativos, porque el valor de P es mayor de 0.05, es decir no hay diferencia entre los lotes del innovador, ni entre los lotes de prueba.

La semejanza de los valores de f_2 para cada uno de los lotes del medicamento innovador se puede observar al graficar los promedios de los valores de f_2 de cada lote de prueba con los diferentes lotes del innovador, tal y como se muestra en la figura No.22

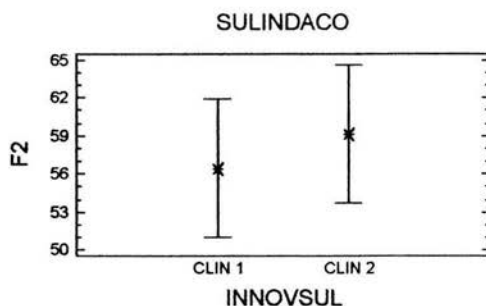


Figura No. 22 Promedio de los valores de F2 obtenidos cuando se compara cada lote innovador de Sulindaco con cada lote de prueba.

En la figura No.22, se observa que al comparar los promedios de los valores de f2 de cada lote innovador, se tiene que son semejantes los promedios obtenidos.

Una manera de demostrar una homogeneidad entre los diferentes lotes de prueba e innovadores es por medio de una tabla de comparación múltiple, la cual demuestra que promedios de f2 son significativamente diferentes al compararse unos con otros. La tabla No.31 indica el grado de similitud entre lotes.

Tabla No .31 Grado de similitud de los promedios de los valores de f_2 obtenidos de los lotes de prueba y de los lotes del innovador, para tabletas de Sulindaco 200 mg.

LOTE INNOVADOR	PROMEDIO	GRADO DE SIMILITUD
CLIN 1	56.436	X
CLIN 2	59.123	X
LOTE DE PRUEBA		
GI.1.1.5	56.097	XX
GI.1.2.5	55.360	X
GI.1.3.5	61.882	X
GI.2.1.5	58.032	X
GI.2.2.5	58.176	XX
G.I.2.3.5	57.380	X

Si lo representamos en una distribución de probabilidad se obtiene la figura No.23, donde el valor de probabilidad indica que por cada 100 lotes diferentes evaluados, el 86 % de ellos cumplirá con el criterio de intercambiabilidad al aplicar el factor de similitud f_2 .

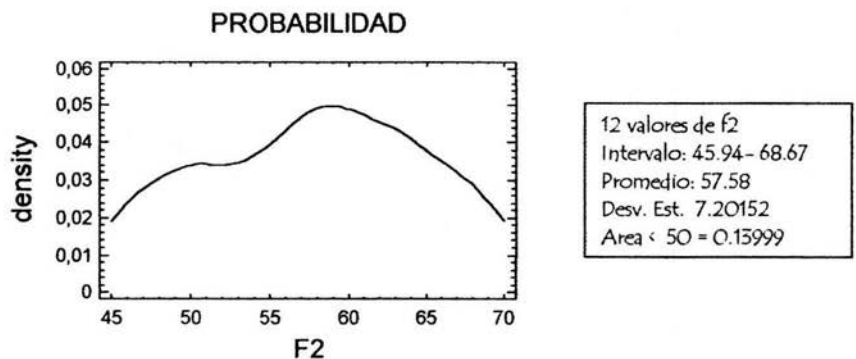


Figura No.23 Gráfica de la distribución de los 12 valores de f_2 obtenidos de los 6 lotes evaluados de tabletas de Sulindaco 200 mg

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Bajo las condiciones experimentales con las que se evaluaron los diferentes lotes del medicamento de prueba, si se encuentra influencia en la decisión de intercambiabilidad, al comparar diferentes lotes de medicamentos de prueba de diferentes proveedores, con respecto a diversos lotes de un medicamento de Referencia.

Para el caso de tabletas de Alopurinol 300mg, solo los lotes (GI.2.1.A, GI.2.2.A, GI.2.3.A) cumplen con el criterio de intercambiabilidad al aplicar el factor de similitud f_2 . Se concluye que el factor proveedor es el que influye en la decisión de intercambiabilidad a lo largo de toda la prueba.

Para el caso de tabletas de Sulindaco 200 mg, solo los lotes (GI.1.3.S, GI.2.2.S, GI.2.3.S), cumplen con el criterio de intercambiabilidad al aplicar el factor de similitud f_2 . Se concluye que el factor proveedor, y el factor lote son los que influyen en la decisión de intercambiabilidad a lo largo de toda la prueba.

CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- 1º. ABDON, H.; "Disolution, Bioavailability and Bioequivalence", Mack 1989 pp 73-75
- 2º. Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos G.I. Publicado en el Diario Oficial de la Federación, 19 de marzo de 1998, pp 46-53
- 3º. Bioavailability and Bioequivalence Requirements pp 190-204
- 4º. British Pharmacopeia B.P. London 1973 pp 18
- 5º. CARDENAS, R.H.L; *Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos*, Universidad Autónoma Metropolitana 1996 pp 45-49
- 6º. CARRETERO, Jorge; Disolución de Medicamentos Genéricos Intercambiables: Indometacina y Paracetamol; Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM. México D.F. 2003
- 7º. CARRION Recio, GONZALEZ C, "Bioequivalencia. Introducción a la correlación *in vivo-in vitro*" Parte I Rev. Cubana Farm 33(2) 137-42 1999
- 8º. CASTAÑEDA, Gilberto. "Medicamentos Originales, genéricos similares y copias; un análisis"; Rev. Informacéutico; pp 26-28. 1998
- 9º. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables Secretaría de Salud. Marzo 2005.
- 10º. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables Diario Oficial de la Federación 17 de Agosto de 1998.
- 11º. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, Segunda Actualización, Diario Oficial de la Federación, 26 de Noviembre 1998.
- 12º. COLLIER Joe. IHEANACHO Ike, "The Pharmaceutical Industry as a informat", The Lancet vol 360 pp 1405-1409 Noviembre 2002

- 13o. Complete Guide to the World Generic Drugs market 1999.
www.colfacor.org.ar/generics página consultada en Noviembre 2003.
- 14°. CRUZ A. "Medicamentos Alternativas de Precio" Agosto 2002.
- 15°. Decreto por el que se reforma la ley General de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación 7 de Mayo de 1997.
- 16o. DRESSMAN Jennifer, GORDON L, AMIDON, "Dissolution testing as a Prognostic Tool for Oral Drug absorption Immediate release dosage Form"; Pharmaceutical Research, Vol 15 1998.
- 17o. Dirección General de Medicamentos y tecnologías para la Salud, programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables; Febrero 2003 Relación de Productos Innovadores o de Referencia, Secretaria de salud.
- 18o. EMELIO John, Manual del centro para la Evaluación en Investigación de Fármacos (en línea) www.fda.gov/cder/spanish.(página consultada Octubre 2002)
- 19°. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 7°. Ed. Secretaria de Salud (2000) pp 245- 249, 1742
- 20o. FDA Guidance for Industry. "Disolution testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms" Agosto 1997
- 21°. GAN, Meyer ; "History and Regulatory Issues of Generic Drugs"; Elsevier Science ; pp 10 S - 13 S
- 22o. GOODMAN y GILMAN. "*Las bases farmacológicas de la Terapéutica*" 8 ed. 1999. pp 697-699, 680-682
- 23o. FUENTES, Inés, RODRIGUEZ Sofía, CASTRO Nelly; "Influencia de la filtración en el perfil de disolución de formas farmacéuticas sólidas"; Revista mexicana De Ciencias Farmacéuticas Vol.33 num. 1 pp 11-16

- 24o. GORDON, L. AMIDON, Lawrence, "Biopharceutics Classification System"; The Scientific Basis for Biowaiver Extensions; Pharmaceutical Research, Vol 19, No 7 July 2002.
- 25°. <http://www.salud.gob.mx> (página consultada en Septiembre 2003)
- 26o. <http://www.geocities.com/esalac/genericos> (Página consultada Septiembre 2003)
- 27o. <http://www.morgain.ia.unam.mx/Ramírez.html> (página consultada Febrero 2003)
- 28°. <http://www.whitwhouse.gov.news.html> (página consultada Mayo 2003)
- 29°. <http://ecoportal.net/articulos/genericos.htm> (página consultada Febrero 2003)
- 30°. JANTW, Skoung, HAINSTEAD, Freeman; "Estrategia para el desarrollo y validación de pruebas de disolución para formas sólidas orales", Pharmaceutical Technology Diciembre 1996.
- 31o. JEFFREY Moore, H Henry, "Mathematical comparison of Dissolution Profiles", Pharmaceutical Technology, June 1996
- 32°. Norma Oficial Mexicana NOM 177 SSA1-1998 , que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es Intercambiable. Requisitos que deben sujetare los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- 33°. PDR Generics Medical Economic 4 ed. 1998 pp 88-91
- 34°. Reglamento de Insumos para la salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación 4 de Febrero de 1998.
- 35°. REMINGTON. Farmacia, Tomo I, 19 ed. 1998 pp 868-883; Tomo II pp 1847, 1851-1853,
- 36°. RODRIGUEZ J.M; "Medicamentos Genéricos Intercambiables; Una Perspectiva Biofarmacéutica", Informacéutico, Vol 7, No 3, pp 39-40

- 37o. RODRIGUEZ J.M; Automatización en la Disolución de Medicamentos; Canifarma; pp 1-10
- 38°. SAGAON T; Innovación en la Industria Farmacéutica en América; enFarma Vol. 3 No 5 pp 30-34
- 39o. S.V Dighe, A review of the Safety of Generic Drugs. Elsevier Sciencie Inc 1999
- 40o. The Merck Index on CD-ROM
- 41°. TOVAR C; Disolución de Medicamentos Genéricos Intercambiables: Ácido Acetilsalicílico y Naproxeno; tesis de Licenciatura Facultad de Química, UNAM, México D.F. 2002
- 42o. United States pharmacopea USP XXIV (2000) pp 62-63, 1582
- 43o. WAGNER , Drug Intell, Clin Pharm; pp 4,32 1970
- 44o. en Farma " Revista Oficial del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. Edición Especial 2004

APÉNDICES

APÉNDICE I

Linealidad y precisión del sistema para cada curva de Alopurinol

CURVA A			CURVA B		
($\mu\text{g/ml}$)	Absorbancia	Factor de respuesta	($\mu\text{g/ml}$)	Absorbancia	Factor de respuesta
1.264	0.066	0.0522	1.264	0.066	0.0522
3.792	0.199	0.0524	3.792	0.199	0.0524
7.585	0.396	0.0522	7.585	0.396	0.0522
10.113	0.533	0.0527	10.113	0.533	0.0527
13.905	0.729	0.0524	13.905	0.728	0.0523
15.802	0.842	0.0532	15.802	0.840	0.0531
	PROMEDIO	0.0525		PROMEDIO	0.0524
	% C.V.	0.7		% C.V.	1.5

APÉNDICE II

Linealidad y precisión del sistema para cada curva de Sulindaco

CURVA A			CURVA B		
($\mu\text{g/ml}$)	Absorbancia	Factor de respuesta	($\mu\text{g/ml}$)	Absorbancia	Factor de respuesta
1.789	0.067	0.0374	1.789	0.063	0.0352
5.367	0.196	0.0365	5.367	0.191	0.0355
10.735	0.390	0.0363	10.735	0.369	0.0343
14.313	0.519	0.0362	14.313	0.497	0.0347
17.891	0.650	0.0363	17.891	0.641	0.0358
21.470	0.768	0.0357	21.470	0.753	0.0350
	PROMEDIO	0.0364		PROMEDIO	0.0351
	% C.V.	1.52		% C.V.	1.53

Factor de respuesta = absorbancia de la muestra / concentración de la muestra

% C.V. = Coeficiente de variación del factor de respuesta.

APÉNDICE III

Valores de Absorbancia para las curvas de linealidad del método día 1 y 2 para los lotes G.I.1.3.A, G.I.2.3.A y ATIS1 (Alopurinol)

G.I.1.3.A DIA 1

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)				Absorbancias 250 nm	
1.270	0.070	4.474	4.464	4.456	0.136	0.137	0.135
3.811	0.210	7.015	7.005	6.997	0.277	0.276	0.273
7.623	0.407	10.827	10.817	10.809	0.482	0.484	0.483
10.164	0.539	13.368	13.358	13.350	0.620	0.620	0.622
13.975	0.754	17.179	17.169	17.161	0.818	0.813	0.820
15.881	0.853	18.921	19.075	19.067	0.938	0.936	0.930

G.I.1.3.A DIA 2

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)				Absorbancias 250 nm	
1.334	0.069	4.538	4.520	4.528	0.137	0.136	0.136
4.002	0.210	7.206	7.188	7.196	0.279	0.278	0.278
8.004	0.415	11.208	11.190	11.198	0.487	0.488	0.488
10.672	0.542	13.876	13.858	13.866	0.620	0.620	0.624
14.674	0.756	17.878	17.860	17.868	0.818	0.820	0.818
16.675	0.850	19.879	19.861	19.869	0.940	0.940	0.941

G.I.2.3.A DIA 1

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)				Absorbancias 250 nm	
1.270	0.068	5.494	5.514	5.514	0.136	0.135	0.134
3.811	0.207	8.035	8.055	8.055	0.269	0.270	0.269
7.623	0.418	11.847	11.867	11.867	0.481	0.480	0.478
10.164	0.554	14.388	14.408	14.408	0.610	0.610	0.618
13.975	0.757	18.199	18.219	18.219	0.823	0.820	0.822
15.881	0.870	20.105	20.125	20.125	0.926	0.926	0.928

CONTINUACIÓN

GI.2.3.A DIA 2

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)				Absorbancias 250 nm	
1.270	0.068	5.494	5.472	5.420	0.135	0.136	0.135
3.811	0.206	8.035	8.013	7.961	0.272	0.274	0.272
7.623	0.403	11.847	11.825	11.773	0.478	0.480	0.480
10.164	0.546	14.388	14.366	14.314	0.612	0.612	0.612
13.975	0.748	18.2	18.177	18.125	0.819	0.818	0.818
15.881	0.847	20.105	20.083	20.031	0.926	0.928	0.928

ATIS 1 DIA 1

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)				Absorbancias 250 nm	
1.270	0.068	4.457	4.461	4.453	0.136	0.135	0.135
3.811	0.207	6.998	7.0	6.994	0.273	0.276	0.272
7.623	0.418	10.81	10.814	10.806	0.480	0.480	0.480
10.164	0.554	13.351	13.355	13.347	0.613	0.612	0.612
13.975	0.757	17.162	17.166	17.158	0.817	0.818	0.818
15.881	0.870	19.068	19.072	19.064	0.929	0.928	0.930

ATIS 1 DIA 2

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)				Absorbancias 250 nm	
1.270	0.068	4.448	4.461	4.478	0.135	0.135	0.134
3.811	0.206	6.989	7.0	7.019	0.272	0.274	0.276
7.623	0.403	10.801	10.814	10.831	0.480	0.480	0.480
10.164	0.546	13.342	13.355	13.372	0.612	0.618	0.614
13.975	0.748	17.153	17.166	17.183	0.818	0.820	0.818
15.881	0.847	19.059	19.072	19.089	0.929	0.930	0.928

APÉNDICE IV

Valores de Absorbancia para las curvas de linealidad del método día 1 y 2 para los lotes GI.1.3.5, GI.2.1.5, CLIN 1.

GI.1.3.5 DIA 1

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)				Absorbancias 250 nm	
1.814	0.062	3.487	3.487	3.502	0.246	0.250	0.250
5.444	0.182	7.117	7.12	7.132	0.363	0.368	0.370
10.89	0.381	12.563	12.566	12.578	0.566	0.568	0.570
14.518	0.505	16.191	16.194	16.206	0.692	0.696	0.698
18.148	0.630	19.821	19.824	19.836	0.810	0.820	0.828
21.777	0.742	23.45	23.453	23.465	0.918	0.930	0.936

GI.1.3.5 DIA 2

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)				Absorbancias 250 nm	
1.814	0.066	3.487	3.487	3.494	0.250	0.251	0.251
5.444	0.200	7.12	7.117	7.124	0.380	0.381	0.381
10.89	0.394	12.566	12.563	12.57	0.570	0.571	0.570
14.518	0.526	16.194	16.191	16.198	0.706	0.704	0.705
18.148	0.652	19.824	19.821	19.828	0.826	0.833	0.830
21.777	0.782	23.453	23.45	23.457	0.963	0.965	0.963

GI.2.1.5 DIA 1

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)				Absorbancias 250 nm	
1.808	0.064	3.488	3.489	3.488	0.225	0.224	0.225
5.425	0.198	7.105	7.106	7.105	0.362	0.360	0.364
10.850	0.396	12.53	12.531	12.53	0.568	0.565	0.566
14.467	0.520	16.147	16.148	16.147	0.690	0.692	0.690
18.084	0.648	19.764	19.765	19.764	0.816	0.818	0.817
21.700	0.768	23.38	23.40	23.38	0.948	0.946	0.945

CONTINUACIÓN

GI.2.1.5 DIA 2

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)			Absorbancias 250 nm		
1.802	0.064	3.482	3.482	3.482	0.238	0.237	0.238
5.405	0.189	7.085	7.085	7.085	0.368	0.366	0.364
10.812	0.382	12.492	12.492	12.492	0.548	0.548	0.550
14.416	0.508	16.096	16.096	16.096	0.676	0.678	0.677
18.020	0.634	19.7	19.7	19.7	0.808	0.810	0.810
21.624	0.755	23.304	23.304	23.304	0.930	0.930	0.928

CLIN1 DIA 1

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)			Absorbancias 250 nm		
1.834	0.066	3.51	3.51	3.514	0.246	0.247	0.246
5.502	0.2	7.178	7.178	7.182	0.380	0.381	0.381
11.0	0.394	12.676	12.676	12.68	0.570	0.571	0.570
14.672	0.526	16.348	16.348	16.354	0.706	0.704	0.705
18.340	0.652	20.016	20.016	20.020	0.826	0.833	0.830
22.0	0.782	23.676	23.676	23.682	0.963	0.965	0.963

CLIN1 DIA 2

SISTEMA		ESTÁNDAR ADICIONADO					
($\mu\text{g/ml}$)	absorbancia	($\mu\text{g/ml}$)			Absorbancias 250 nm		
1.808	0.063	3.481	3.484	3.484	0.250	0.250	0.250
5.425	0.183	7.098	7.101	7.101	0.368	0.371	0.369
10.850	0.382	12.523	12.526	12.526	0.571	0.570	0.568
14.467	0.507	16.14	14.470	14.470	0.691	0.692	0.690
18.084	0.635	19.760	18.087	18.087	0.820	0.821	0.817
21.700	0.756	23.373	21.703	21.703	0.941	0.940	0.936

APÉNDICE V

Valores de por ciento de recobro para cada nivel de concentración de las curvas preparadas para la linealidad del método para tabletas de Alopurinol 300 mg.

G.I.1.3.A

		DIA 1			DIA 2		
($\mu\text{g/ml}$)	A	B	C	A	B	C	
1.270	101	99	99	103	103	102	
3.811	100	99	99	101	101	101	
7.623	102	102	103	101	102	102	
10.164	103	102	103	102	102	103	
13.975	100	99	100	99	100	100	
15.881	102	102	101	103	103	103	
		Promedio		101			
		Desv. Estándar		1.4049			
		% C.V.=		1.39			

G.I.2.3.A

		DIA 1			DIA 2		
($\mu\text{g/ml}$)	A	B	C	A	B	C	
1.270	103	102	102	103	102	102	
3.811	98	99	99	100	101	100	
7.623	99	99	99	102	103	103	
10.164	98	98	100	100	100	100	
13.975	100	100	100	101	100	101	
15.881	99	99	99	102	102	102	
		Promedio		100			
		Desv. Estándar		1.4698			
		% C.V.=		1.46			

CONTINUACIÓN

ATIS 1

		DIA 1			DIA 2		
($\mu\text{g/ml}$)	A	B	C	A	B	C	
1.270	100	98	101	103	101	100	
3.811	99	100	99	100	101	102	
7.623	99	98	99	103	103	103	
10.164	98	98	98	100	101	100	
15.975	99	99	99	101	101	100	
15.881	99	99	99	102	102	102	
Promedio				100			
Desv. Estándar				1.4612			
% C.V. =				1.46			

APÉNDICE VI

Valores de por ciento de recobro para cada nivel de concentración de las curvas preparadas para la linealidad del método para tabletas de Sulindaco de 200 mg

G.1.1.3.5

		DIA 1			DIA 2		
($\mu\text{g/ml}$)	A	B	C	A	B	C	
1.814	98	102	103	98	100	99	
5.444	98	100	101	97	98	98	
10.888	99	100	101	98	98	98	
14.518	100	101	101	99	99	99	
18.148	99	100	102	98	99	99	
21.777	99	100	101	99	100	99	
Promedio				100			
Desv. Estándar				1.0761			
% C.V. =				1.08			

CONTINUACIÓN

G.I.2.1.5

		DIA 1			DIA 2	
($\mu\text{g/ml}$)	A	B	C	A	B	C
1.808	101	102	100	100	101	102
5.425	102	102	102	103	102	101
10.850	103	103	102	98	98	99
14.467	102	103	102	99	100	99
18.084	101	102	101	100	101	100
21.700	103	102	102	100	100	100
		Promedio		101		
		Desv. Estándar		1.0494		
		% C.V. =		1.04		

CLIN1.

		DIA 1			DIA 2	
($\mu\text{g/ml}$)	A	B	C	A	B	C
1.834	101	102	101	100	98	98
5.502	100	101	101	99	100	99
11.004	99	99	99	101	100	99
14.672	100	100	100	99	99	99
18.340	99	100	100	100	100	99
22.008	100	100	100	100	99	99
		Promedio		100		
		Desv. Estándar		0.72556		
		% C.V. =		0.72		

APÉNDICE VII

Porcentaje de disolución de cada unidad de dosificación de cada uno de los lotes evaluados

ALOPURINOL

G.I.1.1.A

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15	92.38	93.76	91.28	91.55	94.59	93.07	92.38	93.07	93.76	94.18	94.87	93.21
20	93.52	93.10	92.14	92.69	94.34	91.32	93.10	93.52	93.79	94.62	94.89	93.79
30	93.54	91.90	92.45	93.81	93.27	92.45	93.54	94.36	93.81	94.09	94.63	93.54
45	93.69	93.29	92.47	93.42	92.88	92.74	93.15	94.65	94.10	94.10	94.51	93.83
60	94.65	93.98	94.25	93.84	95.06	91.95	94.38	95.06	94.65	95.33	94.65	94.38

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	% C.V.
15	91.28	94.87	93.18	1.1318	1.21
20	91.32	94.89	93.4	1.0228	1.09
30	91.90	94.63	93.45	0.8184	0.88
45	92.47	94.65	93.57	0.6962	0.74
60	91.95	95.33	94.35	0.8738	0.92

G.I.1.2.A

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15	94.92	95.62	96.04	95.34	95.06	95.76	93.25	93.53	94.37	92.97	93.25	91.85
20	95.93	96.48	96.76	94.54	95.23	94.95	94.95	93.98	93.84	93.98	96.20	95.79
30	96.63	95.25	93.73	93.73	94.97	95.80	93.32	92.49	93.04	92.90	95.11	94.15
45	96.09	94.17	95.13	93.75	95.27	94.72	93.07	92.11	92.38	92.93	96.09	92.38
60	95.96	95.96	95.82	95.96	95.55	94.86	94.04	94.86	93.77	94.04	96.37	94.86

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C.V.
15	94.85	96.04	94.33036	1.3336918	1.41
20	93.84	96.76	95.21891	1.0149302	1.06
30	92.49	96.63	94.26094	1.2851605	1.36
45	92.11	96.09	94.00617	1.44792	1.54
60	93.77	96.37	95.17139	0.8856172	0.93

CONTINUACIÓN

G.I.1.3.A

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15	89.72	90.27	90.00	91.38	94.43	91.10	92.21	92.77	93.60	93.87	94.15	93.60
20	89.77	91.98	91.56	92.25	93.63	91.15	92.94	93.35	93.35	94.32	94.45	93.77
30	92.42	92.01	92.28	92.42	93.79	91.74	93.10	93.93	93.93	94.06	94.20	93.10
45	92.58	93.13	92.31	92.99	93.67	92.58	92.99	94.49	94.08	95.03	94.08	93.40
60	93.55	94.09	93.41	93.55	94.50	92.74	94.22	94.90	94.77	94.90	94.22	93.95

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST.	C.V.
15	89.72	94.43	92.26	1.71468	1.86
20	89.77	94.45	92.71	1.40103	1.51
30	91.74	94.20	93.08	0.88519	0.95
45	92.31	95.03	93.44	0.84004	0.90
60	92.74	94.90	94.07	0.66539	0.70

G.I.2.1.A

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15	52.27	51.58	54.34	52.96	51.02	53.79	51.99	51.16	52.54	53.79	52.41	55.72
20	59.18	61.25	61.95	62.08	62.36	61.81	63.05	63.33	65.82	64.71	64.57	66.78
30	74.39	78.26	78.54	79.92	78.26	78.67	80.06	80.61	81.58	80.20	78.81	78.67
45	84.76	86.83	89.60	90.15	88.35	87.25	91.26	89.32	91.67	92.36	93.19	93.75
60	93.75	96.23	96.79	95.13	96.51	94.85	97.06	95.96	97.89	95.54	97.20	97.62

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST.	C.V.
15	51.02	55.72	52.80	1.3949	2.64
20	59.18	66.78	63.07	2.1132	3.35
30	74.39	81.58	79.00	1.7953	2.27
45	94.76	93.75	89.87	2.7374	3.04
60	93.75	97.89	96.21	1.2265	1.27

CONTINUACIÓN

G.I.2.2.A

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15	42.78	49.34	46.13	47.95	54.93	58.00	60.79	58.70	60.93	58.84	60.93	62.19
20	49.20	56.88	57.86	53.67	63.30	64.84	64.00	59.81	59.25	65.54	63.30	63.72
30	71.26	69.58	68.33	70.56	69.58	68.33	68.75	68.33	68.61	70.00	68.47	71.26
45	86.34	93.88	93.32	91.36	93.04	88.43	74.19	75.87	79.64	80.06	84.38	79.64
60	92.06	94.57	94.16	91.64	94.85	89.41	91.08	91.08	84.10	86.76	90.81	84.52

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C. V.
15	42.78	60.93	55.12	6.7581	12.26
20	49.2	65.64	60.11	5.0194	8.35
30	68.33	71.26	69.42	1.1308	1.62
45	74.19	93.88	85.01	7.0662	8.31
60	84.1	94.85	90.42	3.6332	4.01

G.I.2.3.A

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15	54.68	55.77	57.82	57.27	52.35	56.86	58.78	54.13	56.86	54.68	55.09	53.31
20	61.51	60.56	65.07	66.02	62.88	64.11	66.57	63.43	61.51	63.97	63.84	63.29
30	76.55	77.37	77.64	79.42	78.19	81.47	82.01	79.28	80.37	79.28	78.73	74.50
45	85.84	86.94	88.71	89.12	90.08	91.58	94.73	93.22	90.63	92.81	93.50	90.63
60	95.14	95.82	96.50	94.04	97.19	97.46	98.01	98.28	95.14	95.41	95.82	94.04

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C. V.
15	52.35	58.78	55.63	1.9295	3.468123
20	60.56	66.57	63.56	1.8067	2.842475
30	74.5	82.01	78.73	2.0909	2.655588
45	85.84	94.73	90.65	2.7004	2.979021
60	94.04	98.28	96.07	1.4310	1.489514

CONTINUACIÓN

ATIS1

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15	52.74	55.92	58.42	63.82	52.87	65.63	60.91	55.37	59.67	63.41	62.85	59.25
20	54.65	61.54	63.61	70.77	56.30	70.77	70.50	66.09	70.50	70.22	68.84	69.40
30	63.39	72.85	70.93	79.70	63.80	74.08	74.22	73.67	74.22	74.49	72.71	74.49
45	77.61	85.66	78.16	86.61	78.30	84.84	78.98	80.34	86.88	86.06	84.43	82.25
60	82.19	85.58	81.24	85.58	83.27	85.58	86.39	83.95	85.58	85.71	83.95	83.68

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C. V.
15	52.74	65.63	59.24	4.3134278	7.28
20	54.65	70.77	66.10	5.8146337	8.80
30	63.39	79.7	72.38	4.5790462	6.32
45	77.61	86.88	82.51	3.636257	4.40
60	81.24	86.39	84.39	1.6035528	1.90

ATIS 2

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15	51.57	59.37	63.53	62.98	51.05	62.56	52.43	62.42	52.57	52.43	63.39	56.04
20	61.08	65.66	68.42	71.32	57.25	68.69	65.25	70.35	60.97	61.38	57.66	60.42
30	75.28	72.70	77.91	79.28	78.46	79.70	71.05	74.90	77.91	74.35	75.31	82.58
45	84.13	85.52	88.25	81.57	80.75	87.02	79.38	80.20	89.48	83.48	89.48	90.30
60	90.30	92.09	89.65	90.87	87.89	86.80	90.60	93.58	90.87	85.72	87.89	89.24

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C. V.
15	51.05	63.53	57.53	5.299476	9.21
20	57.25	71.32	64.04	4.889	7.63
30	71.05	82.58	76.62	3.258496	4.25
45	79.38	90.30	84.96	3.937742	4.63
60	85.72	93.58	89.63	2.250036	2.51

CONTINUACIÓN

ATIS 3

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15	53.10	58.69	45.84	53.24	44.73	47.52	50.45	44.45	42.21	45.98	57.01	44.45
20	61.84	65.86	63.50	50.59	50.73	52.25	55.31	61.42	51.14	54.34	61.42	52.53
30	72.68	74.75	74.61	72.54	76.40	72.95	73.92	77.51	78.75	77.65	80.13	73.23
45	84.90	85.31	84.08	85.17	86.96	86.41	84.62	85.17	85.17	88.19	87.23	85.31
60	91.66	93.16	90.29	91.52	91.52	92.75	93.02	91.38	91.66	93.84	91.93	93.29

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C.V.
15	42.21	58.69	48.97	5.411507	11.04
20	50.73	65.86	56.74	5.638148	9.93
30	72.54	80.13	75.43	2.588324	3.43
45	84.08	88.19	85.71	1.214738	1.41
60	90.29	93.84	92.17	1.030185	1.11

SULINDACO

G.I.1.1.5

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	72.81	71.97	71.47	75.48	68.97	70.47	74.64	73.64	68.30	73.31	73.98	67.47
10	79.04	80.20	77.38	78.87	75.89	77.38	78.54	80.70	74.56	79.04	78.21	77.88
15	90.64	87.83	88.49	86.19	84.37	87.34	83.05	87.67	85.69	86.68	83.05	85.36
20	92.92	92.26	91.44	93.74	93.74	91.77	88.98	91.77	89.97	90.79	93.41	90.13
30	93.54	94.02	97.61	93.86	95.17	93.86	92.88	94.51	91.58	91.90	97.78	92.88
45	95.60	95.92	98.84	96.90	95.60	94.63	93.98	94.30	93.17	95.27	98.84	93.17
60	96.66	96.99	98.60	98.92	98.28	96.34	96.50	96.99	95.54	96.34	98.92	97.47

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C.V.
5	67.47	75.48	71.88	2.5906	3.60
10	74.56	80.7	78.14	1.7115	2.19
15	83.05	90.64	86.36	2.2392	2.59
20	88.98	93.74	91.74	1.5606	1.70
30	91.58	97.78	94.13	1.9478	2.07
45	93.17	98.84	95.52	1.9058	1.99
60	95.54	98.92	97.30	1.1329	1.16

G.I.1.2.5

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	61.66	63.02	67.76	65.22	65.73	65.22	66.41	62.34	66.91	64.03	63.35	61.32
10	67.89	66.04	73.29	68.57	69.41	68.40	68.74	67.05	70.42	68.40	67.05	65.53
15	75.90	74.05	78.08	72.21	75.06	73.38	72.21	71.70	70.53	71.37	71.70	74.56
20	79.97	79.30	81.31	75.14	79.30	78.47	77.47	77.47	77.97	73.97	74.64	82.97
30	90.30	87.31	92.45	87.48	90.30	84.16	84.83	89.80	91.62	86.15	95.78	95.77
45	95.55	93.57	96.38	92.59	94.23	90.94	91.93	95.39	94.40	95.55	95.88	94.25
60	97.96	96.32	99.92	93.70	97.96	93.04	98.45	97.47	96.81	97.96	97.96	97.79

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C.V.
5	61.32	67.76	64.41	2.11	3.28
10	65.53	73.29	68.40	2.06	3.01
15	70.53	78.08	73.40	2.21	3.00
20	73.97	92.97	78.17	2.68	3.43
30	84.16	95.77	89.50	3.60	4.02
45	90.94	96.38	94.22	1.69	1.79
60	93.04	99.92	97.11	1.96	2.01

CONTINUACIÓN

G.1.1.3.5

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	60.58	59.05	61.77	61.26	54.29	59.90	65.51	53.10	57.69	66.71	61.26	52.76
10	68.20	67.86	69.89	70.90	72.59	67.86	70.23	67.18	67.35	71.75	67.35	66.50
15	75.38	77.24	75.05	76.73	77.91	75.72	76.56	71.18	74.04	79.59	77.91	72.69
20	79.31	80.98	78.14	81.65	82.99	77.97	80.31	75.30	78.31	82.99	80.31	81.32
30	89.17	89.51	90.84	92.50	91.50	94.50	93.33	85.85	92.50	94.50	87.51	84.85
45	95.45	95.95	94.29	96.94	95.95	98.26	96.28	93.80	95.45	98.26	93.63	93.13
60	99.01	99.34	98.69	100.00	99.34	101.32	99.34	96.71	99.01	100.49	97.70	97.04

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C. V.
5	52.76	66.71	59.49	4.45	7.48
10	66.5	72.59	68.97	2.01	2.91
15	71.18	79.59	75.83	2.37	3.12
20	75.3	82.99	79.97	2.27	2.83
30	84.85	94.5	90.55	3.22	3.56
45	93.13	98.26	95.61	1.70	1.77
60	96.71	101.32	99.00	1.34	1.35

G.1.2.1.5

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	42.02	41.51	39.49	35.61	41.01	44.88	38.14	40.16	38.65	44.21	43.70	44.55
10	62.74	59.05	60.89	48.32	58.04	63.91	58.04	60.39	57.71	59.22	61.06	55.03
15	74.55	70.39	73.89	58.05	70.05	74.89	69.05	73.22	72.22	73.89	75.55	69.39
20	79.60	78.28	81.09	66.01	75.63	80.27	77.28	77.95	77.78	80.60	80.60	76.95
30	87.06	87.39	90.85	90.03	87.23	89.04	88.71	90.03	94.97	90.03	89.04	88.38
45	93.29	94.93	97.06	94.11	89.19	96.07	94.11	92.80	96.56	94.11	96.40	92.80
60	96.18	96.18	97.48	97.15	95.20	97.48	96.01	96.18	97.15	97.15	96.83	95.85

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C. V.
5	35.61	44.88	41.16	2.89	7.02
10	48.32	63.91	58.70	4.05	6.89
15	58.05	75.55	71.26	4.73	6.63
20	66.01	81.09	77.67	4.05	5.21
30	87.06	94.97	89.40	2.14	2.39
45	89.19	97.06	94.28	2.18	2.31
60	95.2	97.48	96.57	0.73	0.75

CONTINUACIÓN

G.I.2.2.5.

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	36.63	34.32	39.93	30.03	45.71	43.89	38.28	36.80	37.95	33.82	38.94	38.45
10	52.35	48.90	57.93	45.62	62.04	52.68	51.86	52.52	55.14	57.11	51.37	54.65
15	66.26	50.92	71.49	56.96	73.77	64.47	67.89	67.40	70.18	73.77	71.16	63.98
20	73.68	68.65	80.01	64.75	78.55	70.27	72.71	75.14	76.28	77.58	73.36	74.66
30	82.63	77.78	90.21	75.20	88.60	79.24	85.53	89.73	88.28	79.56	87.47	83.60
45	85.53	83.76	94.68	82.80	88.74	85.37	91.15	93.39	89.86	87.78	89.54	88.74
60	89.83	88.07	96.37	90.15	91.10	89.83	93.66	94.30	92.86	90.78	91.42	93.02

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C.V.
5	30.03	45.71	37.90	4.23	11.16
10	45.62	62.04	53.51	4.30	8.02
15	50.92	73.77	66.52	6.83	10.26
20	64.75	80.01	73.80	4.33	5.86
30	75.2	90.21	83.99	5.10	6.06
45	82.8	94.68	88.44	3.65	4.12
60	88.07	96.37	91.78	2.32	2.52

G.I.2.3.5

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	39.02	35.30	40.20	43.07	38.51	40.87	41.55	43.24	44.59	36.82	39.19	40.37
10	55.76	57.44	56.77	54.58	56.77	61.47	64.83	62.81	59.45	60.80	57.77	61.47
15	66.47	69.14	69.81	72.14	76.99	76.65	68.14	69.14	72.64	74.65	71.14	72.14
20	74.56	73.90	75.72	74.39	74.89	77.72	74.06	73.40	74.39	75.56	75.89	77.88
30	81.24	80.08	80.74	78.43	80.41	80.25	79.59	82.06	82.39	81.73	79.26	81.57
45	88.33	87.84	89.81	91.12	88.49	91.28	92.92	93.74	90.13	88.16	89.64	88.66
60	95.66	95.49	96.80	94.35	93.86	94.19	95.00	95.82	95.98	96.31	97.15	95.98

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C.V.
5	35.3	44.59	40.23	2.69	6.69
10	54.58	64.83	59.16	3.13	5.29
15	66.47	76.99	71.59	3.29	4.60
20	73.4	77.88	75.20	1.43	1.90
30	78.43	82.39	80.65	1.20	1.49
45	87.84	93.74	90.01	1.92	2.13
60	93.86	97.13	95.55	1.02	1.07

CONTINUACIÓN

CLIN 1

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	45.81	56.04	52.63	45.47	53.65	51.94	52.97	47.34	45.81	48.37	47.00	48.71
10	63.52	76.06	73.01	60.13	68.94	65.05	70.98	66.74	65.38	59.62	63.01	63.52
15	75.81	87.27	86.93	69.74	82.04	74.29	82.21	76.65	80.36	82.04	69.23	82.04
20	80.74	93.82	92.98	75.05	87.78	78.56	88.79	84.60	89.79	83.09	80.74	87.78
30	87.45	96.95	95.12	80.95	92.79	85.12	92.95	92.95	91.95	95.62	95.29	96.12
45	95.57	97.23	96.90	86.63	95.90	86.96	96.40	95.90	94.74	95.90	96.24	96.73
60	99.31	98.98	98.32	95.69	98.32	96.67	98.82	98.16	97.17	97.66	98.82	97.50

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROMEDIO	D. EST	C. V.
5	45.47	56.04	49.64	3.62	7.28
10	59.62	76.06	66.33	5.05	7.62
15	69.23	87.27	79.05	5.96	7.53
20	75.05	93.82	85.31	5.83	6.83
30	80.95	96.95	91.94	4.93	5.36
45	86.63	97.23	94.59	3.70	3.91
60	95.69	99.31	97.95	1.06	1.08

CLIN 2

Tiempo/vaso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	48.84	49.17	50.18	46.17	49.84	50.51	49.51	49.17	51.85	46.84	44.83	47.67
10	60.86	65.51	64.52	61.53	62.69	62.69	63.69	65.35	62.86	57.04	62.69	62.19
15	73.24	76.55	79.02	77.37	80.34	72.42	71.59	72.09	75.72	76.55	77.04	80.34
20	79.40	81.86	84.49	82.69	81.54	80.55	81.54	81.54	81.54	81.86	83.51	85.97
30	84.02	87.28	87.94	90.55	90.88	84.67	85.16	85.65	88.75	92.51	90.55	94.14
45	91.98	92.31	94.91	94.74	93.93	92.31	90.36	91.66	95.39	95.56	94.26	94.74
60	99.05	98.56	97.27	99.53	96.46	98.56	95.17	95.01	99.85	99.69	97.43	95.49

TIEMPO	MÍNIMO	MÁXIMO	PROM.	D. EST	C. V.
5	44.83	51.85	48.72	1.99	4.09
10	57.04	65.51	62.63	2.26	3.61
15	71.59	80.34	76.02	3.10	4.08
20	79.40	85.97	82.21	1.76	2.14
30	84.02	94.14	88.51	3.27	3.70
45	90.36	95.56	93.51	1.71	1.83
60	95.01	99.85	97.67	1.80	1.84