



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO

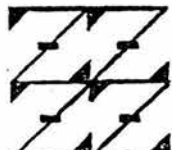
P R E S E N T A:

Nadia Verónica Gómez Lara

ASESORES:

Q.F.B. Olga Celia Pérez García

Q.F.B. Ma Del Rosario Benítez Velásquez



**LO HUMANO
EJE
DE NUESTRA REFLEXION**

MÉXICO, D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

TESIS PARA TITULACION DE LA CARRERA
DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas.

POR: Nadia Verónica Gómez Lara

ASESORES:

Q.F.B. Olga Celia Pérez García

Q.F.B. Ma Del Rosario Benítez Velásquez



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

GÓMEZ LARA NADIA VÉRONICA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ
VOCAL*	Q.F.B. OLGA CELIA PÉREZ GARCÍA
SECRETARIO	Q.F.B. MA. DEL ROSARIO BENITEZ VELÁZQUEZ
SUPLENTE	Q.F.B. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ
SUPLENTE	Q.F.B. ESPERANZA JIMÉNEZ CASTAÑEDA

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a 27 de mayo de 2003.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEORICO	2
2.1 Desarrollo farmacéutico	2
2.1.1 Preformulación	2
2.1.2 Formulación	3
2.2.Método de fabricación	6
2.3 Excipientes: Función y porcentaje de uso	13
2.4 Estabilidad de un medicamento	16
2.5 Intercambiabilidad de un medicamento	17
2.5.1 Genérico intercambiable	19
2.5.2 Medicamento de referencia	20
2.5.3 Medicamento innovador	20
2.5.4 Medicamento de prueba	20
2.5.5 Perfil de disolución	21
2.6 Características del principio activo	24
2.6.1 Propiedades físico químicas	27
2.7 Propiedades Biológicas	31
2.7.1 Acción farmacológica	31
2.7.2 Gota	31
2.7.3 Epidemiología	31
2.7.4 Patogenia	32
2.7.5 Características clínicas	32
2.7.6 Tratamiento	34

	Página
2.7.7 Mecanismo de acción	35
2.7.8 Metabolismo y farmacocinética	36
2.7.9 Contraindicaciones y efectos adversos	38
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40
4 OBJETIVOS	42
5 HIPOTESIS	43
6 METODOLOGIA	44
7 MATERIAL Y EQUIPO	45
8 MÉTODOS DE ANÁLISIS	47
8.1 Estudios de preformulación	47
8.2 Formulación	57
9 RESULTADOS	69
9.1 Preformulación	69
9.2 Formulación	74
9.3 Estabilidad acelerada	81
9.4 Perfil de disolución	86
10 ANÁLISIS DE RESULTADOS	91
11 CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS	95
12 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	97
13 ANEXOS	100
13.1 Validación de método para materia prima	100
13.2 Validación de método para producto terminado	108
13.3 Calculo de factor f_2	118



INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN

Los recientes cambios en la normatividad existente en la clasificación de medicamentos, a permitido ampliar el mercado a diferentes laboratorios para ofrecer productos a menores costos que los tradicionalmente recomendados, ofreciendo con esto nuevas opciones para los consumidores. Lo anterior representa una ventaja para las personas de más escasos recursos pero al mismo tiempo se convierte en una desventaja por que permite la adquisición de medicamentos que no son de la misma calidad de los innovadores.

Con esto se ha creado un compromiso por parte de las autoridades para ofrecer a menores costos medicamentos que cuenten con la misma calidad que los ya existentes en el mercado, de esta forma los laboratorios, necesitan realizar un mayor número de pruebas antes de poder lanzar un producto nuevo y promocionarlo como equivalente al innovador. De ahí la importancia de realizar pruebas como el perfil de disolución que permite comparar al medicamento de prueba con el innovador como primer paso.

El presente trabajo es el resultado de pruebas realizadas al principio activo Alopurinol, con la finalidad de obtener una formulación que pudiera satisfacer las necesidades del laboratorio donde se desarrollo el proyecto. Uno de los puntos principales se enfoca en el perfil de disolución del producto, esto es para poder ser empleado en la comparación con el producto innovador y lograr un registro como medicamento genérico intercambiable ofreciendo un medicamento de calidad igual pero a un menor precio, beneficiando con esto a un mayor número de personas que pudieran necesitarlo.



MARCO TEORICO

2. MARCO TEORICO

2.1 DESARROLLO FARMACÉUTICO

2.1.1 Preformulación^(1,2,3):

La preformulación es una etapa en el desarrollo de un medicamento en la cual se busca caracterizar las propiedades fisicoquímicas de un principio activo y que puedan tener repercusión en su posterior formulación. Esta etapa suele iniciarse una vez que un compuesto a demostrado tener suficiente actividad para realizarse estudios en humanos.

Históricamente el desarrollo de la preformulación empezó a finales de los años 1950 y principios de los años 1960⁽¹⁵⁾, como resultado de la necesidad de la industria farmacéutica por desarrollar nuevos productos. Prestando inicialmente mayor atención a las características organolépticas y de presentación del producto, para posteriormente buscar las posibles variables que pudieran impactar en la estabilidad o biodisponibilidad del mismo.

Algunos de los principales factores para realizar un estudio de preformulación son los siguientes:

1. Establecer los parámetros fisicoquímicos necesarios de un nuevo fármaco o sustancia.
2. Para establecer sus características físicas.
3. Para establecer su compatibilidad con excipientes comunes⁽¹⁶⁾

Los estudios para establecer los parámetros fisicoquímicos deben llevarse a cabo con gran exactitud y precisión sobre todo en fármacos de reciente síntesis,

Entre los parámetros a considerar se encuentran: El pKa, solubilidad, punto de fusión, determinar la existencia de polimorfos, características de la partícula como tamaño, forma e Higroscopicidad. En algunos casos estas características se encuentran reportados en la literatura para una gran mayoría de fármacos.

Las pruebas de compatibilidad para fármacos; se llevan a cabo con pequeñas cantidades del mismo mezcladas dentro de viales sellados con la mayor cantidad de excipientes con los que se pueda probar, en este punto es importante tener en cuenta en que posible forma farmacéutica en la que se formulara el producto, ya sea sólida o líquida. Los viales con las mezclas se someten a diferentes condiciones de humedad temperatura y luz, realizando muestreos cada determinados periodos para detectar cambio en la coloración, formación de gases, cambio de olor, así como el monitoreo de posibles productos de degradación.

2.1.2 Formulación

TABLETAS^(2,4)

Las tabletas son formas farmacéuticas definidas por la Farmacopea Nacional como:

Sólidos obtenidos por compresión o moldeo, que incluye al ó los principios activos y aditivos

De los medicamentos administrados por vía oral las tabletas representan la forma de administración preferida por que presenta las siguientes ventajas:

- Existe precisión al dosificar el contenido de un fármaco.
- Su costo es bajo.
- Es fácil de manejar y transportar.
- Son más adecuadas para la producción a gran escala que otras formas farmacéuticas orales.
- Son formas farmacéuticas muy estables

DESVENTAJAS:

- Algunos fármacos no pueden ser comprimidos por su naturaleza amorfa, floculación o baja densidad.

Pruebas realizadas a tabletas. ^(2,3,4,1,19,20)

Las tabletas de Alopurinol se encuentran descritas en la 7^a ed de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y United States Pharmacopoeia XXVI (USP), evaluando sus propiedades con las siguientes pruebas

- a) IDENTIDAD: Las pruebas de identidad involucran espectros infrarrojos, espectros ultravioletas, cromatografía de capa fina o de alta resolución, a si como reacciones específicas para determinar un determinado grupo funcional, las pruebas de identidad son requeridas en la monografía específica del producto o de acuerdo a las especificaciones del fabricante
- b) DESCRIPCIÓN: Esta especificación es establecida por el fabricante y sé

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

basa en la observación visual de las tabletas, verificando la superficie de las mismas, buscando irregularidades cambios de color, deformaciones o desgaste de las mismas

- c) DUREZA: Este es un parámetro que nos da una medida de la resistencia de la tableta a la ruptura, debe realizarse utilizando un solo tipo de instrumento, el cual mide la fuerza requerida para romper la tableta, cuando la fuerza generada por un tornillo sin fin es aplicada diametralmente a la tableta, esta fuerza usualmente es medida en kilogramos.
- d) FRIABILIDAD (Resistencia a la abrasión): Esta prueba mide la resistencia de las tabletas al ser manipuladas, mediante la cuantificación de la pérdida de polvo antes y después de ser sometidas a condiciones de golpeo constante usualmente 100 golpes, esto puede variar dependiendo de las especificaciones del fabricante.
- e) VARIACIÓN DE PESO: En esta prueba se pesan con precisión no menos de 30 tabletas de estas, seleccionar no menos de 10 tabletas, pesar individualmente y determinar el promedio y el coeficiente de variación.
- f) DESINTEGRACIÓN: Esta es una prueba en la cual se determina el tiempo que tarda en desintegrarse una tableta y sus partículas pasan a través de una malla estándar, utilizando una canastilla en un medio de inmersión que usualmente es agua a 37 °C, aunque también se puede utilizar fluido intestinal simulado con o sin enzima
- g) UNIFORMIDAD DE DOSIS: Esta prueba puede llevarse a cabo por dos diferentes métodos, variación de peso o uniformidad de contenido. El método de variación de peso se aplica si el producto por analizar contiene 50

mg o más del principio activo único el cual constituya el 50 % o más en peso de la tableta. La prueba de uniformidad de contenido aplica en todos los casos y es exigida en tabletas recubiertas, se realiza mediante el análisis individual de no menos de 10 tabletas por el método de valoración.

- h) VALORACIÓN: Se determina la cantidad de principio activo en las tabletas, por diferentes métodos dependiendo de lo especificado en la monografía del producto.
- i) DISOLUCIÓN: Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo. Que se encuentra en solución. Después de un determinado tiempo de agitación de la tableta en un medio de disolución adecuado. La prueba se realiza en 6 tabletas
- j) SUSTANCIAS RELACIONADAS Y/O PRODUCTOS DE DEGRADACION: Con estas pruebas se determina la presencia y cantidad de productos diferentes al principio activo, esto es muy importante para los métodos indicativos de estabilidad, usualmente son métodos por cromatografía de líquidos o capa fina.

2.2 METODO DE FABRICACIÓN:

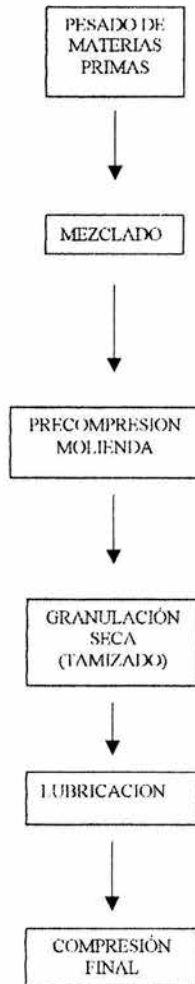
Doble compresión, granulación seca, precompresión ^(2,3,5,6,7,8,9)

Este método consiste en la formación de gránulos mediante la compresión antes del tableteo final para la obtención de la tableta que a últimas fechas se ha convertido en uno de los métodos de fabricación más usados dentro de la industria farmacéutica. Se utiliza cuando los componentes de la tableta son

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

sensibles a la humedad ó altas temperaturas durante el secado y poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas.

Involucra las siguientes etapas.



Dentro de las etapas de un proceso de granulación seca se encuentra la precomprensión inicial de los polvos esta se lleva a cabo por dos métodos principalmente

- a) “SLUGGING”
- b) COMPACTACION DE RODILLOS

a) “Slugging”

Este método consiste en un mezclado en seco de los excipientes con el principio activo, y la compresión del polvo mezclado en una tableta grande o “slug” en una maquina que emplea matrices de diámetros grandes y usualmente con caras planas de 2.5 cm aproximadamente para la formación de los “slug”. El proceso de formación de los “slug” normalmente se desarrolla con una fuerza de 4-6 toneladas de presión a una velocidad de 10 a 30 revoluciones por minuto. El tonelaje específico de cada maquina y el tiempo requerido para la formación de los “slug” dependen de las características del polvo que valla a ser sometido a este proceso, y de las especificaciones que se requieran para los “slug”.

Una vez que los “slug” se formaron estos normalmente se almacenan hasta el momento en el que se requieran ser molidos para su posterior mezclado y tableteado. Este proceso representa una de las principales desventajas de este método de granulación seca entre otras como:

- ❖ Excesiva contaminación por polvo y ruido
- ❖ Procesos no continuos
- ❖ Bajos rendimientos
- ❖ Bajo control de proceso
- ❖ Altos requerimientos para poder controlar el proceso
- ❖ Emplea un alto nivel de logística
- ❖ Aumenta el uso de contenedores y espacios para el almacenamiento
- ❖ Se requiere una mayor cantidad de energía para producir un Kg de “slug” que para producir un Kg de producto por compactación de rodillos

b) Compactación de rodillos

El proceso más empleado dentro de la industria para el proceso de granulación seca es la compactación por medio de rodillos que a diferencia del “sluggin” presenta las siguientes ventajas:

- ❖ Simplifica el proceso de granulación seca
- ❖ Elimina solventes del proceso de granulación
- ❖ Los gránulos producidos mediante este sistema son consistentes en granulometría y densidad
- ❖ Facilita la fluidez del polvo
- ❖ Usa una menor cantidad de energía para operar

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

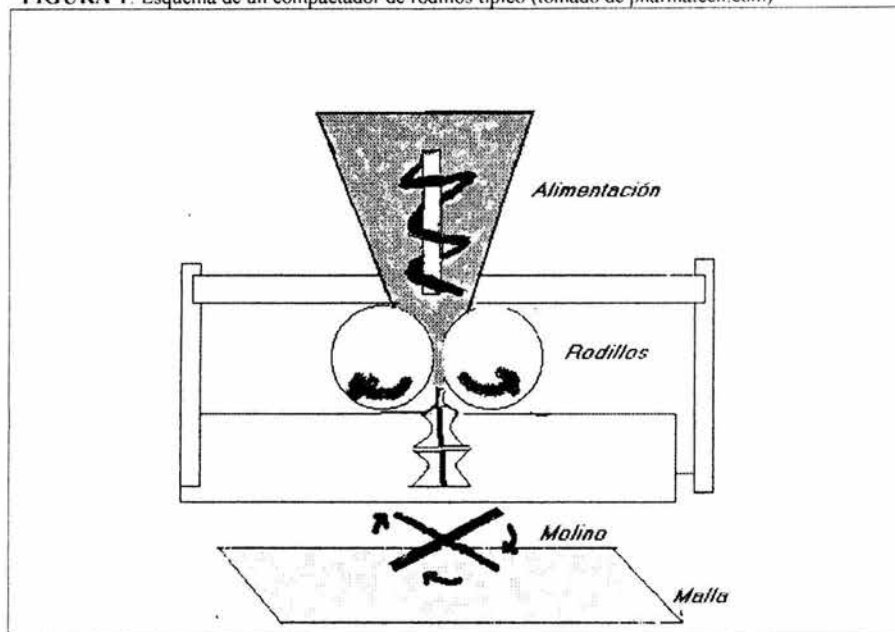
- ❖ Requiere una menor cantidad de personal para realizar el proceso
- ❖ El producto obtenido es un producto seco
- ❖ Produce menor cantidad de contaminantes
- ❖ Facilita los procesos continuos

Un equipo para compactación con rodillos usualmente cuenta con diferentes controladores que facilitan el monitoreo del proceso. Básicamente un control para medir la fuerza de la compactación, velocidad de los rodillos y velocidad con la que el polvo cae. Estos controles permiten una gran reproducibilidad de lote a lote

El principio básico mediante el cual ocurre la compactación por este sistema es que al pasar polvo fino a través de 2 rodillos que se encuentran girando en sentido contrario uno con respecto del otro, su volumen disminuye a través de la región en donde se encuentra generada la máxima presión formándose un material compacto sólido que usualmente presenta la forma de una laminilla u hojuela que posteriormente es rota en partículas finas que serán pasadas por una malla, para obtener gránulos de tamaño consistente que después serán tableteados. En algunos equipos se presenta un sistema de reciclamiento de polvos que vuelven a ser introducidos al compactador para minimizar la formación de finos

A continuación se presenta un esquema de un equipo típico de compactación por rodillos (Figura 1)

FIGURA 1: Esquema de un compactador de rodillos típico (tomado de pharmatech.com)



En general los gránulos producidos por un granulador de rodillos son gránulos con baja porosidad intra granular, esto debido a los puentes cristalinos que se forman entre las partículas lo que les proporciona un mejor flujo y densidad compactada.

Molinos

Posterior a la compactación por cualquiera de los dos métodos antes mencionados, el proceso de granulación seca sigue con una molienda y un tamizado posterior para la homogenización del tamaño de partícula. En el mercado existen diferentes molinos para este propósito.

Los molinos pueden clasificarse de acuerdo al mecanismo mediante el cual funcionan así se encuentran los siguientes tipos Tabla1:

Tabla1: Diferentes tipos de rodillos y mecanismos mediante los cuales funcionan usados en precompresión

Mecanismo de acción	Ejemplo	Tamaño de partícula producido	Se recomienda para	No se recomienda para
Impacto	Martillos	Fino a moderado	Material quebradizo y seco	Materiales fibrosos, pegajosos o con bajo punto de fusión
Cuchillas	Extruder y hand screen	Burdo	Granulación húmeda y deaglomerado	Material seco y abrasivo
Fricción	Granulador oscilatorio	Burdo a moderado	Polvos secos	Gránulos húmedos o abrasivos
Cuchillas-compresión	Comil	Burdo a moderado	Granulación húmeda o seca	Material abrasivo

2.3 EXCIPIENTES: FUNCIÓN Y PORCENTAJE DE USO

Diluentes^(2,3,6):

La función de los diluentes es llenar el volumen requerido para una tableta; cuando la dosis del fármaco por si mismo es muy baja; un diluyente se puede emplear por otras razones secundarias como: mejorar la cohesión para permitir el uso de la compresión directa ó para promover el flujo dependiendo del método de fabricación algunos excipientes son: Lactosa, dextrosa, almidón, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, sucrosa, manitol, lactosa spray dried, almidón 1500; el porcentaje de uso varía desde un 5 hasta un 20%.

Aglutinantes^(2,3,6):

Se utilizan en tabletas fabricadas por granulación húmeda para ayudar a la formación de gránulos y promover la cohesividad. La selección del aglutinante y su concentración se elige para producir un mínimo de finos, buena dureza y baja friabilidad bajo presiones de máquinas normales. Gelatina(1-3% seco y 10-20% en solución acuosa), gomas naturales(acacia, tragacanto, pectina, etc. de 1-5%), derivados de celulosa (de 1-5%), almidón(1-5% seco y 5-10% en solución acuosa), PVP (1-5%), povidona (5-20%),alginato de sodio (0.5-3.0%), polietilenglicoles (4000 ó 6000 5%), sucrosa en solución (50-67%)

Desintegrantes^(2,3,6):

Los desintegrantes facilitan el rompimiento de las tabletas en partículas finas dentro del tracto gastrointestinal. Algunos desintegrantes actúan por hinchamiento, socabamiento ó por combinación de los dos. Los desintegrantes se pueden adicionar en el proceso de granulación húmeda, en la granulación seca ó la mitad de la cantidad requerida, en la granulación húmeda y la otra en la granulación seca.

Almidón (5-10% granulación seca), Almidones modificados (Explotab ó primogel 1-8% granulación seca), celulosa microcristalina (5-15% granulación húmeda ó compresión directa), derivados de celulosa solubles en agua (5-10% granulación húmeda ó compresión directa), alginato de sodio (2-5% granulación húmeda o compresión directa), PVP (1-5% granulación húmeda ó compresión directa).

Lubrificantes:

Los lubricantes reducen la fricción entre las paredes de la matriz y las tabletas durante las etapas de compresión y eyección; previenen que las tabletas se peguen a los punzones y matriz, ayudan al flujo del polvo de la tolva hacia la matriz. Los lubricantes se agregan como polvos finos al final del mezclado. Estearatos metálicos(0.25-1.0%), ácido esteárico(1.0-2.0%), Aceites vegetales hidrogenados (1.0-2.0%), talco(5.0-10.0%), almidón de maíz (5.0-10.0%)^(16,17,18)

Deslizantes:

Ayudan al flujo de la mezcla de polvos en la tolva hacia la matriz, preferentemente se adicionan justo antes del tableteo. Silicas microfinas(cab-o-sil, syloids, 0.1-0.5%, 0.1-3.0% respectivamente), almidón de maíz (5.0-10%), celulosa microcristalina (5.0-15%), talco(1.0-5.0%), estearatos metálicos (0.25-1.0%).⁽¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁾

Antiadherentes^(2,3,5)

Evita que los polvos se peguen a los punzones y matrices a si como ala tolva. Talco (1.0-5.0%), celulosa microcristalina (5.0-20%), almidón de maíz 8 %-10%), estearatos metálicos (0.25-1.0%).

Tensoactivos^(2,3,5):

Los tensoactivos reducen la tensión superficial del agua y el polvo cuando se entra en contacto con el agua, se utilizan en la formulación para aumentar la penetración del agua para disminuir el efecto de los lubricantes; ayudan a la desintegración y a la velocidad de disolución y, humectabilidad de fármacos hidrofóbicos insolubles en agua. Lauril sulfato de sodio (0.1-1.0%), dioctil sulfosuccinato de sodio (0.1-1.0%)

2.4 ESTABILIDAD DE UN MEDICAMENTO

De acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993⁽¹⁴⁾

La ESTABILIDAD se define como: La propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas

La estabilidad de tabletas para fármacos conocidos puede evaluarse de la siguiente manera

Tiempo de análisis: 90 días

Condiciones de prueba: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y 75 % de Humedad relativa $\pm 5\%$

ANÁLISIS 30,60 y 90 días

Condiciones de prueba $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ a humedad ambiente

ANÁLISIS Inicial y 90 días

realizándose las siguientes pruebas como mínimo:

1. propiedades organolépticas
2. disolución
3. valoración
4. peso promedio
5. sustancias relacionadas o productos de degradación

una vez concluido el análisis a 90 días si se encuentran resultados satisfactorios se asigna un periodo de caducidad de 24 meses mismos que podrán ser ampliados hasta 36 meses con estudios de estabilidad de anaquel.

Un estudio de estabilidad de anaquel es aquel estudio diseñado para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, en las condiciones normales o particulares establecidas.

De acuerdo con las normas (International Comité of Harmonised)ICH⁽¹⁵⁾ las pruebas de estabilidad pueden realizarse bajo las siguientes condiciones

Pruebas a largo plazo $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60 \% \text{HR} \pm 5 \%$ periodo 12 meses

Pruebas aceleradas $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75 \% \text{HR} \pm 5 \%$ periodo 6 meses

Con pruebas a una condición intermedia a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60 \% \text{HR} \pm 5 \%$

Las pruebas para obtener un registro deben incluir como mínimo un periodo de estabilidad de 6 a 12 meses de estudio. La frecuencia de los análisis debe realizarse en periodos tales que permitan detectar la posible degradación del producto. Usualmente para pruebas a largo plazo cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses en el segundo año y después anualmente.

2.5 INTERCAMBIABILIDAD DE UN MEDICAMENTO

A raíz de la publicación de la norma oficial NOM-177-SSA1-1998 quedan definidos los requisitos que debe cumplir un medicamento para poder ser considerado como intercambiable. Cabe señalar que para que un medicamento

pueda ser considerado como intercambiable debe encontrarse incluido dentro del catalogo de Genéricos Intercambiables

Estos requisitos básicamente se dividen en tres grupos principales:

- a) Aquellos medicamentos que no requieren pruebas de perfil de disolución o bioequivalencia
- b) Medicamentos que requieren perfil de disolución
- c) Medicamentos que requieren prueba de bioequivalencia.

Esta clasificación se basa en las características de solubilidad permeabilidad de los principios activos así como en las diferentes formas farmacéuticas en las que se encuentren formulados. De esta forma los medicamentos que se encuentran incluidos en el grupo a tienen las siguientes características:

- a.1 Soluciones acuosas para uso parenteral en las que se mantengan las condiciones del medicamento innovador
- a.2 Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos
- a.3 Los gases
- a.4 Los medicamentos tópicos de uso no sistémico, cuya absorción no implique riesgo
- a.5 Los medicamentos para inhalación para solución acuosa
- a.6 Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de partícula es equivalente al del innovador

En el grupo b se incluyen todos los medicamentos sólidos orales

En el grupo c se encuentran los medicamentos con las siguientes descripciones

- c.1 Los medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieren para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho
- c.2 Los medicamentos empleados para enfermedades graves
- c.3 los medicamentos de los cuales se tenga conocimiento, por reportes previos, que tienen problemas de biodisponibilidad
- c.4 Los medicamentos que presenten propiedades físico químicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares
- c.5 Los medicamentos que tengan una forma de liberación modificada
- c.6 Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes con respecto al principio activo
- c.7 Los medicamentos que sean de administración tópica de efecto sistémico, cuya absorción sea riesgosa, los cuales deberán demostrar mediante un estudio de biodisponibilidad su no-absorción
- c.8 Los antibióticos con presentación sólida para administración oral^(14,15)

DEFINICIONES:

2.5.1 Genérico intercambiable⁽¹⁴⁾

Medicamento con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas requeridas, ha comprobado que sus perfiles

de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentre registrado en el catálogo de genéricos intercambiables y se identifique con su denominación genérica.

2.5.2 Medicamento de referencia⁽¹⁴⁾

Medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los siguientes criterios:

- El medicamento innovador y, en caso de no existir, cualquiera de los siguientes:
- Producto con una correlación in Vitro-in vivo establecida.
- Producto cuya bioequivalencia esté determinada.
- Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria.

2.5.3 Medicamento innovador⁽¹⁴⁾

Aquel medicamento que cuenta con la patente en el ámbito mundial

2.5.4 Medicamento de prueba⁽¹⁴⁾

El medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven, que cumple los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM y se fabrica conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993

2.5.5 Perfil de disolución ⁽¹⁴⁾

Es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica

Requisitos para llevar a cabo un perfil de disolución ⁽¹⁴⁾

- ✦ Las pruebas de valoración y de uniformidad de dosis deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la Farmacopea de los estados unidos mexicanos (FEUM) o farmacopeas reconocidas internacionalmente
- ✦ El porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más de un 5 % con el medicamento de referencia.
- ✦ El equipo de disolución debe estar calibrado y verificado así como cumplir con las especificaciones que maneja el método general de análisis MGA 0291 de la FEUM
- ✦ Los perfiles de disolución se deberán realizar con doce unidades tanto del medicamento de prueba como del medicamento de referencia bajo las mismas condiciones de análisis
- ✦ El método para realizar el perfil de disolución deberá estar debidamente registrado antes de su realización especificando las condiciones del medio, velocidad de agitación método de muestreo, tratamiento de las muestras etc.

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

- ↘ Las condiciones experimentales se encuentran descritas en la FEUM en caso de que no existan se aceptan las condiciones de otras farmacopeas reconocidas internacionalmente
- ↘ Los tiempos de muestreo del perfil de disolución deberán realizarse en por lo menos cinco puntos del perfil exceptuando el cero tres puntos se encontraran en la fase ascendente y solo dos en la fase de meseta
- ↘ El volumen extraído con cada muestreo puede o no ser reemplazado en caso de no ser reemplazado el volumen total extraído no será mayor del 10 %
- ↘ El método analítico para la cuantificación deberá de estar debidamente validado
- ↘ Se graficaran los datos del porciento disuelto para cada unidad y el promedio así como el valor máximo y mínimo. La variación del porcentaje disuelto para el primer tiempo de muestreo deberá de ser menor del 20 % y menor o igual al 10 % en los tiempos siguientes
- ↘ Los perfiles de disolución se comparan en base a un factor de similitud definido por la siguiente ecuación:

$$f = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Pt)^2 \right] \right\} - 0.5 \times 100$$

Donde:

n = Numero de tiempos de muestreo

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

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

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

- ✚ Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares

De acuerdo con sus características físicoquímicas, forma farmacéutica y descripción en el catálogo de genéricos intercambiables el Alopurinol se encuentra en los fármacos del grupo b es decir aquellos que para obtener su intercambiabilidad se deben someter a la prueba de perfil de disolución realizada por un tercero autorizado

2.6 CARACTERÍSTICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO:

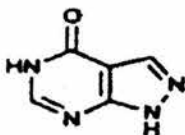
NOMBRE GENERICO^(16,17,18): Alopurinol.

NOMBRE QUÍMICO^(17,18): 1H-PYRAZOLO (3,4-d) PYRIMIDIN-4-OL.

FORMULA CONDENSADA^(16,17,18): C₅H₄N₄ O

PESO MOLECULAR^(16,17,18): 136.1

FORMULA DESARROLLADA^(16,17,18): (1,2,3,4,5,6,7)



PROPIEDADES FISICAS: Polvo cristalino blanco con un olor ligero e insípido^(4,11,16,17,18)

PROPIEDADES QUIMICAS: (4,11,16,18)

La descomposición primaria del producto en soluciones ácidas y básicas produce 3-amino pirazol-4-carboxamido en solución básica este producto descompone a 3-aminopirazol. A 105°C la máxima estabilidad del Alopurinol en solución ocurre a pH 3.1-3.4. La descomposición más rápida ocurre a pH alto

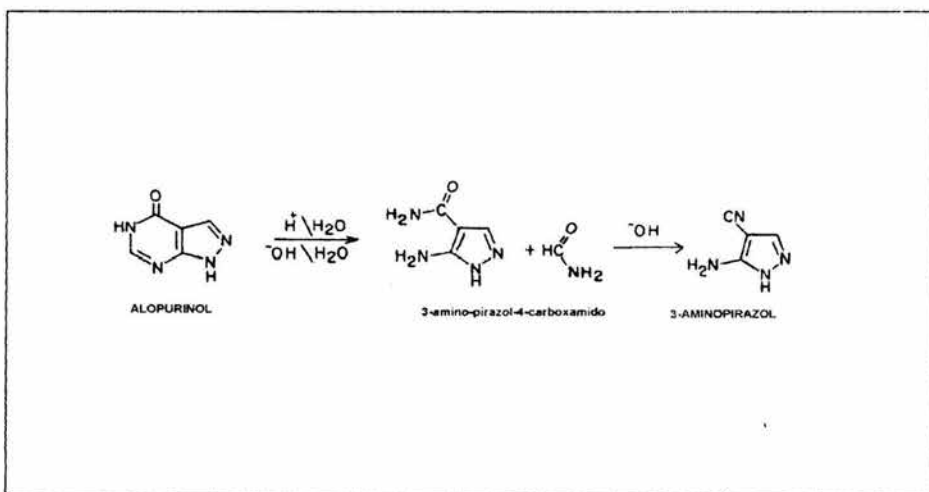
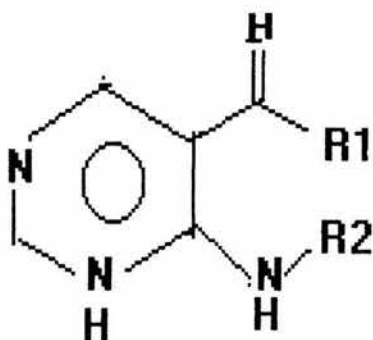


FIGURA 2.- Compuestos resultantes de la descomposición del Alopurinol bajo hidrólisis ácida y básica

Otras impurezas^(19,20)



A.- R1 = NH₂ , R2 = H : 5-amino-1-H-pyrazole-4-carboxamide

B.- R1 = NH₂ , R2 = CHO : 5-(formylamino)-1-H-pyrazole-4-carboxamide

D.- R1 = -O-CH₂-CH₃ , R2 = H : ethyl 5 amino-1 H-pyrazole-4-carboxilate

E.- R1 = -O-CH-CH₃ , R2 = CHO : ethyl 5-(formylamino)-1H-pyrazole-4-carboxylate

2.6.1 Propiedades fisicoquímicas:

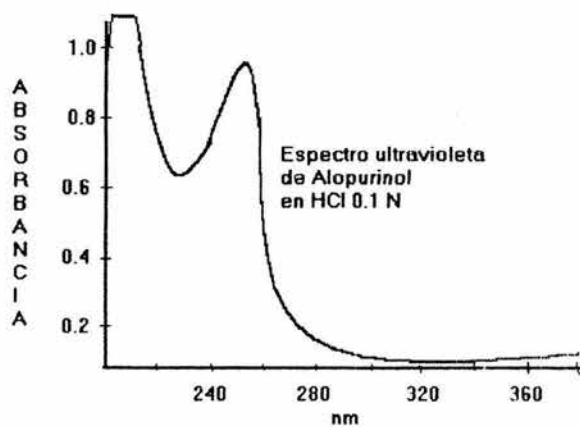
PUNTO DE FUSIÓN: El Alopurinol funde alrededor de 350° C ^(17,18).

SOLUBILIDAD: ⁽¹⁸⁾ a 25 °C

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)
AGUA	0.48
n-OCTANOL	<0.01
CLOROFORMO	0.60
ETANOL	0.30
Dimetil Sulfoxido	4.60

ESPECTRO ULTRAVIOLETA: ^(17,18)

SOLVENTE	LONGIUD DE ONDA MÁXIMA (nm)
NAOH 0.1N	257
HCl 0.1N	250
METANOL	252

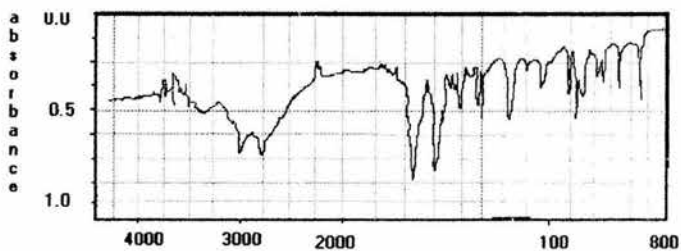


ESPECTRO INFRAROJO ^(17,18,19):

FRECUENCIA

(cm^{-1})

3060	Vibración del enlace del anillo de pirimidina
1700	Vibración del enlace del grupo ceto
1590	Vibración de los anillos
1245	Determinación en el plano C-H



CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA: ^(17,18)

FASE MOVIL	FASE ESTACIONARIA	Rf
2- metoxietanol:metiletilcetona:hidróxido de amonio (3:6:2)	CELULOSA	0.36
n-butanol:hidróxido de amonio 5% (2:1)	CELULOSA	0.21
Cloroformo:etanol (3:2)	SILICA GEL	0.64
Cloroformo:etanol (3:1)	SILICA GEL	0.14
Acetona	SILICA GEL	0.57

2.7 PROPIEDADES BIOLÓGICAS

2.7.1 Acción farmacológica: ^(21,22,23)

El Alopurinol es utilizado en el tratamiento de la gota crónica cuando el cuerpo produce una gran cantidad de ácido úrico que no puede ser desechada adecuadamente, lo cual produce serios problemas médicos que se agravan con el tiempo. El Alopurinol es empleado para prevenir los ataques de gota pero no puede ser administrado hasta que estos ocurren.

2.7.2 Gota ^(22,25,28,30,33,39,40)

La gota es una condición clínica que se conoce desde la antigüedad, resulta de la concentración elevada de ácido úrico en el suero, causando precipitación de cristales en las articulaciones y en los tejidos. Galeno reconoció por primera vez la base hereditaria de la enfermedad y Sir Alfred Garrod, en 1863, inicio el análisis de los fenómenos implicados en esta entidad: “la ingesta de licores fermentados es la causa predisponente más poderosa de gota” pero fue hasta el siguiente siglo cuando reveló la presencia de niveles excesivos de urato sódico en la sangre de pacientes gotosos y demostró su cristalización en las articulaciones.

2.7.3 Epidemiología ^(22,25,28,30,33,39,40)

No existen datos exactos acerca de la incidencia en México de gota, pero los datos de incidencia mundial muestran que la gota es una enfermedad predominante en varones, su incidencia varia de 0.20 % a 0.35 % por 1000, con

una prevalencia de 15 por 1000 hombres entre los 35 y 44 años. La prevalencia puede incrementar con la edad y con las concentraciones de ácido úrico. Es raro que la gota se presente en los varones antes de la adolescencia y en las mujeres antes de la menopausia. Esta discrepancia entre ambos sexos, parece deberse a la acción de los estrógenos, los cuales promueven la excreción renal de ácido úrico. Por esto las mujeres que padecen gota pertenecen a la edad post menopáusica

2.7.4 Patogenia^(22,25,28,30,33,39,40)

El ácido úrico es el producto de oxidación de las purinas adenina y guanina (ambas constituyentes importantes de los ácidos nucleicos y de las nucleoproteínas) No tiene más función metabólica que la de servir de vehículo para la excreción de las mismas.

La excreción de urato se lleva a cabo en el riñón principalmente. Se han asociado factores genéticos ya ambientales como desencadenantes que llevan a hiperhúricemia y gota. La obesidad es también común en sujetos que padecen hiperhúricemia o gota. La dieta, estilo de vida, la clase social y el nivel de hemoglobina, son algunos de los factores ambientales que se han asociado a la elevación del ácido úrico.

2.7.5 Características clínicas^(22,25,28,30,33,39,40)

La presencia de hiperhúricemia no necesariamente produce gota por ello en esta entidad se reconocen 4 estadios clínicos:

- a) Hiperhúricemia asintomática
- b) Gota aguda sin daño articular permanente

- c) Gota intercrítica
- d) Gota tofacea crónica

La existencia de hiperuricemia debe hacer sospechar la asociación concomitante de sobre peso, hipertrigliceridemia, excesivo consumo de alcohol, hipertensión arterial y uso de diuréticos.

Los cristales de ácido úrico se depositan en los sitios con temperaturas más bajas del cuerpo, como son las estructuras periféricas de los dedos de los pies, o en aquellos sitios que sufren de traumatismos menores repetidos, como es la articulación metatarso falangica del primer dedo, que es el sitio de presentación más común de la gota (podagra), seguida por el tarso, tobillo, la rodilla, los codos, o los dedos de la mano: La parte afectada presenta un color rosa peculiar, debido a inflamación de la articulación con prominencia de las venas: Los ataques de gota tienden a ceder espontáneamente en tres a diez días, aun sin tratamiento quedando libres de síntomas después del ataque agudo: Aproximadamente 30% de los pacientes con gota tiene niveles de ácido úrico normales, cuando menos en el periodo cercano al ataque. Los ataques de gota pueden presentarse irregularmente, desde varios ataques al año, hasta uno cada varios años: A la ausencia de síntomas se le llama gota intercrítica. Cuando los episodios son más frecuentes o crónicos, se ponen de manifiesto los tofos y es en estos estadios cuando pueden observarse deformidades. Se observan tofos en 20 % de los pacientes y tienen predilección por los pabellones articulares, los codos, los tobillos y los nudillos, aunque pueden también presentarse en tendones.

La gota e hiperuricemia se asocian a un incremento del desarrollo de enfermedad arterial coronaria, La asociación no es debida a daño directo en las

coronarias por ácido úrico, si no que se acompañan generalmente de otras enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

2.7.5 Tratamiento^(22,25,28,30,33,39,40)

El tratamiento incluye tratar el ataque agudo y de la hiperuricemia crónica.

En presencia de un ataque agudo, el control de la inflamación y el dolor constituye una prioridad. Considerar recomendar reposo temporal por uno o dos días y la aplicación de compresas frías en la articulación en la articulación afectada: Un ataque agudo responde adecuadamente a Antiinflamatorios No Esteroidales (AINE), con excepción de aspirina y salicilatos, La indometacina es el AINE preferido por los reumatólogos, tiene gran potencia antiinflamatoria a una dosis inicial de 50 mg cada 8 horas y conforme el cuadro mejora en uno o dos días la dosis disminuye a 25 mg cada 8 horas. Otros AINE usados con buena respuesta son el Ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno.

La gota responde adecuadamente al tratamiento con colchicina administrada por vía oral, los principales efectos colaterales son, a nivel digestivo: Nausea, vomito y diarrea hasta en el 75 % de los pacientes: La dosis inicial recomendada es de 1.0 mg, seguida de 0.5 mg cada hora hasta que se presente la mejoría, los efectos colaterales gastrointestinales, o se alcance la dosis máxima tolerada de 5 mg (10 tabletas), lo que ocurra primero: El tratamiento es altamente efectivo

La decisión de administrar medicamentos hipouricemiantes debe ser bien valorada, ya que una vez iniciados se debe mantener indefinidamente y en forma regular una vez iniciado el tratamiento el propósito es mantener los niveles de ácido úrico en suero menores a 6 mg/dl. La reducción de los niveles de urato puede conseguirse disminuyendo su síntesis o aumentando su excreción renal.

La inhibición de la xantinaoxidasasa por el Alopurinol trae como consecuencia el bloqueo de la síntesis de ácido úrico con reducción de los niveles sericos y urinarios: Se inicia a dosis de 100mg/día la cual se incrementa hasta llegar a 300 mg/día, dejándose como dosis de mantenimiento: Este medicamento debe administrarse en una sola dosis diaria, dada la vida media prolongada de su principal metabolito activo, el oxipurinol. Su efecto secundario más frecuente se observa cuando se administra inadecuadamente como tratamiento del ataque agudo , ya que lo puede prolongar o convertirlo en gota poliarticular

2.7.6 Mecanismo de acción del Alopurinol^(22,25,26,27)

El Alopurinol fue un fármaco sintetizado para ser utilizado como antineoplásico inicialmente y al cual se le descubrió su actividad como inhibidor de la xantinaoxidasasa, también inhibida por su metabolito principal⁽¹³⁾, siendo esto una ventaja para el tratamiento de la enfermedad gotosa, por que prolonga su estancia en el organismo y elimina la administración continua del medicamento disminuyéndola hasta una sola toma al día.

MECANISMO DE ACCION



2.7.8 Metabolismo y farmacocinética^(22,25,27,28,29)

Absorción⁽²¹⁾:

El Alopurinol se absorbe con relativa rapidez después de su ingestión y alcanza concentraciones plasmáticas máximas de 30 a 60 minutos.

Distribución^(22,31,32,33):

Se distribuye en el líquido tisular total, con excepción del encéfalo, en el cual su concentración es al 33% de la observada en otros tejidos; ni el Alopurinol ni su metabolito principal se liga a proteínas plasmática, las concentraciones plasmáticas de ambos no guardan correlación neta con los efectos terapéuticos o tóxicos.

Metabolismo^(22,31,32,33)

El metabolismo es principalmente hepático alrededor del 70 % de una dosis es metabolizado a oxipurinol, el principal metabolito⁽¹²⁾

Tiempo de vida media^(22,32):

La vida media plasmática de Alopurinol es de 1-3 horas y de oxipurinol de 18 a 30 horas en sujetos con función renal normal⁽¹³⁾

Eliminación^(22,32,33):

En promedio 20% se excreta en las heces en un lapso de 48 a 72 horas en forma de medicamento no absorbido. Por la orina se excreta sin cambios menos de 10% de una sola dosis ó en promedio 30% del fármaco ingerido, durante su consumo alargo plazo.⁽¹³⁾

Dosis y vías de administración^(22,25,32,35)

ADULTOS Y ADOLESCENTES: De 300 a 800 mg por día

AGENTE ANTIGOTOSO: Inicial oral 100 mg por día, dosis de mantenimiento 200 a 300 mg por 2 ó 3 veces por semana

CALCULOS DE ACIDO URICO: Oral 100 a 200 mg una o 4 veces al día ó 300 mg dosis única por día.

CALCULOS DE OXALATO DE CALCIO: Oral 200 a 300 mg por día dosis única o en dosis dividida.

2.8.9 Contraindicaciones y efectos adversos^(28,29,36)

Contraindicaciones:

Se debe evaluar el riesgo beneficio en pacientes con historia de intolerancia al Alopurinol; pacientes predispuestos a cambios en la función renal tales como Diabetes Mellitus e hipertensión.

Efectos adversos:

De acuerdo a su incidencia son: dermatitis alérgica (rash en piel) urticaria.^(28,29,36)

De incidencia rara: agranulocitosis, vasculitis, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, hepatotoxicidad, pérdida de uñas en los dedos, necrólisis epidérmica tóxica, neuritis periférica, falla renal, Stenvens Johnson, trombocitopenia.

Incidencia muy rara: diarrea, mareos, dolor de cabeza, indigestión, náusea, vomito, dolor abdominal

Interacciones

Las interacciones del Alopurinol con otros medicamentos son: Potenciación de la azatioprina y de las mercaptopurinas, aumento de la toxicidad de la ciclofosfamida.

Presentaciones comerciales^(35,39,40,41)

Tabletas de 100, 200.y 300 mg (En México solo existe la presentación de 300 mg)

Solución inyectable como sal Alopurinol sódico

A decorative rectangular border with ornate, symmetrical scrollwork and flourishes at the corners and midpoints of each side. The border is drawn with a double-line effect, creating a frame around the central text.

**PLANTEAMIENTO DEL
PROBLEMA**

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años los padecimientos reumáticos y artrítico degenerativos han elevado su incidencia en nuestro país debido a cambios en los hábitos alimenticios y en las costumbres de vida de la de la población, de la misma forma la disminución en la capacidad adquisitiva y el poco abastecimiento en los servicios de salud han propiciado que el acceso a determinado tipo de medicamentos sea limitado. Actualmente el fármaco más empleado para este tipo de padecimientos es la colchicina tabletas cuya principal desventaja es la administración cada hora o cada 2 horas.^(29,36,37), lo que hace difícil llevar al pie de la letra el tratamiento.

A últimas fechas uno de los principios activos que ha ido reemplazando a la colchicina es el Alopurinol que, sintetizado inicialmente a principios de los setentas para ser usado como antineoplásico^(34,35) no demostró tener actividad en este rubro pero sí como inhibidor de la xantina oxidasa enzima encargada de la formación de ácido úrico, principal causante de padecimientos artríticos y reumáticos. En México un solo fabricante de este medicamento en tabletas se encuentra registrado, por lo que las posibilidades para adquirirlo se ven limitadas a una sola opción, que en algunos de los casos resulta inaccesible para los pacientes enfermos.

A partir de la publicación en 1998 de la norma para demostrar intercambiabilidad entre dos productos surge una nueva categoría de medicamentos conocidos como genéricos intercambiables con los que se pretende beneficiar según estudios a más de 10 millones de personas que no tienen acceso a los servicios de salud^(14,37,38), Con medicamentos de la misma

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

calidad del innovador pero a un menor precio, abriéndose con esto un nuevo mercado para los laboratorios farmacéuticos

De lo anterior se desprende la necesidad de contar con una formulación de Alopurinol en tabletas, que cumpla con los requisitos para ser empleada como un genérico intercambiable en donde el principal parámetro de comparación sea el perfil de disolución con el medicamento innovador. Para lo cual es necesario contar con un factor f mínimo de 50

A decorative rectangular border with ornate, symmetrical scrollwork and flourishes at the corners and midpoints of each side. The border is drawn with a double-line effect, creating a sense of depth and elegance.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL:

1. Desarrollar una formulación de Alopurinol tabletas, que cumpla con especificaciones oficiales y sea estable física y químicamente

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Realizar estudios de preformulación al principio activo (Alopurinol)
2. Implementar un método analítico indicativo de estabilidad que permita cuantificar el principio activo de una manera exacta, precisa, reproducible y específica tanto en materia prima como en producto terminado
3. Realizar perfiles de disolución al medicamento de prueba y de referencia para el cálculo de factor f
4. Realizar estudios de estabilidad acelerada de Alopurinol tabletas en su material de empaque primario frasco de polietileno de alta densidad blanco para establecer periodo de caducidad tentativo.

A decorative rectangular border with ornate, symmetrical scrollwork and flourishes at the corners and midpoints of each side. The border is drawn with a double-line effect, creating a sense of depth and elegance.

HIPOTESIS

5. HIPOTESIS DE TRABAJO

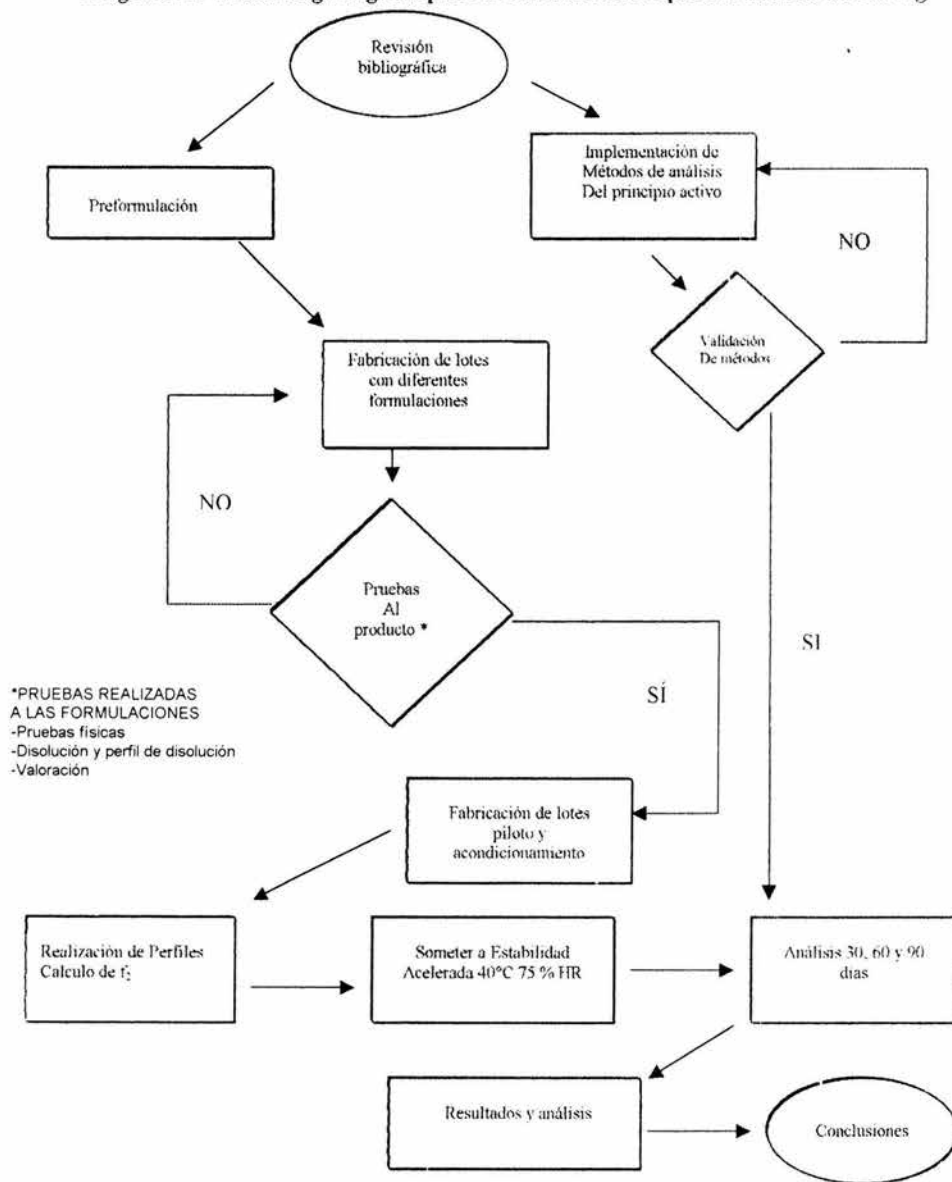
La aplicación correcta de la metodología para el desarrollo farmacéutico, conducirá a obtener una formulación de tabletas de Alopurinol fabricadas por granulación seca que sean estables física, química además de cumplir con especificaciones farmacopéicas y pueda ser equivalente en cuanto a perfil de disolución con el medicamento innovador para poder ser empleada como genérico intercambiable.

A decorative rectangular border with ornate, symmetrical scrollwork and flourishes at the corners and midpoints of each side. The border is drawn with a double-line effect, creating a sense of depth and elegance.

METODOLOGIA, MATERIAL Y
EQUIPO

6. METODOLOGIA

Diagrama 1.- Metodología seguida para el desarrollo de Alopurinol tabletas de 300 mg



7. MATERIAL Y EQUIPO

Material

1. Matraces volumétricos de 25, 50 y 100 ml
2. Pipetas volumétricas de 1, 2, 5 y 10 ml
3. Vasos de precipitados de 50 y 100 ml
4. Microjeringa 50 μ l
5. Baño de ultrasonido
6. Cámara de elusión para placas de 20 x 20 cm
7. Placas de silica gel F254
8. Membrana de Filtración de 0.45 micras de 13 mm de diámetro
9. Membrana de Filtración de 0.45 micras de 47 mm de diámetro
10. Columna 3.9 x 300 mm equivalente a L1 10 micras

Reactivos

1. Alopurinol sustancia de referencia
2. Compuesto relacionado RC2 de Alopurinol (hemisulfato de 3-amino-4-carboxamidopirazol)
3. Hipóxantina
4. Fosfato monobásico de amonio reactivo analítico
5. Agua grado HPLC
6. Hidróxido de amonio reactivo analítico
7. Butanol reactivo analítico

Equipo

1. espectrofotómetro uv visible DU 650i
2. cromatógrafo de líquidos de alta resolución HP 1100
3. compactador Vecktor
4. friabilizador Vankel
5. durómetro Vankel
6. tap-density Vankel
7. balanza analítica Metter toledo AG204
8. estufas para estabilidad Felissa
9. desintegrador Vankel
10. Espectrofotómetro de Infrarrojo perkin Elmer



MÉTODOS DE ANÁLISIS

8. MÉTODOS DE ANÁLISIS

8.1.- ESTUDIOS DE PREFORMULACION

En los estudios de preformulación se evalúan las características físicas y químicas del principio activo (Alopurinol) y su comportamiento con diferentes excipientes usados en formulaciones de tabletas. La realización de la preformulación se llevo a cabo en las siguientes etapas:

- 8.1.1 Caracterización del principio activo
- 8.1.2 Reología del principio activo
- 8.1.3 Compatibilidad fármaco excipiente

8.1.1 Caracterización del Principio activo

TABLA II.- Especificaciones para el análisis físico-químico a Alopurinol como materia prima

PRUEBA	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN
SOLUBILIDAD	MGA ¹	Poco soluble en agua y en alcohol, soluble en solución de hidróxido de sodio y potasio, prácticamente insoluble en éter y cloroformo
PERDIDA POR SECADO	MGA ¹	Pierde no más de 0.5% de su peso
RESIDUOS DE IGNICIÓN	MGA ¹	No más de 0.1 %
IDENTIDAD (IR)	MGA ¹	La identificación es positiva si la muestra presenta máximos sólo a la misma longitud de onda que la Referencia.
PUREZA CROMATOGRÁFICA	MGA ¹ (CCF) ²	La cantidad de compuesto relacionado AL CR2 (3-amino-4-carboximidopirazole hemisulfato) no excede el 0.2 %
VALORACIÓN	CLAR ³	98 % a 102 %
IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES	MGA ¹	Cumple con los requerimientos

1 Método general de análisis según Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

2 Método por cromatografía en capa fina

3 Método por cromatografía de líquidos de alta resolución

8.1.1.1 Solubilidad: MGA 0821

Muy soluble	< De 1 parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Moderadamente soluble	De 31 a 100 partes
Poco soluble	De 101 a 1000 partes
Muy poco soluble	De 1001 a 10000 partes
Prácticamente insoluble	Más de 10001 partes

Prueba realizada con 10 mg de muestra

8.1.1.2 Perdida por secado: MGA 0671

Realizar la prueba empleando 1g de muestra a 105°C durante tres horas

8.1.1.3 Residuos de ignición: MGA 0670

Prueba realizada con 2 g de muestra e incinerada a 600 °C por 2 horas

8.1.1.4 Identidad (infrarrojo) MGA 0351

PROCEDIMIENTO

PREPARACIÓN DE LA REFERENCIA.

- 1) Pesar 2 mg de Alopurinol Referencia USP, y 200 mg de KBr.
- 2) Transferir a un mortero de ágata, hacer una dispersión uniforme.
- 3) Preparar la pastilla.
- 4) Obtener el espectro Infrarrojo.

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.

- 1) Pesar aproximadamente 2 mg de la muestra y 200 mg de KBr.
- 2) Transferir a un mortero de ágata, hacer una dispersión uniforme.

- 3) Preparar la pastilla.
- 4) Obtener el espectro IR.

La identificación es positiva si la muestra presenta máximos sólo a la misma longitud de onda que la Referencia.

8.1.1.5 Pureza cromatografica

Solvente de desarrollo:

Transferir 100 ml de n-butanol a un embudo de separación de 250 ml, adicionar hidróxido de amonio concentrado hasta que se sature el n-butanol y se observen dos capas, agitar. Descartar la capa acuosa inferior, adicionar 10ml de n-butanol a la capa superior.

Procedimiento:

- 1) Preparación de la cámara de desarrollo:
 - a) Colocar aproximadamente 100 ml del solvente de desarrollo en la cámara de desarrollo, cubrir, dejar que se equilibre durante 15 minutos.
- 2) Preparación del Referencia:
 - a) Pesar 5 mg de RC2, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver, diluir a volumen con hidróxido de amonio concentrado (realizar en la campana de extracción), mezclar e identificar como Ref. A.
- 3) Preparación de la muestra:
 - a) Pesar 250 mg de muestra, transferir a un pequeño tubo de ensayo con tapón de rosca. Adicionar 1 ml de hidróxido de sodio 1N y 9 ml de hidróxido de amonio concentrado, disolver.
- 4) Procedimiento:
 - a) Aplicar 10 μ l de las preparaciones de muestra y Referencia en la placa indicada en línea recta a 2 cm de la parte inferior de la placa y al menos 1.5 cm de distancia con los extremos. Tener cuidado de que el tamaño de la mancha no exceda de 1 cm².
 - b) Secar las manchas completamente bajo corriente de aire.

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

- c) Colocar la placa en posición vertical, en la cámara de desarrollo previamente preparada, use un sostenedor de placa en las cámaras sin surcos.
- d) Permita que el frente del solvente suba al menos 15 cm a partir del origen, retirar la placa de la cámara y marcar el frente del solvente.
- e) Secar completamente, la placa con aire.

Detección y evaluación de datos:

- 1) Observar la placa bajo luz ultravioleta de onda corta, marcar todas las manchas detectadas.
- 2) Cuantificar cualquier mancha secundaria detectada en la muestra por comparación del valor R_f , tamaño, forma e intensidad con las manchas Referencia. La mancha Referencia representa 0.2%.

Reporte:

- 1) Calcular los valores de R_f para todas las manchas detectadas, observar la posición relativa, forma, tamaño e intensidad de todas las manchas detectadas.
Todas las manchas en la cromatoplaaca deben ser identificadas de manera apropiada.
- 2) Calcular los valores R_f , considerando la mancha principal de muestra como 1.0.
- 3) Reportar el modo de detección y color de todas las manchas detectadas.
- 4) Reportar las cantidades estimadas de los compuestos relacionados encontrados.

La cantidad de compuesto relacionado AL CR2 (3-amino-4-carboximidopirazole hemisulfato) no excede el 0.2 %

8.1.1.6 Valoración

Método de análisis de valoración por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) implementado apartir del método descrito en Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos para producto terminado:

Condiciones del sistema cromatográfico

Columna: tipo L1

Dimensiones: 3.9mm x 30 cm.

Tamaño de partícula: 10 micras.

Condiciones del detector:

Longitud de onda 254 nm.

Sensibilidad: Puede variar dependiendo del detector usado.

Fase móvil:

Buffer de fosfatos 0.05M: Pesar 5.75 g de fosfato monobásico de amonio, transferir a un matraz volumétrico de 1000 ml. Disolver y diluir a volumen con agua, mezclar (pH 4.5 ± 0.05) Filtrar y desgasificar.

Proporción de flujo: 1.5 ml/minuto.

Temperatura de la columna: No controlada.

Tiempo total de la corrida: 15 minutos

Procesamiento de datos:

Cuantificación por el método de Estándar interno. Use los parámetros de integración determinados en la Prueba de acondicionamiento del Sistema

Preparación de solución de estándar Interno (hipoxantina)

- 1) Pesar exactamente 25 mg de hipoxantina, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml
- 2) Disolver en 10 ml de hidróxido de sodio 0.1N y diluir a volumen con agua, mezclar.

Concentración 0.5 mg/ml

Preparación de Solución de referencia de Alopurinol

- 1) Pesar exactamente 12.5 mg de Alopurinol, Sustancia de Referencia, transferir a un matraz volumétrico de 25 ml
- 2) Disolver en 5.0 ml de hidróxido de sodio 0.1N, agitar mecánicamente durante 10 minutos.
- 3) Diluir a volumen con agua, mezclar.

Preparación de solución de referencia para la cuantificación

- 1) Pipetear 1 ml de la solución de referencia de Alopurinol y 1 ml de la solución de estándar interno en un matraz volumétrico de 50 ml
- 2) Diluir a volumen con fase móvil y mezclar
- 3) Filtrar una porción de la solución a través de membrana a viales adecuados
Concentración de Alopurinol 20 mcg/ml y de Hipoxantina 10 mcg/ml.

Prueba de acondicionamiento del Sistema

- 1) Inyectar 15 μ l de fase móvil, verificar el ruido de la línea base y la desviación o cualquier otro signo de inestabilidad del sistema. Si se requiere, repetir las inyecciones hasta que el sistema se estabilice.
- 2) Realizar 5 inyecciones de la solución de Referencia (SRef)
- 3) Calcular el factor de resolución (R) para los picos de Alopurinol e hipoxantina el cual no debe de ser menor de 5.0
- 4) Los tiempos de retención relativo aproximados son 1 para el pico de Alopurinol y 0.6 para hipoxantina
- 5) Calcular la relación de áreas entre el pico de Alopurinol y el pico de hipoxantina

Calibración:

- 1) Inyectar consecutivamente tres porciones de 15 μ l de la preparación Referencia. las inyecciones de adecuabilidad pueden ser utilizadas si son realizadas justo antes de inyectar la muestra
- 2) Calcular la media y el coeficiente de variación de las proporciones de área de los picos obtenidos para Alopurinol/Hipoxantina
- 3) Realizar las acciones apropiadas si la DSR es mayor de 2.0%.

Preparación de la muestra para valoración

- 1) Pesar una cantidad del polvo equivalente a 25 mg de Alopurinol, transferir a un matraz volumétrico de 25 ml
- 2) Adicionar 5.0 ml de hidróxido de sodio 0.1N, agitar mecánicamente por 15 minutos.
- 3) Diluir a volumen con agua, mezclar.
- 4) Pipetear 1.0 ml de la solución anterior y 1.0 ml de la solución de estándar interno en un matraz volumétrico de 50 ml
- 5) Diluir a volumen con fase móvil, mezclar. Filtrar una porción a través de membrana a viales adecuados

Concentración 20 µg/ml de Alopurinol, 10 µg/ml de hipoxantina.

Cuantificación:

- 1) Inyectar dos porciones de 15 µl de cada preparación de la muestra.
- 2) Calcular la media del % de valoración para cada preparación de la muestra. El área de inyecciones por duplicado no deben diferir en más de 2.0%.

8.1.1.7 Impurezas Orgánicas volátiles

Método USP <467>

Método V solvente dimetilsulfoxido

8.1.2 Reología al principio activo

En este paso se evaluaron características de funcionalidad del principio activo como:

- a) Velocidad de flujo
- b) Angulo de reposo
- c) Distribución de tamaño de partícula
- d) Densidad aparente y Densidad compactada

8.1.2.1 Método para la determinación de la velocidad de flujo:

Pesar una cantidad de aproximadamente 10 g de Alopurinol. En un embudo reológico que se encuentre a 10 cm sobre una superficie plana. Tapar el orificio del vástago del embudo. Colocar dentro el principio activo y destapar, Determinar el tiempo que tarda en vaciarse el embudo.

8.1.2.2 Método para la determinación del ángulo de reposo

Del montículo formado en la determinación de la velocidad de flujo, calcular la altura del montículo y el radio formado por el mismo.

Calcular el ángulo de reposo mediante la siguiente formula

$$\arctg \frac{\text{altura}}{\text{radio}} = \text{angulo de reposo}$$

8.1.2.3 Método para la determinación del tamaño de partícula

En un juego de mallas previamente pesado y colocadas en el siguiente orden Base, malla 100, malla 80, malla 60, malla 40, malla 30, malla 20, y tapa, agregar de 50 a 100 mg del principio activo tapar y colocar en el rotap por 30 minutos. Transcurrido este tiempo pesar cada malla y determinar la cantidad de principio activo presente en cada una y en la base.

8.1.2.4 Densidad aparente y densidad compactada

Pesar una probeta de 100 ml y llenarla con materia prima, volver a pesar la probeta y determinar la cantidad de polvo presente en la probeta. Dividir el peso del polvo entre los 100 ml de volumen de la probeta lo que da como resultado la densidad aparente expresada en g/ml.

A la misma probeta colocar en el tap density y accionar para que de 100 golpes, una vez transcurrido, verificar el nuevo volumen del polvo. Dividir el peso del polvo entre el nuevo volumen del polvo en la probeta para determinar la densidad compactada expresada también en g/ml.

8.1.3 Compatibilidad fármaco-excipientes:

El estudio de compatibilidad fue realizado mezclando proporciones 1 a 1 de Alopurinol con diferentes excipientes de línea usados dentro del laboratorio. Se utilizaron los siguientes excipientes:

DILUENTES: Celulosa microcristalina PH 101, Celulosa microcristalina PH 102, lactosa monohidratada DCL 11, lactosa DCL 21.

DESINTEGRANTES: Croscarmelosa sódica, Poliplasdone XL, Glicolato sodico, Almidón de maíz.

AGLUTINANTES: Plasdone, Metocel.

DESLIZANTES Y ANTIADHERENTES: Estearato de Mg, Estearato de Zn, Talco, Dióxido de silicio,

COLORANTE: Amarillo No 6.

Una vez realizada la mezcla Alopurinol-excipiente se le realizo una cromatografía en capa fina como análisis inicial se coloco aproximadamente 1 g de muestra en una ampolleta de vidrio y se sometieron a las siguientes condiciones:

40 °C y 75 % de Humedad Relativa, 60 °C y luz artificial. Para realizar muestreos semanales, durante 1 mes. Las muestras fueron analizadas por cromatografía en capa fina.

8.2.- FORMULACIÓN

Las propuestas de formulación se efectuaron a partir de los resultados de compatibilidad de Alopurinol con los diferentes excipientes, variando las proporciones de los mismos para mejorar el flujo del polvo, a todas las formulaciones propuestas se les realizaron las siguientes pruebas:

- a) Pruebas reológicas al polvo: Velocidad de flujo, ángulo de reposo
- b) Pruebas a tabletas: Friabilidad, dureza, Desintegración, Peso promedio y variación de peso, disolución.

El principal parámetro para la elección de la formulación fue: la reología del polvo antes de tabletear y los resultados de disolución.

Adicional a la prueba de disolución se realizó el perfil de disolución de las tabletas fabricadas,

El perfil de disolución se realizó tomando alícuotas de 5 ml del medio de disolución a los siguientes tiempos de muestreo 15, 20, 30, 45 y 60 minutos, los tiempos son los establecidos por la FEUM para el perfil de disolución de tabletas de Alopurinol.

Una vez que se contaba con las tabletas para determinar el perfil de disolución en comparación con el medicamento de referencia, se procedió a realizar el análisis completo como producto terminado según lo especificado en la monografía del producto. Para posteriormente someter a estabilidad.

Uno de los lotes piloto sometidos a estabilidad se mandó con un tercero autorizado para la determinación del perfil de disolución y poder obtener el registro como genérico intercambiable

Diagrama 2.- Pasos realizados para la formulación de Alopurinol tabletas de 300 mg

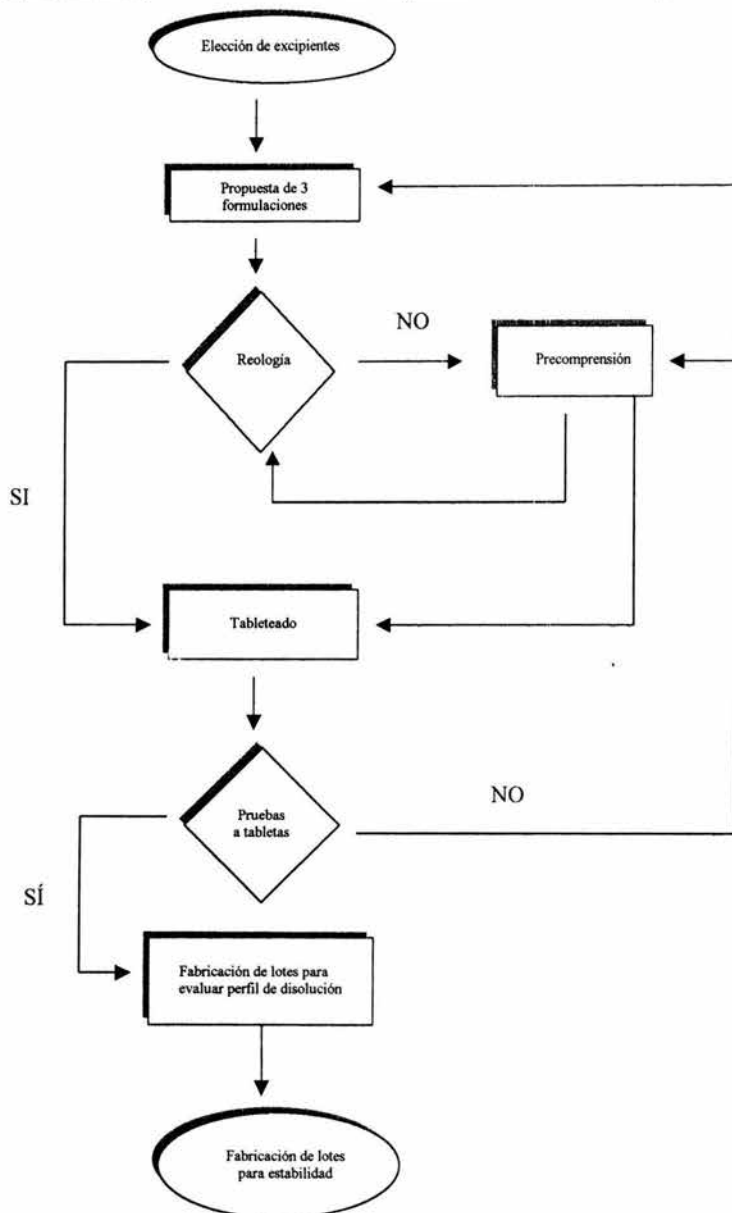


Tabla III Métodos de análisis para producto terminado y sus especificaciones

PRUEBA	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN
IDENTIDAD	MGA 0351	La identificación es positiva si la muestra presenta máximos sólo a la misma longitud de onda que la Referencia.
HUMEDAD	MGA 0041	1.0 %
FRIABILIDAD	USP<1216>	1.0 %
DUREZA	Método Interno	Mínimo 8.0 Kg
DESINTEGRACIÓN	MGA 0261	Máximo 15 minutos
VARIACIÓN DE PESO	MGA 0691	RSD < 6.0 %
PESO PROMEDIO	Método Interno	495 mg
DISOLUCIÓN	MGA 0291	Q = 75 % en 45 minutos
VALORACIÓN	MGA 0241	93.0 % a 97.0 %
UNIFORMIDAD DE DOSIS	MGA 0299	85.0 % a 115.0 %
SUSTANCIAS RELACIONADAS	MGA 0241	Menos de 2.0 %
MICROORGANISMOS TOTALES	MGA 0571	No más de 100 UFC/g
PATOGENOS	MGA 0571	Negativos

MGA Método general de análisis según Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

USP Método descrito en USP XXVI

3 Método por cromatografía de líquidos de alta resolución

8.2.1. IDENTIFICACION IR

Equipo:

Espectrofotómetro IR

Accesorios para fabricación de pastilla

Mortero ágata

Aparato de filtración al vacío

Reactivos:

KBr polvo, grado IR
NaOH 0.1 N
Ácido acético al 10%
Etanol absoluto
Eter
ALOPURINOL, SRef. USP

Procedimiento :

- 1) Triturar 20 tabletas hasta polvo fino.
- 2) Pesar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de Alopurinol, (aproximadamente 165 mg de polvo) transferir a un tubo de ensayo con tapón de rosca.
- 3) Adicionar 10 ml de NaOH 0.1N, agitar vigorosamente durante 2 minutos.
- 4) Filtrar a través de papel Whatman #1 a un vaso de precipitados pequeño.
- 5) Adicionar ácido acético al 10% al filtrado hasta precipitación del Alopurinol (aproximadamente 2 ml).
- 6) Colectar el precipitado vía filtración con succión, lavar 3 veces con 1 ml de alcohol deshidratado y 4 ml de éter.
- 7) Secar al aire durante 15 minutos, secar a 105°C por 3 horas.
- 8) Pesar aproximadamente 2 mg de la muestra y 200 mg de KBr. Transferir al mortero ágata, hacer una dispersión uniforme
- 9) Preparar la pastilla
- 10) Obtener el Espectro.IR

Evaluación de datos: Compare el espectro de la muestra contra el espectro de una preparación similar de la Referencia.

La identificación es positiva si la muestra presenta máximos sólo a la misma longitud de onda que la Referencia.

8.2.2.- HUMEDAD Titulación por Karl Fisher. LIMITE: Máximo: 3.5 %

8.2.3.- FRIABILIDAD Máximo: 1.0% Prueba realizada a 10 tabletas con 100 golpes

8.2.4.- DUREZA MINIMO 8.0 Kg. Prueba realizada a 10 tabletas

8.2.5.- DESINTEGRACION No más de 15 minutos. Prueba realizada a 6 tabletas

8.2.6.- VARIACIÓN DE PESO Coeficiente de variación menor de 5.0 % En prueba realizada a no menos de 20 tabletas

8.2.7.- PESO PROMEDIO 495 mg (475 mg – 515 mg) Prueba realizada a no menos de 20 tabletas

8.2.8.- DISOLUCION

Método:

6 tabletas probadas en el aparato de disolución #2 USP, la proporción liberada del activo de la droga se determina espectrofotométricamente, $Q = 75 \% + 5.0\%$, en 45 minutos.

Equipo:

Aparato de disolución #2 USP, 75 rpm.

Balanza analítica.

Baño de ultrasonido.

Cronómetro.

Espectrofotómetro UV-Vis.

Celdas de 1 cm.

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

Reactivos:

Medio de disolución: Ácido clorhídrico 0.1N: diluir 51 ml de ácido clorhídrico concentrado a un volumen de 6 L con agua.

Alopurinol Sustancia de referencia.

Procedimiento:

1) Preparación del aparato de disolución:

- Colocar 900 ml del medio de disolución en cada uno de los vasos del disolutor, dejar que la temperatura se estabilice en $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.
- Fijar la paleta de agitación a 2.5 cm del fondo de la cámara.
- Introducir el dispositivo de muestreo en el vaso a una profundidad tal que las muestras sean tomadas en el punto medio entre la parte superior de la paleta de agitación y la superficie del medio de disolución.
- Fijar la velocidad de agitación a 75 rpm.

2) Preparación de la muestra:

Realizar en 6 tabletas individuales a la vez, escalonar los tiempos de inicio.

- Colocar cada tableta en cada vaso del disolutor encender el aparato y tomar el tiempo simultáneamente
- Tomar muestras de 10 ml después de 45 minutos.
- Tomar muestras de 10 ml después de 45 minutos.
- Filtrar a través de membrana de 0.22 micras

PREPARACIÓN DE LA REFERENCIA: (SREF)

- Pesar exactamente 10 mg de Alopurinol SREF, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 80 ml de medio de disolución y sonicar por 20 minutos o hasta completa disolución.
- Llevar a volumen con medio de disolución.

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

- c) Transferir una alícuota de 3 ml a un matraz volumétrico de 25 ml, Diluir y llevar a volumen con medio de disolución para obtener una concentración final de 12 µg/ml.

CUANTIFICACIÓN:

- a) Tomar una alícuota de 1 ml de la solución filtrada y diluirlo en matraz volumétrico de 25 ml con el medio de disolución
- b) Determinar la absorbancia de las muestras y de la solución de referencia a una longitud de onda máxima de 250 nm, usando medio de disolución como blanco en celdas de 1 cm.

Cálculos: Calcular el % disuelto para cada una de las muestras
 Calcular la media, DS y DSR. Reportar máximo y mínimo.

$$\frac{A_{Mta}}{A_{SRef}} \times \frac{mg_{SRef}}{100} \times \frac{3}{25} \times \frac{900}{Peso_{tab}} \times \frac{25}{1} \times \frac{100}{300} \times \frac{p}{100} \times \text{peso promedio (mg)} = \% \text{ DISUELTO}$$

Donde:

A _{mta}	=	Absorbancia de la muestra.
A _{SRef}	=	Absorbancia del estándar.
P	=	potencia del estándar

8.2.9.- VALORACIÓN

Equipo:

Cromatógrafo de Líquidos con detector de longitud de onda variable UV-Vis y automuestreador, con registrador y procesador de datos

Balanza analítica.

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

Kit de filtración para solvente – membrana de 0.45 micras
Kit de filtración para muestra –membrana de 0.22 micras (13mm)
Baño de ultrasonido.
Agitador mecánico.

Reactivos:

Fosfato monobásico de amonio, grado reactivo.
Estándar interno de hipoxantina.

Alopurinol SRef.
Hidróxido de sodio 0.1N.
Agua purificada, grado HPLC.
Metanol, grado HPLC.
Papel filtro Whatman #41.

Condiciones del Sistema cromatográfico:

Columna: Tipo: C-18
Dimensiones: 3.9mm x 30 cm.
Tamaño de partícula: 10 micras.
Temperatura 25°C.

Condiciones del detector:

Longitud de onda. 254 nm.
Sensibilidad: Puede variar dependiendo del detector usado.

Fase móvil: Buffer de fosfatos 0.05M: Pesar 5.75 g de fosfato monobásico de amonio, transferir a un matraz volumétrico de 1000 ml Disolver y diluir a volumen con agua, mezclar. Filtrar (pH = 4.55 ± 0.05)

Proporción de flujo: 1.5 ml/minuto.

Temperatura de la columna: Ambiente.

Tiempo total de la corrida: 12.5 minutos

Procesamiento de datos:

Cuantificación por el método de estándar interno. Use los parámetros de integración determinados en la Prueba de acondicionamiento del Sistema.

Preparación del estándar Interno

- 1) Pesar exactamente 25 mg de Referencia interna de hipoxantina, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml
- 2) Disolver en 10 ml de hidróxido de sodio 0.1N y diluir a volumen con agua, mezclar.

Preparación del Referencia (Sref):

- 1) Pesar exactamente 25 mg de alopurinol, transferir a un matraz volumétrico de 25 ml.
- 2) Disolver en 5.0 ml de hidróxido de sodio 0.1N, agitar mecánicamente durante 10 minutos.
- 3) Diluir a volumen con agua, mezclar.
- 4) Pipetear 1.0 ml de la solución Referencia y 1.0 ml de la solución Referencia interna en un matraz volumétrico de 50 ml.
- 5) Diluir a volumen con la fase móvil, mezclar.
- 6) Filtrar una porción a través del kit de filtración de muestra en viales automuestreadores (SRef).

Concentración de Alopurinol 20 μ g/ml.

Concentración de hipoxantina 10 μ g/ml.

Prueba de Adecuabilidad del sistema:

- 1) Inyectar 15 μ l de fase móvil, verificar el ruido de la línea base y la desviación o cualquier otro signo de inestabilidad del sistema. Si se requiere, repetir las inyecciones hasta que el sistema se estabilice.
- 2) Realizar 5 inyecciones de 15 μ l de la solución de Referencia (SRef).
- 3) Calcular el factor de resolución (R), el cual no debe de ser menor de 5.0 para Alopurinol-Hipoxantina.
- 4) Los tiempos de retención aproximados para los picos de Alopurinol-Hipoxantina son: 6.4 y 10 minutos

Calibración:

- 1) Inyectar consecutivamente tres porciones de 15 μ l de la preparación Referencia.
- 2) Calcular la media y la DSR de las proporciones de área de los picos obtenidos para Alopurinol/Hipoxantina (A SRef).
- 3) Realizar las acciones apropiadas si la DSR es mayor de 2.0%.

Preparación de la muestra Valoración: (Mta) realizar por duplicado

- 1) Realizar a no menos de 20 tabletas, calcular el peso promedio, triturar hasta polvo fino.
- 2) Pesarse una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de alopurinol, (aprox. 165 mg. de polvo) transferir a un matraz volumétrico de 100 ml
- 3) Adicionar 20 ml de hidróxido de sodio 0.1N, agitar mecánicamente por 20 minutos.
- 4) Diluir a volumen con agua, mezclar.
- 5) Filtrar a través de papel Whatman #41, descartar los primeros 30 ml de filtrado

- 6) Transferir 1.0 ml de la solución anterior y 1.0 ml de la solución RI en un matraz volumétrico de 50 ml
- 7) Diluir a volumen con fase móvil, mezclar. Concentración. : 20 µg/ml de alopurinol, 10 µg/ml de hipoxantina.
- 8) Filtrar una porción a través del kit de filtro de muestra en viales automuestreadores

Quantificación:

- 1) Para la cuantificación, use los resultados de tres inyecciones consecutivas de la Referencia, precediendo inmediatamente las inyecciones de muestra. Si la calibración es realizada justo antes de las inyecciones de la muestra, se pueden utilizar estos resultados.
- 2) Inyectar tres porciones de 15 µl de cada preparación de la muestra (Mta)
- 3) Calcular la media del % de valoración para cada preparación de la muestra. Las inyecciones por triplicado no deben diferir en más de 2.0%.

Calcular la DSR de la proporción de las áreas de los picos. La calibración original puede ser usada para los cálculos, si las medias de la Referencia al inicio y final de la corrida están dentro de ± 3.0%

Cálculos:

Calcular la potencia para cada muestra usando la media de las proporciones de área.

$$\frac{A_{Mta}}{A_{Ref}} \times \frac{mg_{Ref}}{25} \times \frac{1}{50} \times \frac{100}{mg_{Mta}} \times \frac{50}{1} \times \frac{100}{300} \times \frac{P}{100} \times \text{peso prom} = \% \text{ Alopurinol / tab}$$

Donde:

A Mta	=	Proporción de área de muestra/ RI
A Sref	=	Proporción de área de Referencia/ RI
P	=	Potencia de la referencia
Peso prom	=	Peso promedio de las tabletas.

Los resultados de las muestras por duplicado no deben diferir por más de 2.0%.

8.2.10. UNIFORMIDAD DE DOSIS-DETERMINACION POR PESO

Procedimiento:

- 1) Seleccionar 30 tabletas al azar de una muestra de producto terminado.
- 2) Pesar exactamente 10 tabletas de manera individual. Registrar su peso.
- 3) Calcular y registrar la media, DSR, % máximo y mínimo de lo especificado para las 10 unidades evaluadas.

Calcular el activo de cada una de las 10 tabletas utilizando el resultado de la valoración.



RESULTADOS

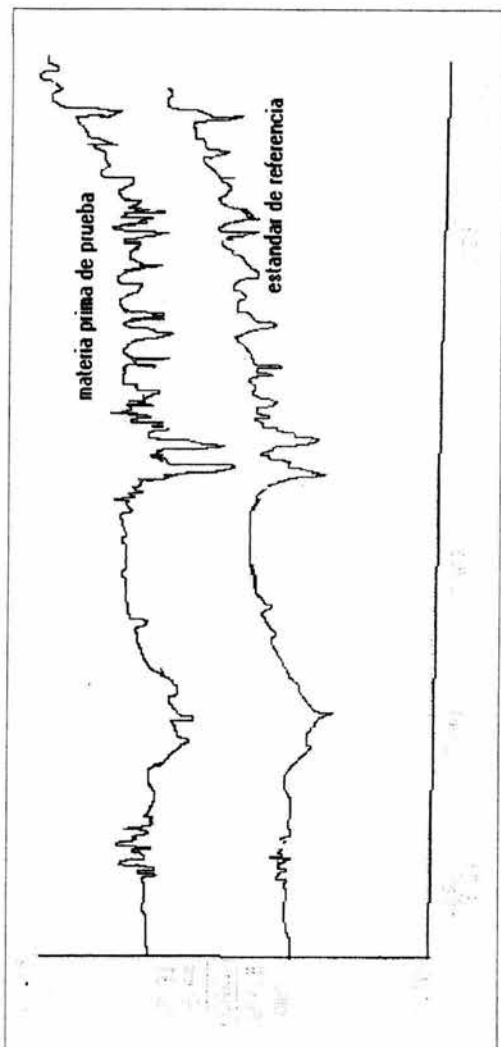
9.- RESULTADOS

9.1 Preformulación

Tabla IV: Resultados De la caracterización del principio activo como materia prima método para control de calidad, análisis realizado de acuerdo a USP 26 y FEUM 7ª ed.

PARAMETRO	RESULTADO
Descripción	Polvo blanco o casi blanco, inodoro e insipido
Solubilidad	Poco soluble en agua y en alcohol, soluble en solución de hidróxido de sodio y de potasio, prácticamente insoluble en éter y cloroformo
Identidad (espectro infrarrojo)	Presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que la Referencia (Figura 3)
Pérdida por secado	Pierde no más de 0.5% de su peso Realizar en 1.0g de muestra. Secar a 105 °C Resultado 0.2 %
Residuo de la ignición	Menos de 0.1%
Impurezas volátiles orgánicas	Cumple los requerimientos de la USP. Método : V < 467>
Valoración	No menos de 98.0 % y no mas de 102% Calculado en Base Seca Resultado 100.27 %

Figura 3 - Espectros infrarrojos obtenidos para Alopurinol y un estándar de referencia



ANEXO 1 Resultados de validación de método analítico para materia prima

9.1.1.- REOLOGIA

Grafica 1.- Distribución de tamaño de partícula de Alopurinol materia prima (RM = retenido en malla, AM = a través de malla)

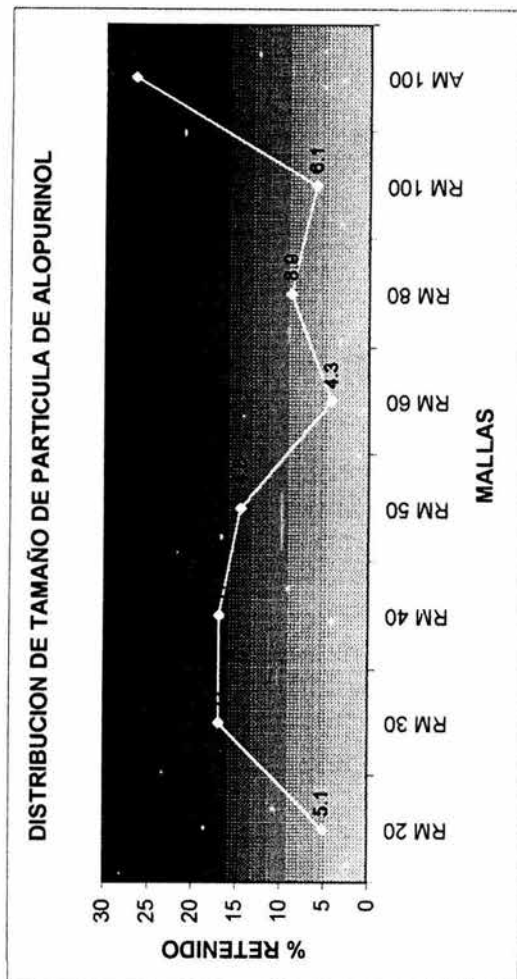


Tabla V: Resultados de diferentes pruebas reológicas realizadas a Alopurinol materia prima usando 50 g de muestra

PARAMETRO	RESULTADO
Velocidad de flujo	Sin flujo libre
Densidad Aparente	0.6 g/ml
Densidad Compactada	0.8 g/ml
Ángulo de reposo	41.55 °

9.1.2. COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE

TABLA IV Análisis realizados semanalmente por cromatografía en capa fina

Excipiente	40°C 75 % HR				60 °C				Luz artificial			
	1ª sem	2ª sem	3ª sem	4ª sem	1ª sem	2ª sem	3ª sem	4ª sem	1ª sem	2ª sem	3ª sem	4ª sem
Celulosa microcristalina PH 101	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Celulosa microcristalina PH 102	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lactosa monohidratada DCL 11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lactosa DCL 21	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Croscarmelosa sódica	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Poliplasdone XL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Glicolato sódico	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Almidón	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Plasdone	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Metocel	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estearato de Mg	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estearato de Zn	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Talco	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dióxido de silicio	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Amarillo No 6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

✓ Es compatible
x No es compatible

9.2 Resultados de formulación

TABLA V: Formulaciones propuestas en donde se varía la proporción de diluyente, lubricante y desintegrante, donde se verificaron las características de flujo del polvo

	Formulación "A"	Formulación "B"	Formulación "C"
ALOPURINOL	60.60 %	60.60 %	60.60 %
DILUYENTE	33.63 %	30.94 %	37.26 %
LUBRICANTE	0.60 %	0.63 %	0.60 %
DESINTEGRANTE	0.24 %	0.24 %	0.24 %
COLORANTE	4.60 %	1.29 %	5.0 %
	0.30 %	0.30 %	0.30 %

TABLA VI: Resultados de las pruebas físicas realizadas a las diferentes formulaciones propuestas para Alopurinol tabletas de 300 mg, las tabletas fueron obtenidas manualmente, ya que el polvo no fluyo a través de la tolva,

PRUEBA	FORMULACION		
	A	B	C
Peso promedio	490 mg	500.6 mg	485.4 mg
Dureza	5-8 Kg	5-6 Kg	5-7 Kg
Friabilidad	0.7 %	0.8 %	0.7 %
Desintegración	2.0 min	4.6 min	1.2 min
Vel de flujo	Sin flujo libre	Sin flujo libre	Sin flujo libre
Variación de peso	3.45 %	6.71 %	5.22 %

A.- Formulación seleccionada

TABLA VII.-Resultados de pruebas realizadas a la formulación "A" en donde se varia el número de precompresiones antes del tableteo final, para la obtención de tabletas

PRUEBA	1ª Compresión	2ª Compresión
Peso promedio	485.10 mg	
Dureza	5.62 Kg	9.16 Kg
Friabilidad	0.95	0.72
Desintegración	1.15 min	59 seg
Disolución	55.46 %	43.32 %
Velocidad de flujo	Sin flujo libre	4g/seg

Selección de dos pre compresiones antes del tableteo final

Tabla VIII: Prueba de disolución del principio activo con diferentes tamaños de partícula, siguiendo el proceso de doble compresión antes del tableteado final

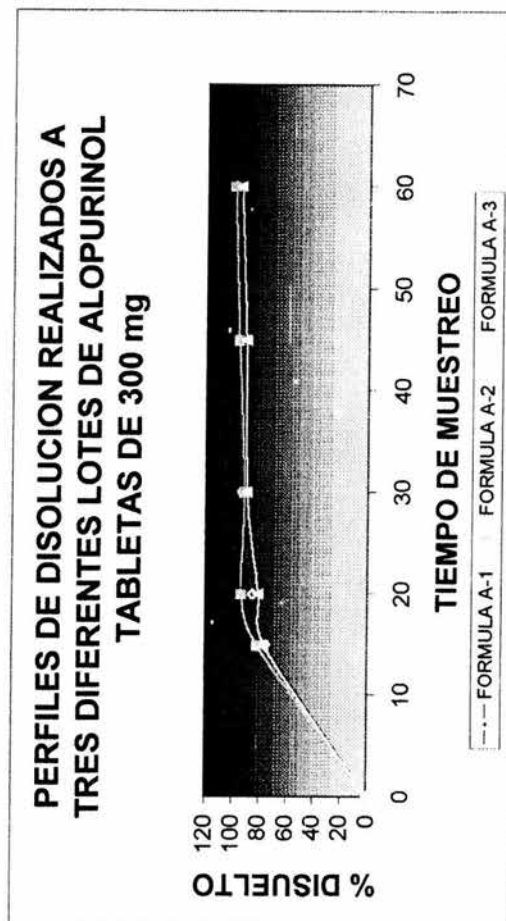
Tamaño de partícula	% DISUELTO
Alopurinol sin tamizar	49.92
Retenido en malla 60	75.06
Retenido en malla 100	86.20
A través de malla 200 (micronizada)	94.59

Tabla IX.- Resultados de reproducibilidad del proceso de fabricación por dos precompresiones con la materia prima tamizada (Alopurinol) a través de malla 200, tamaño de lote 300 g

PRUEBA	LOTE A-1	LOTE A-2	LOTE A-3
Peso promedio	499.13 mg	486.35 mg	492.63 mg
Variación de peso	3.698%	1.987%	2.158%
Friabilidad	0.55	0.43	0.61
Dureza	7.36 Kg	8.19 Kg	8.17 Kg
Disolución	94.352 %	95.368 %	90.168 %
Valoración	99.85 %	99.15 %	98.36 %
Humedad	2.15 %	1.96 %	2.95 %

Con los resultados de reproducibilidad se propone el siguiente método de fabricación para los lotes posteriores y que serían sometidos a estabilidad acelerada y para evaluación de perfil de disolución

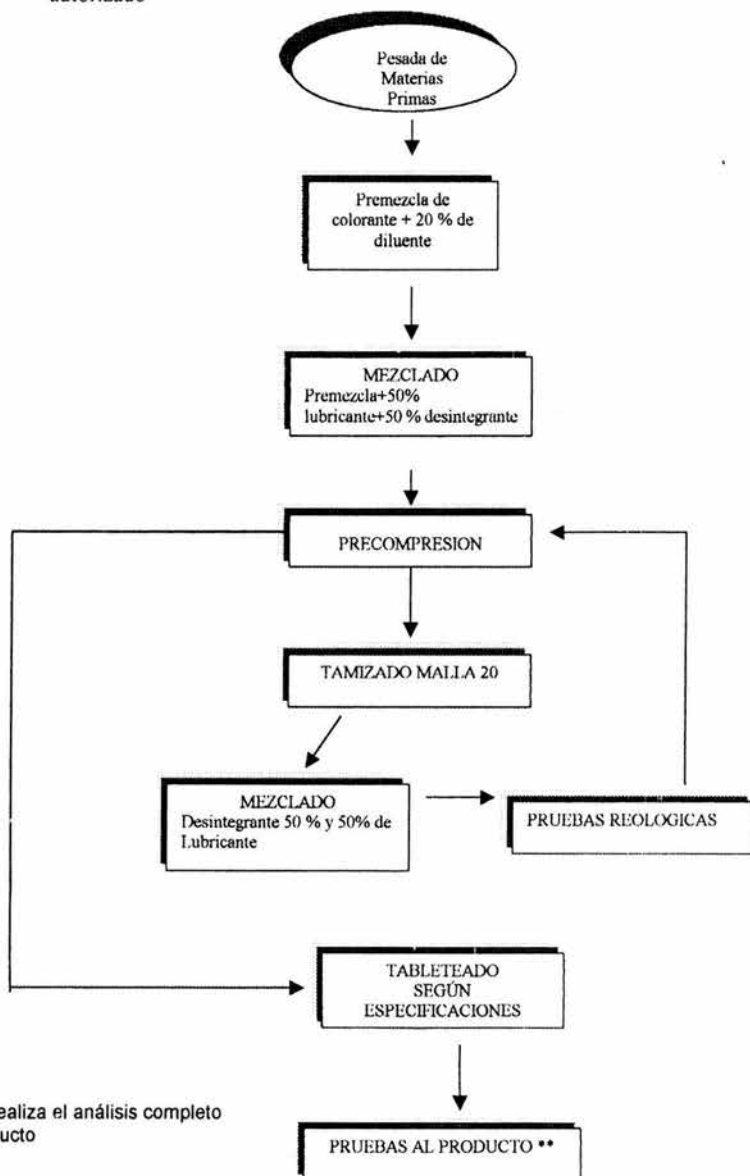
Gráfica 2.- Perfiles de disolución obtenidos de los tres lotes usados en la reproducibilidad del método



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

DIAGRAMA 3: Proceso de fabricación propuesto para tabletas de Alopurinol 300 mg en donde se evaluara perfil de disolución antes de ser enviado a un tercero autorizado



** Se realiza el análisis completo al producto

9.3. ESTABILIDAD ACELERADA
 Tabla X: Resultados del análisis inicial a tres diferentes lotes para someter a estabilidad acelerada

PARÁMETROS DE MEDICIÓN	ESPECIFICACIONES	LOTE A-1	LOTE A-2	LOTE A-3
DESCRIPCIÓN	Tableta redonda, biconvexa, color naranja, grabada de un lado con "apo/300" y del otro lado lisa	Tableta redonda, biconvexa, color naranja, grabada de un lado con "apo/300" y del otro lado plana.	Tableta redonda, biconvexa, color naranja, grabada de un lado con "apo/300" y del otro lado plana.	Tableta redonda, biconvexa, color naranja, grabada de un lado con "apo/300" y del otro lado plana.
IDENTIDAD	IR la muestra presenta máximos a las mismas longitudes que la referencia.	IR la muestra presenta máximos a las mismas longitudes que la referencia.	IR la muestra presenta máximos a las mismas longitudes que la referencia.	IR la muestra presenta máximos a las mismas longitudes que la referencia.
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Menos de 0.2% de 3-amino-4-carboxamidopirazol	Menos de 0.2% de 3-amino-4-carboxamidopirazol	Menos de 0.2% de 3-amino-4-carboxamidopirazol	Menos de 0.2% de 3-amino-4-carboxamidopirazol
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 Minutos	36 seg	35 seg	57 seg
FRIABILIDAD	Máximo 1 %	0.69 %	0.53 %	0.63 %
DUREZA	Mínimo 8 Kg	12.73 Kg	10.97 Kg	13.89 Kg
PESO PROMEDIO	475-515 mg	493.1 mg	493.56 mg	495.53 mg
VALORACIÓN	279-321 mg/tableta 93.0-107.0 %	299.67 mg/tableta 99.89 %	288.26 mg/tableta 96.09 %	286.44 mg/tableta 95.48 %
DISOLUCIÓN	Q=75 %	97.87 %	97.61 %	94.73 %
HUMEDAD	Máximo 3.5 %	2.30 %	1.97 %	2.41 %

Tabla XI: Resultados de estabilidad acelerada a los tres diferentes lotes tiempo de análisis 30 días a 40 grados y 75 % de humedad relativa

PARÁMETROS DE MEDICIÓN	ESPECIFICACIONES	LOTE A-1	LOTE A-2	LOTE A-3
DESCRIPCIÓN	Tableta redonda, biconvexa, color naranja, grabada de un lado con "apo/300" y del otro lado lisa	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
IDENTIDAD	IR la muestra presenta máximos a las mismas longitudes que la referencia.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Menos de 0.2% de 3-amino-4-carboxamidopirazol	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 Minutos	37 seg	41 seg	45 seg
FRIABILIDAD	Máximo 1 %	0.50 %	0.57 %	0.58 %
DUREZA	Mínimo 8 Kg	16.74 Kg	16.63 %	14.44 Kg
PESO PROMEDIO	475-515 mg	501.45 mg	488.24 mg	495.23 mg
VALORACIÓN	279-321 mg/tableta 93.0-107.0 %	296.04 mg/tableta 98.68 %	294.87 mg/tableta 98.29 %	299.55 mg/tableta 99.85 %
DISOLUCIÓN	Q=75 %	100.11 %	101.70 %	97.80 %
HUMEDAD	Máximo 3.5 %	3.0 %	2.61 %	2.40 %

Tabla XII: Resultados de estabilidad acelerada a los tres diferentes lotes tiempo de análisis 60 días a 40 grados y 75 % de humedad relativa

PARÁMETROS DE MEDICIÓN	ESPECIFICACIONES	LOTE A-1	LOTE A-2	LOTE A-3
DESCRIPCIÓN	Tableta redonda, biconvexa, color naranja, grabada de un lado con "apo/300" y del otro lado lisa	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
IDENTIDAD	IR la muestra presenta máximos a las mismas longitudes que la referencia.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Menos de 0.2% de 3-amino-4-carboxamidopirazol	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 Minutos	41 seg	43 seg	42 seg
FRIABILIDAD	Máximo 1 %	0.61 %	0.59 %	0.65 %
DUREZA	Mínimo 8 Kg	16.13 Kg	16.43 Kg	15.63 Kg
PESO PROMEDIO	475-515 mg	497.49 mg	489.025 mg	493.40 mg
VALORACIÓN	279-321mg/tab 93.0-107.0 %	302.52 mg/tableta 100.84 %	299.25 mg/tableta 99.75 %	292.95 mg/tableta 97.65 %
DISOLUCIÓN	Q=75 %	98.099 %	96.62 %	94.48 %
HUMEDAD	Máximo 3.5 %	2.9 %	2.75 %	2.70 %

Tabla XIII: Resultados de estabilidad acelerada a los tres diferentes lotes tiempo de análisis 90 días a 40 grados y 75 % de humedad relativa

PARÁMETROS DE MEDICIÓN	ESPECIFICACIONES	LOTE A-1	LOTE A-2	LOTE A-3
DESCRIPCIÓN	Tableta redonda, biconvexa, color naranja, grabada de un lado con "apo/300" y del otro lado lisa	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
IDENTIDAD	IR la muestra presenta máximos a las mismas longitudes que la referencia.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Menos de 0.2% de 3-amino-4-carboxamidopirazol	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 Minutos	44 seg	39 seg	37 seg
FRIABILIDAD	Máximo 1 %	0.68 %	0.60 %	0.60 %
DUREZA	Mínimo 8 Kg	14.87 Kg	15.76 Kg	14.66 Kg
PESO PROMEDIO	475-515 mg	494.21 mg	489.89 mg	494.14 mg
VALORACIÓN	279-321 mg/tableta 93.0-107.0 %	302.04 mg/tableta 100.68 %	299.02 mg/tableta 99.673 %	301.11 mg/tableta 100.37 %
DISOLUCIÓN	Q=75 %	95.75 %	98.72 %	97.07 %
HUMEDAD	Máximo 3.5 %	2.4 %	2.87 %	2.50 %

Tabla XIV: Resultados de estabilidad acelerada a los tres diferentes lotes tiempo de análisis 90 días a 30 grados

PARÁMETROS DE MEDICIÓN	ESPECIFICACIONES	LOTE A-1	LOTE A-2	LOTE A-3
DESCRIPCIÓN	Tableta redonda, biconvexa, color naranja, grabada de un lado con "apo/300" y del otro lado lisa.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
IDENTIDAD	IR la muestra presenta máximos a las mismas longitudes que la referencia.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Menos de 0.2% de 3-amino-4-carboxamidopirazol	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
DESINTEGRACIÓN	Máximo 15 Minutos	41 seg	40 seg	45 seg
FRIABILIDAD	Máximo 1 %	0.66 %	0.55 %	0.68 %
DUREZA	Mínimo 8 Kg	12.30 Kg	15.53 Kg	13.45 Kg
PESO PROMEDIO	475-515 mg	498.09 mg	488.08 mg	494.06 mg
VALORACIÓN	279-321 mg/tableta 93.0-107.0 %	305.433 mg/tableta 101.811%	302.94 mg/tableta 100.98 %	302.70 mg/tableta 100.90%
DISOLUCIÓN	Q=75 %	99.80 %	99.49 %	95.11 %
HUMEDAD	Máximo 3.5 %	2.4 %	1.87 %	2.30 %

Lotes sometidos a estabilidad acelerada de acuerdo a NOM 073, material de empaque, frasco de polietileno de alta densidad con mota y tapa inviolable

ANEXO 2.-Resultados de validación de método analítico de valoración de producto terminado y método de disolución, cromato gramas

10. RESULTADOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

Criterios de aceptación:

1. DEBEN SATISFACER LAS ESPECIFICACIONES DE LA PRUEBA DE Q (Q= 75 en 45 minutos)
2. LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE VALORACIÓN NO DEBEN DIFERIR EN MAS DE UN 5 %
3. EL FACTOR DE SIMILITUD f_2 DEBE TENER UN VALOR ENTRE 50 Y 100 PARA AFIRMAR QUE LOS PRODUCTOS CONFRONTADOS TIENEN UN PERFIL DE DISOLUCIÓN SIMILAR.

Grafica 3: Resultados de los perfiles de disolución realizados a Alopurinol tabletas de 300 mg promedio de 12 unidades analizadas

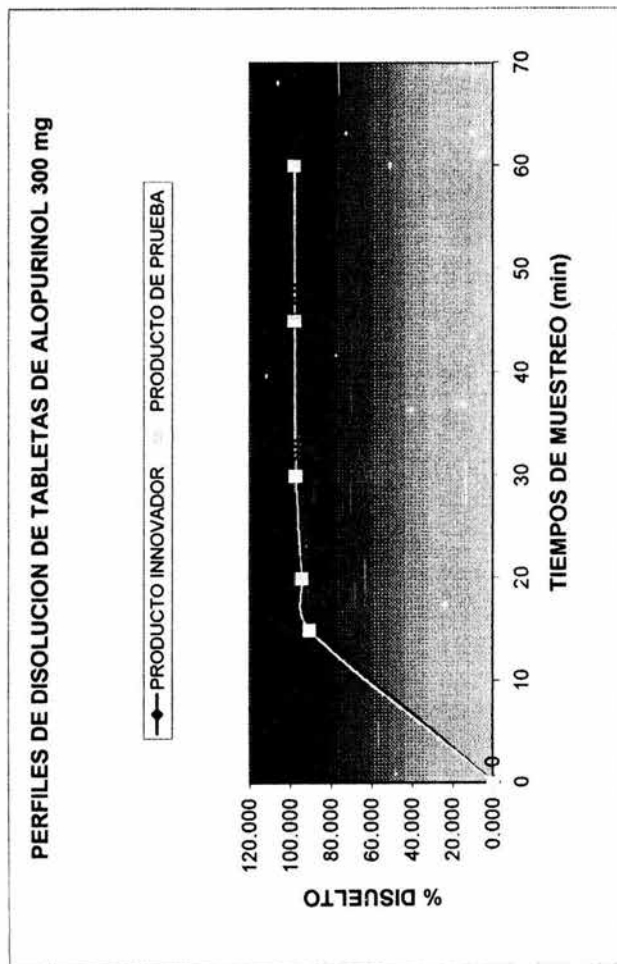


Tabla XV: Resultados del perfil de disolución realizado para Alopurinol tabletas de 300 mg para el producto innovador y de prueba promedio de 12 tabletas para cada uno

Tiempo de muestreo	PRODUCTO DE INNOVADOR	PRODUCTO DE PRUEBA
0	0.00 %	0.00 %
15	86.29 % % C.V. = 2.46 % min.: 83.22 % max.: 89.34 %	91.72 % % C.V. = 5.48 % min.: 83.43 % max.: 99.29 %
20	90.62 % % C.V. = 1.89 % min.: 88.98 % max.: 93.14 %	94.93 % % C.V. = 2.76 % min.: 85.86 % max.: 100.94 %
30	95.32 % % C.V. = 1.52 % min.: 93.17 % max.: 97.44 %	97.10 % % C.V. = 3.11 % min.: 86.76 % max.: 102.55 %
45	100.26 % % C.V. = 1.54 % min.: 97.47 % max.: 105.71 %	94.62 % % C.V. = 1.93 % min.: 85.24 % max.: 104.47 %
60	97.43 % % C.V. = 1.06 % min.: 96.15 % max.: 99.25 %	93.03 % % C.V. = 2.23 % min.: 83.09 % max.: 99.77 %

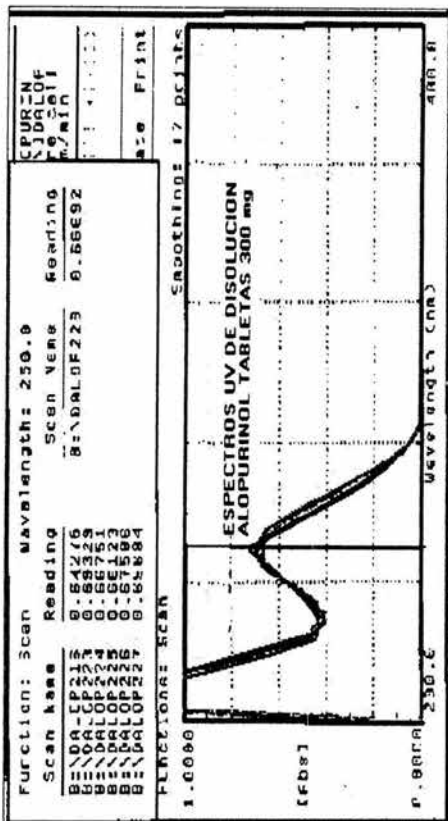
Factor $f_2 = 55.4642$

Anexo 3 Cálculo de factor f_2 para alopurinol tabletas de 300 mg de acuerdo a NOM 177

Tabla XVI: Resultados de análisis realizados a Alopurinol tabletas de 300 mg producto innovador y producto de prueba

parámetro	producto innovador	producto de prueba
DESCRIPCIÓN	Tableta de color blanco, biconvexa, grabada por un lado con G/W y del otro lado 300	Tableta redonda, biconvexa, color naranja, grabada de un lado con "apo/300" y del otro lado lisa
PESO PROMEDIO	537.55 mg	504.73 mg
VARIACIÓN DE PESO	C.V. = 0.63 %	0.81 %
DUREZA	7.63 Kg	8.95 Kg
FRIABILIDAD	0.3 %	0.7 %
VALORACION	101.15 %	98.32 %

Figura 4.- Espectro al UV de la disolución de Alopurinol tabletas de 300 mg en ácido clorhídrico 0.1 N





ANÁLISIS DE RESULTADOS

10. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En las primeras graficas y tablas se muestran los resultados de los análisis realizados al principio activo alopurinol estos análisis corresponden a los que se describen en las farmacopeas FEUM 7ª ed. y USP 26, a excepción de la prueba de valoración de principio activo la cual según las farmacopeas debe realizarse potenciometricamente, esto no pudo hacerse ya que dentro del laboratorio donde se realizo el proyecto no se cuenta con el electrodo indicado; De ahí que se implemento una técnica analítica para el principio activo tomando como base la técnica descrita para el producto terminado procediendo a su posterior validación. En la cuantificación del alopurinol se empleo hipoxantina como estándar interno el cual representa una ventaja dentro de la misma técnica ya que este producto además de cumplir con las características que debe requerir un estándar interno(bajo costo, estabilidad etc) es un producto de la descomposición del principio activo el cual sirve para poder ser empleado como indicativo de la especificidad del producto.

Una vez realizadas todas las pruebas al alopurinol como materia prima y que estas resultaron aprobatorias se sometió a compatibilidad con diferentes excipientes realizando mezclas en proporciones 1:1 con muestreos semanales para ser analizados por cromatografía en capa fina según el método descrito en FEUM 7ª ed. para pureza cromatografica, las muestras obtenidas se compararon contra un estándar recientemente preparado. Como se muestra en la tabla IV el alopurinol fue compatible con los distintos excipientes probados.

Como aparece en la tabla V después de obtenidos los resultados de compatibilidad del principio activo se propusieron tres formulaciones en donde se trato de mantener el peso final de la tableta cercano a 500 mg esto es para mantener las condiciones en cuanto a peso del producto innovador y variando en mayor proporción las cantidades de desintegrante. Ninguna de las tres formulaciones propuestas presento flujo libre y todas tenian problemas de tableteado ya que la dureza alcanzada por las tabletas es baja y por consiguiente la friabilidad es alta. Se tomo el tiempo de desintegración como un previo a la prueba de disolución encontrándose un tiempo de 4 minutos para las tabletas con menor cantidad de desintegrante y 1.2 minutos para las tabletas con mayor proporción, dentro del vaso se apreciaron gránulos grandes al desintegrarse todas las formulaciones, la formulación con mayor variación de peso fue la formulación B (tabla V). De acuerdo con las pruebas preliminares a las formulaciones y al no presentar ninguna de las tres flujo libre se procedió a

verificar el método de fabricación ya que para mejorar el flujo sería necesario un aumento de diluyente y deslizante con el consiguiente aumento de peso de las tabletas y, tomando en cuenta que el elemento en mayor proporción es el principio activo este siempre impartiría las características de flujo al polvo. La elección de la formulación A resulto debido a que son las tabletas con menor variación de peso y una mayor dureza a si como un tiempo de desintegración intermedio entre las demás formulaciones.

Para la evaluación del método de fabricación se tableteó un lote con la formulación A el cual fue dividido y tratado por dos procesos. Tabla VI, a una de las partes del lote se le realizo una primera compresión y un tableteado final, al segundo lote se le realizaron dos precompresiones y un tableteado final, pasando los gránulos a través de malla 20 después de cada precompresion. Uno de los principales parámetros que se tomo en cuenta fue la disolución de las tabletas obtenidas de los procesos de fabricación. Las tabletas obtenidas por una sola compresión tienen un 7 % disuelto mayor que las tabletas obtenidas de la segunda compresión esto se explica debido a que el polvo al ser sometido a un proceso mas fono gránulos más duros que impiden una disolución más rápida de los mismos y un aumento en el porcentaje disuelto, aunque ninguna de las tabletas obtenidas por los dos procesos presentan un % disuelto mayor a 80 % tabla VII (especificación Q=75%), cabe señalar que solo el polvo obtenido después de 2 compresiones presenta flujo libre.

Debido a que ninguna de las dos pruebas realizadas cumple con el criterio de disolución se procedió a evaluar la disolución del principio activo tamizado a través de diferentes mallas y tableteado por un proceso de doble compresión. Los resultados de esta prueba se aprecian en la tabla VIII y muestran que a medida que disminuye el tamaño de partícula del principio activo el porcentaje disuelto aumenta, aun tratándose de un proceso de doble compresión.

Con los anteriores resultados se tabletearon tres lotes mas para comprobar la reproducibilidad de los resultados de disolución y del proceso de fabricación tabla 9, encontrando que para todos los lotes el % disuelto se encuentra por arriba del valor de Q y la friabilidad mas alta es 0.7 con durezas de entre 7 y 8 Kg siendo la variación de peso más alta de casi un 4 % el peso promedio se encuentra cercano a 500 mg.

Ante la imposibilidad de lograr un proceso de fabricación por compresión directa debido a que se tendría que aumentar en gran cantidad los excipientes y

por consiguiente el peso de las tabletas para poder mejorar el flujo se propuso el método de fabricación que aparece en el diagrama 3 para la fabricación de los lotes de alopurinol tabletas de 300 mg y su posterior sometimiento a estabilidad acelerada. En este proceso de fabricación se contempla la adición del 50% del desintegrante intra granular y el 50 % del desintegrante extra granular esto es para mejorar la desintegración de las tabletas y poder mejorar la disolución de las mismas. Uno de los principales problemas que se observó durante la fabricación de los lotes fue la formación de finos, que produce variación de peso en el mejor de los casos y laminación, este problema se controló siguiendo el proceso con granulometría durante las granulaciones para poder aplicar una mayor fuerza durante la precompresión y que disminuyera la cantidad de finos formada la especificación se dejó en máximo un 25 % de finos para evitar tener problemas de tableteo.

Los análisis realizados a los lotes que serían sometidos a estabilidad fueron efectuados según métodos de USP 26 y FEUM 7ª ed., (tabla X) validando previamente la utilización del método para la valoración del principio activo y que pudiera ser empleado como método indicativo de estabilidad. Los resultados de la validación mostraron que el método empleado en la valoración del principio activo es exacto, preciso y específico frente a la matriz de prueba. El método de cuantificación es por cromatografía de líquidos de alta resolución por intercambio iónico y emplea el método de estándar interno para la cuantificación.

En los análisis posteriores a los lotes sometidos a estabilidad según la norma NOM -073, empleando como material de empaque primario frasco de polietileno de alta densidad, estos lotes son estables tanto física, química y microbiológicamente, por lo que es posible asignarle al producto un periodo de caducidad tentativo de 24 meses tabla XI a XIV.

Para la evaluación de los perfiles de disolución del producto y ya que según lo establece la norma NOM-177 los únicos habilitados para determinar si un producto puede ser empleado como genérico intercambiable son los terceros autorizados. Las pruebas que se llevaron a cabo al producto solo sirvieron como preliminares antes de ser mandado a la realización del perfil por parte del tercero autorizado. De ahí que solo se determinó la interferencia del material filtrante tanto para el producto de prueba como para el innovador y la linealidad del sistema de medición.

Antes de la ejecución de los perfiles de disolución se analizaron los lotes que se someterían a esta prueba los cuales cumplen con especificaciones y el porcentaje en la valoración se encuentra dentro de un 5% como lo expresa la NOM-177. tabla XVI

En los resultados del perfil de disolución del producto de prueba con el producto innovador se aprecia una misma cinética de disolución con un porcentaje disuelto mas bajo del producto innovador hasta los 30 minutos el cual aumenta a los 45 minutos tiempo que duraría la prueba normal y hasta los 60 minutos, esto no ocurre con el producto de prueba el cual la disolución es más rápida dentro de los primeros 30 minutos y se hace más lenta a medida que pasa el tiempo tabla XV. Esto se podría explicar debido al efecto del desintegrante que actúa rápidamente en las primeras etapas de la disolución y este efecto se ve disminuido a medida que pasa el tiempo. Los tiempos de muestreo se efectuaron de acuerdo a como lo especifica FEUM 7ª ed. tomando muestras manualmente sin reemplazo de medio ya que el volumen tomado nunca excedió del 10 % establecido en la norma.

El cálculo del factor f_2 para el producto de prueba y el producto innovador fue de 55.46 este resultado se encuentra muy cercano al límite inferior establecido en la norma, sin embargo no se logró mejorar aun con el aumento de la cantidad de desintegrante. Otro factor que se considero pudiera mejorar este resultado fue la dureza con la que se realizaban las precompresiones antes del tableado final, pero a medida que se disminuye la dureza la friabilidad de las tabletas aumenta en algunas ocasiones encontrándose por arriba de un 1 %, con este factor también aumento la cantidad de finos presentes en el polvo que produjo tabletas con problemas de laminación.

De lo anterior se considero que si las condiciones del proceso de fabricación propuesto se mantenían constantes era posible lograr lotes consistentes y que cumplieran con el factor f_2 para las tabletas del producto de prueba. Tomando en cuenta que el mayor tamaño de lote fabricado fue de 5 K, y que deben considerarse estos factores para el posterior escalamiento

Los resultados del tercero autorizado para el factor f_2 entre el producto innovador y el de prueba fue de 53.64 que es un valor muy similar al obtenido dentro del laboratorio



CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

11. CONCLUSIONES

1. La formulación propuesta para tabletas de Alopurinol, es estable física, química y microbiológicamente, durante el estudio realizado de acuerdo a la NOM-073
2. El perfil de disolución de las tabletas tiene un factor de similitud con el producto innovador de 53.62 dato reportado por el tercero autorizado por lo que puede empleado como genérico intercambiable
3. Los estudios de preformulación demostraron que el Alopurinol es compatible con todos los excipientes probados
4. Los métodos analíticos utilizados en la cuantificación del Alopurinol son exactos, precisos, reproducibles y lineales dentro del rango de concentraciones evaluadas

11. SUGERENCIAS

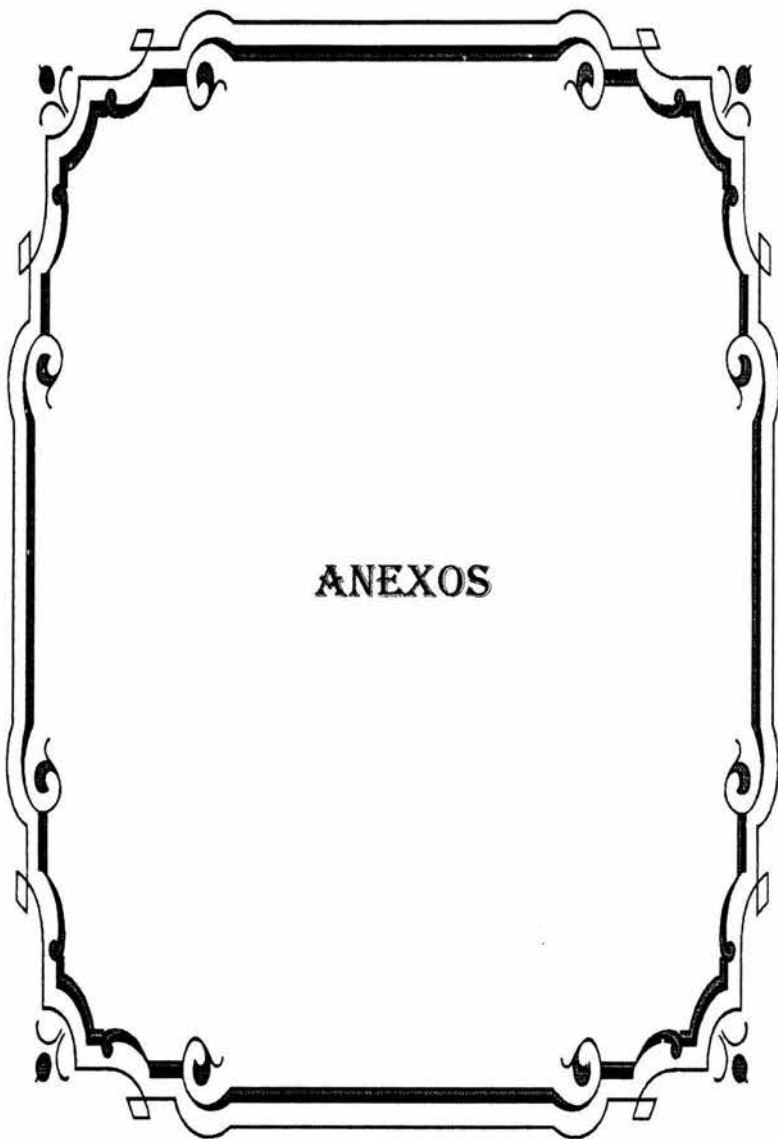
1. Realizar perfiles de disolución al producto en los primeros lotes escalados en planta
2. Verificar las precompresiones y dureza de los gránulos en los primeros lotes productivos mediante granulometría
3. Realizar la validación completa para el método que se emplea en la determinación del perfil de disolución de los lotes que se realizaran en planta

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. CARTENSEN J.T. Drug stability. 2a ed. Ed Marcel Decker. USA. 1995 (361-385)
2. REMINGTON. Farmacia. 17ª ed. Ed. Panamericana. Argentina. 1987 Vol II (1907, 2178-2205)
3. LACHMAN L. The theory and practice of industrial pharmacy. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia. 1986 (293-329)
4. FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. México 7ª. Ed. 2000 (46)
5. DILIP M. Drugs and pharmaceutical sciences handbook of pharmaceutical granulation technology. Marcel Dekker INC. New York. 1997 (102-120, 225-228)
6. [www. Fitzmill.com/food/dry-granulation](http://www.Fitzmill.com/food/dry-granulation)
7. www. Quadro.com/pdf/comildrygranulation
8. www. DialIndia.com/hinphar/rollcompact.html
9. www. Custompowders.co.uk/dry.htm
10. FMC Tablets ingredients FMC:1996(1-10)
11. UNITED STATES PHARMACOPEIA 26ª ed: USA. 2003 (63-65)
12. Nom-073-SSA1-1993. Estabilidad de medicamentos. 1996
13. Stability Testing of new drug substances and products ICH Harmonised tripartite guideline. 1993
14. Nom -177-SSA1-1998 Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen la prueba
15. Catalogo de medicamentos genéricos intercambiables. SSA. México
16. CLARK. Isolation and identification of drugs, 2ª ed. Ed. London pharmaceutical press. 1986. (327-329)
17. WINDHOLZ. The merck index. Merck Co. 10 th ed. USA. 1983.

18. FLOREY K. Analytical profiles of drug substances. Academic Press. 1978. Vol 7 (3-15)
19. BRITISH PHARMACOPOEIA. 3a ed. LONDON. HMSO. 1993 Vol I,II (764-765,S5)
20. EUROPEAN PHARMACOPOEIA 3a ed . FRANCIA. 1999. Suplemento 2000 (356-358)
21. jWILSON I. Harrison , principios de medicina moderna. 12ª. Ed. Ed. Interamericana-McGraw-Hill, México 1991. Vol I (2127-2133)
22. FARRERAS V. Medicina Interna. 12ª ed. Ed Doyma. Barcelona, 1993. Vol I (1048,1051).
23. Drug digest . Monograph Allopurinol
24. The clearance of oxipurinol es aumentada por fármacos úricosuricos. Clinical pharmacology online Pharmacy
25. [www. Fpnotebook.com/RH90.htm](http://www.Fpnotebook.com/RH90.htm)
26. www.healthwellcom/healthnotes/drug/allopurinol
27. www.drugstore.com/9xdallopurinol_333181_sespideer/allopurinol.htm
28. www.jr2.ox.acuk/bandolier/booth/gout/allorfac.html
29. [www. bharanet.com/health/medicine/allfiles/alloúrinol.htm](http://www.bharanet.com/health/medicine/allfiles/alloúrinol.htm)
30. www.clevelandclinic.org/health/health.info
31. www.healthhandage.com/html/res/com/consdrugs/allopurinolcd
32. www.medicinenet.com.allopurinol/article.htm
33. www.medscape.com/viewarticle/413977
34. GOODMAN. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. Ed Mc Graw- Hill. México,1998 (697-699).
35. ROSENSTEIN S. PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 44 ed. Ed. PLM SA. México, 1998 (2125)
36. Drug information for the health care professional. 10ª ed. Ed USP convention Kinsport,1992 Vol I (124-128)
37. MORAN A. Los genericos intercambiables abaratan en México el precio de las medicinas. Health Latin America en México. 2000
38. TALAVERA G. Ahorro de 38 % con el uso de medicamentos genéricos. El Universal. México. 1999

39. www.drugstore.com
40. www.Nutramed.com/gout/allopurinol.htm
41. www.adipex-jum-jum.com/allopurinol.htm
42. www.adn3.com/allopurinolprices
43. www.mediresource.com/zellers/health/druginfo
44. www.usadrug.com/imcaccess/conslookuas



ANEXOS

13. ANEXOS

13.1 ANEXO 1

Resultados de validación de método analítico para valoración de alopurinol materia prima, método de cuantificación por estándar externo (hipoxantina), se reportan resultados de razón de áreas Alopurinol/hipoxantina

13.1.1 Exactitud

Criterio de aceptación:

Promedio de recobro: 98 % – 102 %

Coefficiente de variación ≤ 2.0 %

Intervalo de confianza para la media poblacional debe incluir el 100

$$IC (\mu) = y \pm t_{0.975, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Muestra	mg adicionados	mg recuperados	% recobro
1	25.1 mg	24.1564 mg	100.22
2	25.3 mg	25.2268 mg	99.71
3	25.2mg	25.1568 mg	99.83
4	25.0mg	25.0123 mg	100.05
5	24.8 mg	24.9012 mg	100.41
1	25.1 mg	24.1564 mg	100.22

Coefficiente de variación (CV) = 0.2538

IC = [99.80 a 100.33]

13.1.2 Precisión del sistema:

Criterios de aceptación:

C.V. $\leq 1.5 \%$

Concentración (mcg/ml)	Relación de áreas de la muestra y estándar interno
100	1.4251
	1.4158
	1.4156
	1.4201
	1.4215
	1.4546

Coefficiente de variación (CV) = 1.03304

13.1.3 Linealidad del sistema:

Criterios de aceptación:

C.V. $\leq 1.5 \%$

r ≥ 0.99

r² ≥ 0.98

Intervalo de confianza para la pendiente: el intervalo no incluye el cero

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

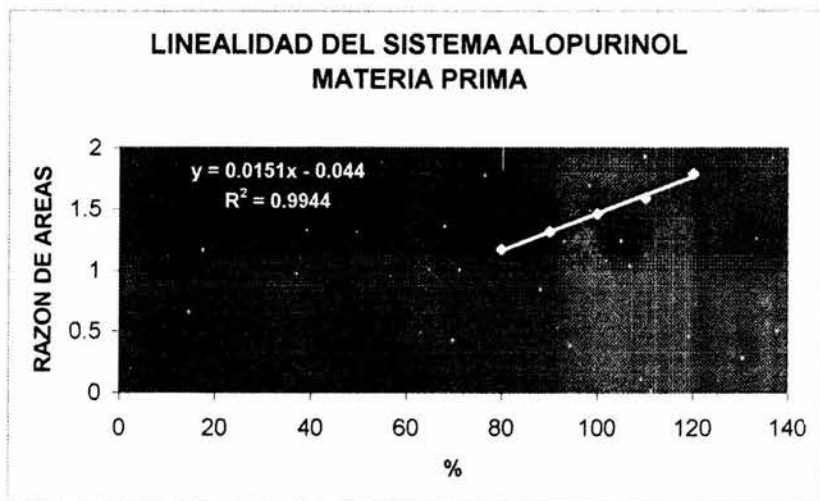
Concentración (mcg/ml)	Relación de áreas de la muestra y estándar interno (Promedio de 3 inyecciones)	C.V. (promedio de 3 inyecciones)
80	1.1671	0.012
90	1.3130	0.168
100	1.4589	0.326
110	1.5845	0.018
120	1.7841	0.201

Coefficiente De Correlación (r) = 0.9967

Coefficiente de determinación (r²) = 0.9936

IC(β₁) = [0.01146 a 0.01865]

Grafica A: linealidad del sistema Alopurinol Materia prima



13.1.4 Linealidad del método

Criterios de aceptación:

Graficando cantidad adicionada contra cantidad recuperada los criterios son los siguientes:

$$r^2 \geq 0.98$$

El intervalo de confianza para la pendiente debe incluir el 1:

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

Intervalo de confianza para la ordenada al origen incluye el cero:

$$IC(\beta_0) = b_0 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_0}$$

Intervalo de confianza para la media poblacional incluye el 100

$$IC(\mu) = y \pm t_{0.975, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

El coeficiente de variación del porcentaje de recobro no debe ser mayor al 2 % (CV)

NIVEL (%)	mg ADICIONADO S	mg RECUPERADOS	RECOBRO (%)	C.V.
80	20.1	20.0123	99.56	0.569
	20.3	20.2361	99.63	0.895
	20.0	19.1561	99.78	0.456
90	22.4	22.3651	99.84	0.568
	22.5	22.4569	99.81	0.441
	22.5	22.5453	100.20	0.781
100	25.3	25.3859	100.34	0.156
	25.1	25.0012	99.61	0.689
	25.0	24.8978	99.59	0.334
110	27.4	27.8951	101.81	0.547
	27.3	27.2956	99.98	0.578
	27.2	27.2262	100.10	0.602
120	30.2	30.1588	99.86	0.458
	29.8	30.1236	101.09	0.235
	29.7	29.8445	100.49	0.442

Resultados linealidad del método

Coefficiente de determinación (r^2) = 0.9962

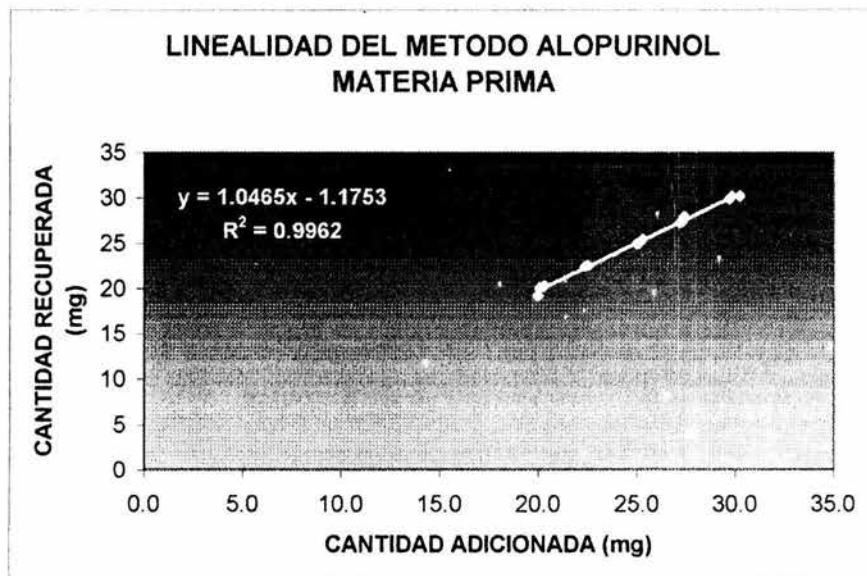
IC(β_1) = [0.9958 a 1.0853]

IC(β_0) = [-0.2018 a 2.1489]

IC(μ) = [98.7518 a 101.3748]

CV = 0.9560

GRAFICA B: Linealidad del Método Alopurinol materia prima



13.1.5 Precisión del método

Criterios de aceptación:

El CV total debe de cumplir con el siguiente criterio::

Método cromatográfico C.V. \leq 2.0 %

D I A	ANALISTA		
		1	2
	1	98.56 99.15 100.33	101.23 100.22 100.56
2	99.25 99.36 98.71	99.23 100.36 100.78	

Coefficiente de variación (CV) = 0.8714

13.1.6 Estabilidad de la muestra

Criterios de aceptación:

La muestra es estable si el intervalo de confianza (IC) para la diferencia de la media de la muestra con respecto a la media del análisis inicial incluye el valor cero y la magnitud del efecto no excede los siguientes porcentajes:

Métodos cromatográficos \pm 2.0 %

Condición	Luz blanca y temperatura ambiente
------------------	--

	Inicial	24 horas	48 horas
Muestra No 1	99.15	99.32	98.29
Muestra No 2	100.20	99.87	98.55
Muestra No 3	99.24	99.84	98.71
Promedio (x)	99.53	99.67	98.51
Desviación estándar (S)	0.5819	0.3092	0.2119
Varianza (s²)	0.3387	0.0956	0.0449
Coficiente de variación.	0.5847	0.3102	0.2151

IC 24 horas [-1.92 a 0.147]

IC 48 horas [-2.95 a 0.929]

13.2 ANEXO 2

Resultados validación de método analítico para producto terminado Alopurinol tabletas 300mg Método categoría I

13.2.1 Exactitud

Criterio de aceptación:

Promedio de recobro: 98 % – 102 %

Coefficiente de variación ≤ 2.0 %

Intervalo de confianza para la media poblacional debe incluir el 100

$$IC (\mu) = y \pm t_{0.975, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Muestra	mg adicionados	mg recuperados	% recobro
1	100.1 mg	100.361 mg	100.26
2	100.3 mg	100.055 mg	99.75
3	100.3mg	99.850 mg	99.55
4	100.2mg	99.996 mg	100.79
5	99.9 mg	100.182 mg	100.28
6	100.1 mg	99.711 mg	100.61

$$\begin{aligned} \text{Coeficiente de variación (CV)} &= 0.23167 \\ \text{IC} &= [98.97 \text{ a } 101.44] \end{aligned}$$

13.2.2 Precisión del sistema:

Criterios de aceptación:

C.V. \leq 1.5 %

Concentración (mcg/ml)	Relación de áreas de la muestra y estándar interno
100	1.4788
	1.4851
	1.4801
	1.4879
	1.5056
	1.4813

Coefficiente de variación (CV) = 0.670023

13.2.3 Linealidad del sistema:

Criterios de aceptación:

C.V. $\leq 1.5 \%$

r ≥ 0.99

r² ≥ 0.98

Intervalo de confianza para la pendiente: el intervalo no incluye el cero

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

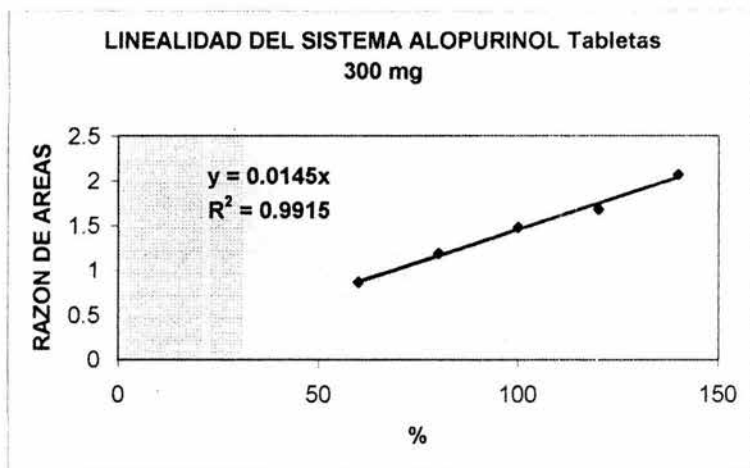
Concentración (mcg/ml)	Relación de áreas de la muestra y estándar interno (Promedio de 3 inyecciones)	C.V. (promedio de 3 inyecciones)
60	0.86699	0.004109
80	1.18840	0.002649
100	1.47766	0.003081
120	1.67376	0.000889
140	2.06538	0.001546

Coefficiente De Correlación (r) = 0.99575

Coefficiente de determinación (r²) = 0.99153

$$IC(\beta_1) = [0.0186 \text{ a } 0.0102]$$

GRAFICA C: Linealidad del sistema Alopurinol tabletas de 300 mg



13.2.4 Linealidad del método

Criterios de aceptación:

Graficando cantidad adicionada contra cantidad recuperada los criterios son los siguientes:

Graficando cantidad adicionada contra cantidad recuperada los criterios son los siguientes:

$$r^2 \geq 0.98$$

El intervalo de confianza para la pendiente debe incluir el 1:

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

Intervalo de confianza para la ordenada al origen incluye el cero:

$$IC(\beta_0) = b_0 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_0}$$

Intervalo de confianza para la media poblacional incluye el 100

$$IC(\mu) = y \pm t_{0.975, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

El coeficiente de variación del porcentaje de recobro no debe ser mayor al 2 % (CV)

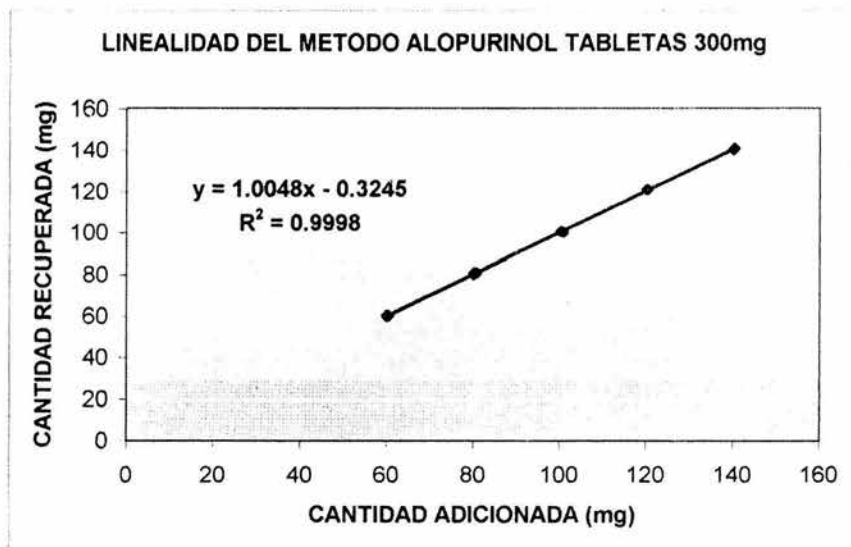
Resultados de la linealidad del método

NIVEL (%)	mg ADICIONADOS	mg RECUPERADOS	RECOBRO (%)	C.V.
60	60.06	60.33725	100.74	0.572
	60.18	60.02787	100.02	0.589
	60.48	60.25929	100.14	0.579
80	80.18	80.74042	100.69	0.537
	80.12	80.04960	99.91	0.658
	80.81	80.83914	100.04	0.490
100	100.78	100.06740	99.29	0.559
	100.24	100.37370	100.13	0.632
	100.48	100.42928	99.94	0.454
120	120.06	120.80398	100.61	0.546
	120.24	120.75756	100.43	0.548
	120.24	120.78005	100.44	0.541
140	140.42	140.47689	100.04	0.846
	140.36	140.98625	100.44	0.492
	140.12	140.14782	100.02	0.544

Pendiente = 1.004768
Ordenada al origen = -0.3247
Coeficiente De Correlación (r) = 0.99992
Coeficiente de determinación (r²) = 0.99984

Resultados linealidad del método:

Coefficiente de determinación (r^2) = 0.9962
IC(β_1) = [0.9958 a 1.0853]
IC(β_0) = [-0.2018 a 2.1489]
IC(μ) = [98.7518 a 101.3748]
CV = 0.9560



13.2.5 Precisión del método (reproducibilidad)

Criterios de aceptación:

El CV total debe de cumplir con el siguiente criterio::

Método cromatográfico C.V. $\leq 2.0\%$

D I A	ANALISTA		
		1	2
	1	100.35903 101.29783 99.08965	100.2616 100.7227 99.2515
2	100.4289 100.2050 100.2050	99.5304 100.5338 99.7382	

Coeficiente de variación (CV) = 0.63269

13.2.6 Estabilidad de la muestra

Criterios de aceptación:

La muestra es estable si el intervalo de confianza (IC) para la diferencia de la media de la muestra con respecto a la media del análisis inicial incluye el valor cero y la magnitud del efecto no excede los siguientes porcentajes:

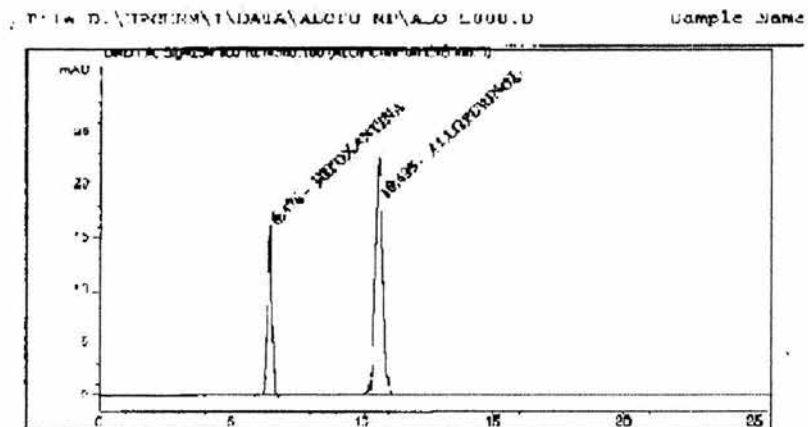
Métodos cromatográficos \pm 2.0 %

Condición	Luz blanca y temperatura ambiente
------------------	--

	Inicial	24 horas	48 horas
Muestra No 1	100.12 12	100.787	100.354
Muestra No 2	100.30 30	100.244	100.428
Muestra No 3	100.36 36	100.484	99.089
Promedio (x)	100.26 26	100.505 0	99.9579
Desviación estándar (S)	0.1261	0.2721	0.7526
Varianza (s²)	0.0159	0.0746	0.5714
Coefficiente de variación.	0.1258	0.2707	0.7529

IC 24 horas [-0.58 a 0.242]
IC 48 horas [-1.402 a 0.791]

Cromatograma de valoración de Alopurinol tabletas 300 mg



13.3 ANEXO 3

Formula para calculo de factor f_2

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right] - 0.5 \times 100 \right\}$$

donde:

- n = No de tiempos de muestreo
R_t = porcentaje del promedio disuelto en el tiempo t del medicamento de referencia.
P_t = porcentaje del promedio disuelto en el tiempo t del medicamento de prueba.

UN FACTOR DE SIMILITUD ENTRE 50 Y 100 INDICA PERFILES DE DISOLUCIÓN SIMILARES

Desarrollo de una formulación para Alopurinol tabletas

Calculo de factor f_2 para tabletas de Alopurinol vs producto innovador de acuerdo a NOM-177

% DISUELTO DEL PRODUCTO DE PRUEBA					
Tableta	Tiempos de muestreo (minutos)				
	15	20	30	45	60
1	77.598	81.547	90.156	95.597	97.226
2	68.145	83.441	89.155	94.778	98.982
3	88.736	90.335	97.945	98.691	98.163
4	90.656	92.878	95.678	98.556	99.136
5	85.436	90.887	94.256	96.251	98.564
6	88.165	91.477	96.254	98.220	99.231
7	80.568	93.457	95.268	97.454	99.157
8	95.982	97.158	98.256	98.356	98.150
9	94.361	96.845	98.447	99.135	98.911
10	93.331	94.256	96.257	99.362	98.564
11	88.135	90.152	93.587	97.254	99.254
12	75.566	80.213	95.365	95.781	98.261

Promedio	85.557	90.221	95.052	97.453	98.633
SD	8.461	5.634	2.941	1.523	0.607
CV	9.889	6.245	3.094	1.563	0.615

% DISUELTO DEL PRODUCTO INNOVADOR					
Tableta	Tiempos de muestreo (minutos)				
	15	20	30	45	60
1	82.564	90.584	95.891	97.145	98.668
2	89.789	95.678	97.264	98.781	97.589
3	92.159	93.587	95.221	98.012	98.367
4	90.489	94.226	97.364	99.451	98.364
5	93.457	95.547	97.789	96.214	97.147
6	94.568	96.231	98.367	97.335	98.201
7	90.257	94.784	98.687	98.231	98.270
8	89.158	93.477	98.364	97.457	98.336
9	91.889	94.587	97.336	98.360	97.569
10	90.584	95.614	98.778	97.229	98.602
11	91.974	93.997	96.247	98.364	98.901
12	81.220	90.451	95.698	97.364	99.364

Promedio	90.358	95.638	98.697	99.266	100.256
SD	4.027	1.870	1.228	0.870	0.611
CV	4.457	1.955	1.244	0.877	0.609

No de tiempos de muestreo (n) = 5

Tiempo de muestreo (minutos)	$(R_t - P_t)^2$
15	4.801
20	5.418
30	3.645
45	1.813
60	1.623
$\sum_{t=1}^5 (R_t - P_t)^2$	279.268

Sustituyendo en la formula

$$f_2 = 55.393$$

factor f_2 reportado por el tercero autorizado 53.62