



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

"EVALUACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE
PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO
ALOPURINOL"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

RAFAEL CASTILLO RAMÍREZ

292877



México, D.F.



2001

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. HELGI HELEN JUNG COOK
VOCAL: M. en C. SOFÍA MARGARITA RODRÍGUEZ ALVARADO
SECRETARIO: M. en C. JOSÉ MANUEL MORALES HERNÁNDEZ
1^{er} SUPLENTE: M. en C. LIZ JANNET MEDINA REYES
2^{do} SUPLENTE: M. en C. LUIS JESUS GARCÍA AGUIRRE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA, CONJUNTO "E"
LABORATORIOS 112 Y 113 (BIOFARMACIA).

ASESOR DEL TEMA:



DRA. HELGI HELEN JUNG COOK

SUSTENTANTE:



RAFAEL CASTILLO RAMÍREZ

A mi mamá, María de Lourdes Ramírez Roldán:

Porque en realidad has sido un pilar muy fuerte en mi vida y, además, has sabido educarme y guiarme por un camino donde juntos nos hemos dado de topes, pero siempre has estado junto a mí para apoyarme e impulsarme a hacer las cosas de provecho. Porque con tus consejos y enseñanzas has hecho de mí una persona con principios, honrado, honesto, con ética y sobre todo un hombre sensible a la vida. Gracias por todo el cariño que me has dado y por ser mi amiga, mi cómplice y mi confidente... gracias por sacrificararte, unir y dedicar tu vida, a tu familia, a mi papá a mis hermanos y a mí.

A mi papá, Rafael Castillo Iñigo:

Quien siempre ha sacrificado grandes cosas en su vida por mi mamá, mis hermanos y por mí. Quién como ejemplar padre me ha educado con buenos principios y me ha brindado todo lo necesario en esta vida para no ser un inútil, porque gracias a ti, además de ser un Químico Farmacéutico Biólogo, también soy carpintero, mecánico, albañil, cocinero y... ¡hombre!

A mis hermanos, Gwendy y Alberto: Porque siempre nos hemos apoyado en todo y aunque nuestro criterio es diferente hemos podido estar siempre juntos, solo les quiero decir que los quiero y que me tomen como ejemplo para que tomen mejores decisiones en su vida.

A mi abuelito Ramón Ramírez, a mis tías Gris, Mari y Miriam y a mis tíos Beto y Rómulo porque cada uno de ustedes y durante distintas etapas, desde que ingresé a la universidad, me adoptaron como a un hijo y se han sentido responsables por mi bienestar brindándome un gran apoyo con el cual completo este éxito. Gracias por confiar en mi y siempre guiarme, al igual que mis padres, por un buen camino para hacer cosas de provecho en la vida.

A mi abuelito Rafael Castillo, porque siempre estuviste al pendiente de mí y cuando requerí de tu ayuda sin dudarlo me extendiste la mano. ¡Gracias!

Con mucho cariño a todos mis primos, pero en especial a Atziri, Grisel, Mario Alberto, Ramiro y Rodrigo, porque existen tantos retos en esta vida y deben enfrentarlos para alcanzar el éxito, no se desvíen del buen camino por el que sus padres los están llevando y deseo que siempre estemos juntos para apoyarnos unos a otros.

A la Sra. Gloria Valero y al Sr. Rafael Rodríguez :

Porque han sido desinteresados y muy buenas personas, quienes me han brindado mucho cariño, buenos consejos y regaños. Gracias por todo su apoyo.

A la Dra. Helgi Helen Jung Cook:

Porque es una excelente maestra y una persona admirable, le agradezco por todas las oportunidades, instrucciones y gran paciencia que ha tenido conmigo, gracias por confiar en mi y permitirme alcanzar esta meta.

A mis profesores, Honoria Fuentes, J. Manuel Morales, Inés Fuentes, Margarita Rodríguez, Liz Medina, Luis García y Juan Manuel Rodríguez porque siempre me han apoyado y han estado al pendiente de mi desempeño, gracias por sus consejos e instrucciones.

A mis amigas, Gabriela Martínez, Marisol Rosette, Miriam Enriquez, Karla Sainz y Carmen Moreno; y a mis amigos Roberto Fonseca, Marte Cabello, Miguel A. Garibay, Marcos Martínez, Mauricio Ortega, Alejandro Rodríguez Joño Ramírez y Gerardo porque han sido desinteresados y sinceros al apoyarme en muchas ocasiones. Gracias por su amistad y por darme algunos buenos consejos.

A Gloria Karina Rodríguez Valero:

Porque gran parte de esta etapa de éxito en mi vida, te lo debo a ti. Gracias por apoyarme en todos los sentidos, porque sin ti no hubiese tenido mejores momentos en mi vida, porque disfruté de la mejor compañía, por ser tan linda en clases, por pasarme las tareas y ayudarme a estudiar. Gracias por estar conmigo siempre y preocuparte de mis problemas.

Gracias por tu amor y paciencia, los cuales me motivaron e impulsaron a hacer mejores cosas de mi vida.

Índice General

	Página
<i>INDICE DE FIGURAS</i>	IV
<i>INDICE DE TABLAS</i>	V
I. Introducción.	1
II. Generalidades.	
2.1. Aspectos generales de disolución de fármacos.	2
2.2. Aspectos generales del aparato No. 2 de disolución (paletas).	4
2.3. Parámetros que influyen en la velocidad de disolución aparente.	5
2.3.1. Efecto de la agitación del medio de disolución.	5
2.3.2. Efecto del medio de disolución.	6
2.3.3. Efecto relacionado con la toma de muestra y el filtro.	6
2.4. Validación de métodos analíticos.	7
2.4.1. Curvas de calibración.	8
2.4.2. Errores incorregibles.	9
2.4.3. Errores corregibles.	9
2.4.4. Determinación de errores sistemáticos.	10
2.4.5. Método de adiciones estándar (Method of standard additions, MOSA).	11
2.5. Monografía del fármaco estudiado, Alopurinol.	13

III. Parte experimental.	
3.1. Medicamentos estudiados.	17
3.2. Pruebas de control de calidad.	18
3.2.1. Peso promedio.	18
3.2.2. Dureza.	18
3.2.3. Friabilidad.	18
3.2.4. Desintegración.	19
3.2.5. Uniformidad de dosis.	19
3.2.5.1. Variación de masa.	19
3.2.6. Valoración.	20
3.2.7. Solubilidad.	20
3.2.7.1. Soluciones reguladoras.	21
3.3. Estudio de perfil de disolución.	24
3.3.1. Validación del método analítico.	24
3.3.1.1. Validación del sistema.	24
3.3.1.2. Validación del método.	26
3.3.2. Estabilidad de la muestra.	28
3.3.3. Evaluación del filtro.	28
3.3.4. Evaluación de perfil de disolución	29

IV. Resultados	
4.1. Pruebas de control de calidad.	30
4.1.1. Uniformidad de dosis.	31
4.1.1.1. Variación de masa.	31
4.1.2. Solubilidad.	32
4.2. Estudio de perfil de disolución.	33
4.2.1. Validación del método analítico.	33
4.2.1.1. Validación del sistema.	33
4.2.1.2. Validación del método.	35
4.2.2. Estabilidad de la muestra.	42
4.2.3. Evaluación del filtro.	43
4.2.4. Evaluación del perfil de disolución.	44
4.2.4.1. Factor de similitud f_2 .	46
V. Análisis de Resultados	
5.1. Pruebas de control de calidad.	47
5.2. Validación del sistema.	48
5.3. Validación del método.	48
5.4. Estabilidad de la muestra.	48
5.5. Evaluación del filtro.	49
5.6. Evaluación del perfil de disolución	49
VI. Conclusiones	51
VII. Bibliografía	52
Apéndice I (Pruebas de control de Calidad)	i
Apéndice II (Validación del método analítico)	vii
Apéndice III (Perfil de disolución)	xiii

Índice de figuras

<i>Figura</i>		<i>Página</i>
1	<i>Curva de calibración del sistema para la cuantificación de Alopurinol en ácido clorhídrico 0.1 N</i>	34
2	<i>Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto Etx en ácido clorhídrico 0.1 N</i>	36
3	<i>Caracterización de las regresiones del sistema y el estándar adicionado para el producto. Etx</i>	36
4	<i>Linealidad de la técnica del estándar adicionado para el producto Etx</i>	37
5	<i>Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto Zym en ácido clorhídrico 0.1 N</i>	37
6	<i>Caracterización de las regresiones del sistema y el estándar adicionado para el producto. Zym</i>	38
7	<i>Linealidad de la técnica del estándar adicionado para el producto Zym</i>	38
8	<i>Respuesta lineal de la técnica de estándar adicionado para el producto Ats en ácido clorhídrico 0.1 N</i>	39
9	<i>Caracterizaciones de la regresión del sistema y estándar adicionado para el producto. Ats</i>	39
10	<i>Linealidad de la técnica de estándar adicionado para el producto Ats</i>	40
11	<i>Respuesta lineal de la técnica de estándar adicionado para el producto Aur en ácido clorhídrico 0.1 N</i>	41
12	<i>Caracterización de la regresión del sistema y estándar adicionado para el producto. Aur</i>	41
13	<i>Linealidad de la técnica de estándar adicionado para el producto Aur</i>	42
14	<i>Perfil de disolución de los productos Etx-01, Zym-01, Ats-01 y Aur-01</i>	45
15	<i>Perfil de disolución de los productos Etx-02, Zym-02, Ats-02 y Aur-02</i>	45

Índice de tablas

<i>Tabla</i>	<i>Página.</i>
1 <i>Productos de Alopurinol estudiados.</i>	17
2 <i>Curva patrón de Alopurinol en HCl 0.1 N</i>	25
3 <i>Concentraciones de la curva patrón utilizada en el método de estándar adicionado.</i>	27
4 <i>Filtros evaluados.</i>	29
5 <i>Resultados del control de calidad</i>	30
6 <i>Variación de masa de los producto Ats-01, Ats-02, Aur-01 y Aur-02</i>	31
7 <i>Variación de masa de los producto Etx-01, Etx-02, Zym-01 y Zym-02</i>	31
8 <i>Solubilidad a diferentes pH de los productos bajo estudio conteniendo alopurinol</i>	32
9 <i>Linealidad y repetibilidad del sistema analítico para la cuantificación de Alopurinol en ácido clorhídrico 0.1 N</i>	33
10 <i>Reproducibilidad del sistema analítico para la cuantificación de Alopurinol en HCl 0.1 N</i>	34
11 <i>Por ciento de recobro obtenido para cada uno de los productos estudiados.</i>	35
12 <i>Estabilidad de una solución de una solución de estándar adicionado de 20 µg/mL</i>	42
13 <i>Resultados obtenidos de influencia del filtro utilizando una solución conteniendo 10µg/mL de alopurinol</i>	43
14 <i>Valores promedio del % disuelto a los diferentes tiempos de muestreo de cada uno de los productos estudiados</i>	44
15 <i>Factor de similitud de los productos estudiados</i>	46
16 <i>Variación de masa y valoración del producto Ats-01 y Ats-02</i>	i
17 <i>Variación de masa y valoración del producto Aur-01 y Aur-02.</i>	ii
18 <i>Variación de masa y valoración de los productos Etx-01 y Etx-02.</i>	iii
19 <i>Variación de masa y valoración de los productos Zym-01 y Zym-02</i>	iv
20 <i>Absorbancias obtenidas de la prueba de solubilidad a los distintos pH evaluados para los productos estudiados conteniendo Alopurinol</i>	v
21 <i>mg disueltos de Alopurinol a los 30 min. En los diferentes pH estudiados</i>	vi
22 <i>Resultados de la técnica de estándar adicionado para el prod Etx en HCl 0.1 N.</i>	vii
23 <i>Correlación de la regresión del sistema y de la técnica de estándar adicionado para la validación del método</i>	vii
24 <i>Resultados del por ciento de recobro para el producto Etx</i>	viii
25 <i>Resultados de la técnica de estándar adicionado para el producto Zym en HCl 0.1 N</i>	viii
26 <i>Correlación de la regresión del sistema y de la técnica de estándar adicionado para la validación del método</i>	ix
27 <i>Resultados del por ciento de recobro para el producto Zym</i>	ix

28	<i>Resultados de la técnica de estándar adicionado para el producto Ats</i>	x
29	<i>Correlación de la regresión del sistema y de la técnica de estándar adicionado para la validación del método.</i>	x
30	<i>Resultados del por ciento de recobro para el producto Ats</i>	xi
31	<i>Resultados de la técnica de estándar adicionado para el producto Aur</i>	xi
32	<i>Correlación de la regresión del sistema y de la técnica de estándar adicionado para la validación del método.</i>	xii
33	<i>Resultados del por ciento de recobro para el producto Aur</i>	xii
34	<i>Por ciento disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Etx-01., disuelto a los diferentes tiempos de muestreo</i>	xiii
35	<i>Por ciento disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Etx-02, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo</i>	xiv
36	<i>Por ciento disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Zym-01, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo</i>	xv
37	<i>Por ciento disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Zym-02, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo</i>	xvi
38	<i>Por ciento disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Ats-01, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo</i>	xvii
39	<i>Por ciento disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Ats-02, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo</i>	xviii
40	<i>Por ciento disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Aur-01, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo</i>	xix
41	<i>Por ciento disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Aur-02, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo</i>	xx



INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

En 1999, el diario oficial de la federación (DOF), publicó el proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, la cuál se encuentra íntimamente relacionada con el acuerdo, publicado en el DOF el 19 de marzo de 1999, por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles. En dicho acuerdo, para documentar la intercambiabilidad, los productos fueron clasificados como A, B y C donde:

A: requieren únicamente las buenas prácticas de fabricación (BPF);

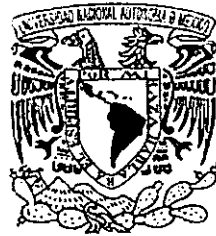
B: requieren de una prueba de disolución; y

C: requieren de un estudio de bioequivalencia.

El Alopurinol es un fármaco uricosúrico, ampliamente utilizado en el tratamiento de hiperuricemia primaria de la gota y para la policitemia vera secundaria, metaplasia mieloide y otras discrasias sanguíneas.

En la actualidad existen distintos productos comerciales conteniendo Alopurinol como único principio activo; dos medicamentos de marca, un medicamento genérico intercambiable y un medicamento de la farmacia de similares. Al revisar la clasificación, el Alopurinol se encuentra en la categoría B, por lo que se decidió a llevar a cabo el presente trabajo, cuyos objetivos fueron:

- I. Evaluar la calidad de los productos conteniendo 300 mg de Alopurinol.
 - II. Evaluar el perfil de disolución de los productos.
 - III. Determinar la solubilidad del Alopurinol en los distintos productos estudiados, en función del pH.
-



GENERALIDADES

II. GENERALIDADES

2.1. Aspectos generales de la disolución de fármacos

Para alcanzar la actividad terapéutica de un medicamento existe una serie de etapas consecutivas, necesarias; la primera de ellas es la fase biofarmacéutica, donde el proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral, depende principalmente de factores como la liberación del principio activo y de su disolución, entre otros. Debido a la naturaleza de dichas etapas y considerando que en la mayoría de los casos la disolución es un paso limitante de la absorción, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* nos puede ser indicador del comportamiento *in vivo* del medicamento.

La disolución es el proceso mediante el cuál una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular, determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares. En el caso de una disolución sólido líquido, el soluto pasa al disolvente para dar origen a una solución homogénea, involucrando transferencia de masa a través de un proceso de difusión. La cuantificación de los cambios de concentración del soluto en la solución respecto al tiempo, representan un proceso cinético denominado velocidad de disolución. Existen dos tipos de estudios de disolución⁽¹⁾, uno de ellos es, la disolución intrínseca, la cuál hace referencia a las características de disolución del fármaco puro, en condiciones de superficie constante; y la disolución aparente, en la cual se evalúa el proceso de disolución de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sin considerar una superficie constante del sólido, es decir; se determina la cantidad de sólido disuelto por unidad de tiempo.

Los factores que determinan las características del proceso de disolución aparente se basan en :

- a. Propiedades fisicoquímicas del fármaco: pKa, estado químico, estado cristalino, tamaño y forma de partícula.
- b. Propiedades fisicoquímicas del medicamento: formulación, proceso de fabricación, edad del medicamento y caducidad.
- c. Propiedades hidrodinámicas del sistema: geometría del agitador, recipiente para la disolución

En la Farmacopea se establece la prueba de disolución (farmacopéica), la cual es una prueba límite puntual, que permite evaluar la cantidad del principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control y análisis de los medicamentos, sin embargo, no proporciona información sobre la velocidad a la cuál el fármaco se disuelve.

El perfil de disolución proporciona mayor seguridad e información acerca de un proceso global de disolución considerando distintos tiempos de muestreo, así como, una base de datos potencialmente útil para correlacionar los estudios de disolución *in vitro* con resultados de biodisponibilidad⁽²⁾. Estudios reportados en la literatura, muestran que si una prueba comparativa de perfil de disolución entre un medicamento de referenciaⁱ y el de prueba, se lleva a cabo de acuerdo a un procedimiento establecido, aquellos equivalentes farmacéuticosⁱⁱ que muestren comportamiento semejante en la velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable^(3,4,5).

Los perfiles de disolución además proveen información acerca del desarrollo del producto y para evaluar la posible interferencia de los excipientes o del proceso de manufactura. Una vez optimizado el producto, se verifican características de disolución las cuáles no se deben alterar dentro del periodo útil y se elabora un plan de muestreo del fármaco disuelto con intervalos

ⁱ Al medicamento indicado por la Secretaría de salud como tal, que cuenta con el registro en dicha dependencia, disponible comercialmente y seleccionado conforme a los siguientes criterios: a) Medicamento innovador. En caso de no existir cualquiera de los siguientes en el orden que aparecen: -Producto cuya equivalencia esté determinada; - Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad; y - Producto con una correlación *in vitro* - *in vivo* establecida.

ⁱⁱ A los medicamentos que contienen la misma sustancia activa, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM y cuándo en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra biografía científica reportada reconocida internacionalmente.

cortos durante un periodo que permita cuantificar el 100 % de la dosis indicada en el marbete. Los perfiles de disolución obtenidos durante los estudios de desarrollo de un medicamento, sirven para establecer la correlación de parámetros de disolución *in vitro*, con los resultados de biodisponibilidad a efecto de establecer la bioequivalencia de otros productos.

2.2. Aspectos generales del Aparato 2 de disolución. (Paletas)^(1,6)

Descripción del aparato: Consta de un vaso de vidrio transparente, de fondo esférico, de 160 mm de alto y 98 mm de diámetro interno, con capacidad de 1000 mL, con una tapa, de material inerte, ajustada para poder retardar la evaporación y permita la medición del medio de disolución con un termómetro, así como la toma de muestra. El vaso debe estar firmemente sujeto y parcialmente sumergido en un baño de agua, que tenga un ligero flujo constante y mantenga una temperatura de 37 ± 0.5 °C. El aparato permite la observación de la muestra y el eje de transmisión debe de ser de un diámetro de 9.4-10.1 mm.

La hélice agitadora es una paleta de 4 mm de espesor y de 19 mm de alto. La distancia de la base de la paleta a la forma de sección de círculo es de 35.8 mm. La cuchilla puede estar recubierta de un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25 mm entre la cuchilla y el fondo del vaso.

Calibración del equipo: Comprobar todas las medidas y especificaciones del aparato, probar individualmente, las tabletas de referencia tipo no desintegrante de ácido salicílico, de acuerdo a las condiciones específicas de operación, o bien, utilizar otro método que compruebe que la calibración del equipo es adecuada para realizar la prueba.

Ventajas del método: El método presenta un patrón de flujo más estable que el obtenido por las canastillas y por lo tanto, mejor dispersión del sólido para la disolución. También permite una buena inspección visual de la forma farmacéutica durante la prueba. El recubrimiento de las

propelas, no presenta problemas de corrosión o de interferencia con el método analítico para cuantificar al fármaco disuelto.

Desventajas del método: este método es más sensible a las variaciones en el patrón de flujo de disolvente. La superficie de la propela provoca un gran volumen de flujo; por lo tanto, cualquier pequeña variación en la geometría o en la continuidad de la superficie de la misma, provocaría patrones de flujo distintos al normal, eso alteraría la superficie de intercambio entre el sólido y el líquido y por ende, se obtendrían resultados dispersos, no reproducibles e inexactos. Lo mismo ocurriría si la forma farmacéutica no está exactamente centrada en el fondo de cada vaso, o si el producto es menos denso que el medio de disolución y tendiera a flotar. A este último respecto, la FEUM permite el uso de “hundidores” los cuáles son de acero inoxidable o de cualquier otro material inerte que permiten mantener la forma farmacéutica sólida en el fondo del vaso. Su empleo, no obstante, ha sido altamente discutido puesto que alteran el patrón de flujo normal.

2.3. *Parámetros que influyen en la velocidad aparente de disolución*

2.3.1. *Efecto de la agitación del medio de disolución*

En las pruebas de disolución aparente *in Vitro*, se deben conservar patrones de flujo laminar, con el fin de obtener resultados consistentes y reproducibles. El flujo turbulento causa intercambios indefinidos entre el sólido y el líquido y por lo tanto los resultados pueden no ser reproducibles. Por lo general el flujo turbulento está asociado a velocidades altas de agitación; por lo tanto la farmacopea especifica velocidades relativamente bajas de entre 50 y 75 rpm para este aparato. Así mismo, estudios reportados en la literatura, han demostrado que velocidades de agitación relativamente bajas, tienen mayor capacidad de diferenciación en los perfiles de disolución de distintos productos.

2.3.2. Efecto del medio de disolución

Gases disueltos en el medio de disolución: La presencia de gases o de aire disueltos en el medio de disolución, puede alterar los resultados de disolución principalmente mediante la alteración del patrón normal de flujo debido a la formación de burbujas en el medio; una disminución de la superficie de contacto entre el sólido y el líquido, por el depósito de las burbujas en la forma farmacéutica; y alteración del pH del medio por el bióxido de carbono disuelto, afectando principalmente el pH de aquellos medios preparados con ácidos débiles.

pH del medio: La elección del pH del medio, para una prueba de disolución, se basa en las características químicas del fármaco y de los excipientes, de tal forma que se mantenga constante durante el proceso de disolución y sin afectar al principio activo.

Temperatura del medio: Para obtener resultados consistentes y reproducibles, es necesario controlar la temperatura durante todo el tiempo de la prueba de disolución, de tal forma que no varíe ± 0.5 °C.

2.3.3. Efecto relacionado con la toma de muestra y el filtro.

El muestreo se debe efectuar siempre en el mismo sitio y con la menor turbulencia posible, con la finalidad de mantener el patrón de flujo constante y reproducible.

El filtro debe probarse antes de llevar a cabo la prueba de disolución y de esta manera garantizar la no interferencia u omitir la posible adsorción del principio activo tanto en el filtro como en las sondas de muestreo, esto se debe evaluar principalmente a concentraciones bajas.

2.4. Validación del método analítico⁽²⁾

La validación de un método analítico se define como el proceso por el cual queda establecido que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas, expresadas en términos de parámetros analíticos valorables con base a las Normas de Validación de métodos analíticos, los cuales dependerán de la aplicación del método.

Los enfoques para la validación de un método deben definirse y delimitarse antes de la validación en forma, debiendo coincidir con reglas muy estrictas. Las características y los enfoques que se deben cumplir se encuentran en diferentes documentos regulatorios tales como la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) y algunos otros documentos regulatorios internacionales tales como la United States Pharmacopoeia (USP), manuales de la Food and Drug administration (FDA), guías de Good Manufacturing Practices (GMP) y Good Laboratory Practices (GLP), según sea necesario. Los requerimientos que a continuación se citan se basan en la NOM-177-SSA1-1998.

Linealidad del sistema: Se determina construyendo una curva de calibración utilizando a lo menos cinco concentraciones preparadas a partir de una solución patrón y haciendo el análisis cuando menos por duplicado. El intervalo de concentraciones por analizar dependerá del propósito del método.

Linealidad del método: Se determina construyendo una curva a concentraciones definidas a partir del polvo homogenizado de las tabletas con una cantidad determinada equivalente del principio activo y la adición de una concentración conocida de una solución de principio activo (S,Ref.). Se realiza el procedimiento y el análisis por duplicado y se compara el resultado con una curva de calibración preparada a partir de una solución patrón.

Exactitud: Se define como la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa en por ciento de recobro obtenido del análisis de la muestra con la

adición de una concentración conocida de estándar. El coeficiente de variación y la desviación estándar relativa son pruebas estadísticas que nos permiten evaluar dicho parámetro.

Precisión: se define como el grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales cuando el procedimiento presenta repeticiones en la medición, así como, el error total que presenta un método, un procedimiento o sistema de medición incluyendo al sistema (tendencias) y el intervalo (precisión) dentro de los errores que la componen. La precisión, a diferencia de las características de desempeño de un equipo, tales como la sensibilidad y la especificidad, no puede corregirse, sin embargo es una variable originada principalmente por la naturaleza de los equipos y por los intervalos de error implícitos; más aún, esto debe de medirse en condiciones de trabajo de acuerdo a las personas que lo manejen y a las características ambientales determinadas. expresándose en términos de porciento de desviación estándar o en porciento de coeficiente de variación. La precisión es un grado de reproducibilidad y repetibilidad del método.

Repetibilidad: Es la precisión del método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones de trabajo (analista, laboratorio, equipo, día, entre otros). Se evalúa mediante la determinación del coeficiente de variación expresado en por ciento.

Reproducibilidad: Se define como la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes bajo condiciones distintas de trabajo (analista, laboratorio, equipo, día, entre otros). Se evalúa mediante un análisis de varianza.

2.4.1. *Curvas de calibración*

Al efectuar los cálculos para establecer la linealidad de una curva (respuesta) estándar, si el intercepto es diferente de cero, se considera una fuente de error, el cuál está en función de la magnitud de la respuesta tanto del estándar como de la muestra. Para un máximo de precisión, el rango en la diferencia de las respuestas debe ser mínimo. Lo cuál se puede corroborar a través del

porcentaje de error de los resultados obtenidos mediante el cálculo de la diferencia de un solo punto en la curva de respuesta con respecto a la curva de calibración⁽⁷⁾.

2.4.2. Errores incorregibles⁽⁸⁾.

Cualquier error en el proceso de calibración, tanto en la referencia estándar como en el sistema de medición, es causa del error sistemático presente en los resultados de análisis de una muestra; muchos errores se consideran incorregibles y se conoce también como tendencias sistemáticas, donde cualquier sustancia en la matriz de la muestra y que es responsable de una respuesta de magnitud proporcional, presenta respuestas de mayor o menor magnitud con respecto al real. Como ejemplos se pueden mencionar la resolución de la señal de un analito producto de una interferencia en el método cromatográfico o la presencia de un grupo funcional que interfiere con la respuesta del analito.

2.4.3. Errores corregibles^(8,9).

Un error constante es una respuesta relativa significativa, la cual puede ser positiva o negativa, no atribuible al analito e independiente a la magnitud de la respuesta de la muestra, debida a interferencias en la matriz o a propiedades del sistema de medición.

La forma directa y común para detectar errores constantes en el análisis de una muestra es a través del uso de un "blanco"; el cual representa la respuesta obtenida de una solución que contiene únicamente al analito y es procesada bajo una misma metodología. Un "blanco del método" es aquella respuesta obtenida a partir de una muestra libre de analito procesada bajo la misma metodología que el "blanco".

Un error proporcional proviene de un cambio relativo significativo en la magnitud de la respuesta del analito por unidad de concentración ($\Delta R/\Delta C$), ya sea positiva o negativa, la cual es constante

a distintas concentraciones del analito y atribuible a parámetros del sistema de medición, al procedimiento o al método de análisis.

2.4.4. Determinación de errores sistemáticos.⁽⁹⁾

Algunas muestras, tales como diferentes formas farmacéuticas, se consideran como matrices de muestra las cuales contienen los excipientes y el analito de interés. Dicha matriz puede fabricarse en un laboratorio y realizar una preparación a escala donde únicamente se contenga en proporciones normales todos los excipientes y excluyendo por completo el analito de interés. Cuando el placebo (excipientes) está disponible se puede evaluar su interferencia a través de la detección y eliminación de la interferencia de la matriz mediante tendencias de error dentro de un procedimiento de validación del método.

Cuando el placebo no está disponible para la validación del método, existen varias opciones una de ellas es la *Youden y Wilson*^(8,9) el cual considera la comparación de los resultados experimentales los cuales se obtuvieron a partir de una sustancia estándar de referencia (SRM), la cual se puede utilizar para preparar una curva patrón cuando se conoce la matriz de la muestra para poder compararla con el análisis experimental de los resultados de una sustancia estándar de referencia de diferente calidad.

Cuando el placebo no está disponible se comparan de los resultados experimentales de una muestra determinada y los resultados obtenidos de un método estándar, preferentemente uno que muestre cero tendencias de error; en seguida, las tendencias se consideran iguales a la media del método bajo estudio menos la media del método de referencia. En la investigación y desarrollo de nuevos fármacos es común utilizar esta opción, mediante la comparación de un método de análisis desarrollado en el laboratorio y un método ya definido legalmente.

Existen otras metodologías para realizar la validación de un método cuando el placebo es difícil de obtener, sin embargo; se consideran pruebas análogas a las de *Youden y Wilson*, donde es fundamental el uso de una sustancia de referencia, para la elaboración de las curvas de

calibración y donde se toman en consideración los controles estadísticos y las pruebas son reproducibles. La única limitante para utilizar las distintas metodologías, es la capacidad y adecuación de realizar alguno de los métodos propuestos.

2.4.5. Método del estándar adicionado (MOSA).^(8,9)

Dentro de las metodologías existentes para la determinación de errores sistemáticos, el método del estándar adicionado (Method of Standard Additions MOSA), es uno de los más importantes. Esta técnica se conoce también como método de las adiciones, método de adición incrementada, método de auto estandarización y método de adición estándar, entre otros. La literatura y algunos autores como Skogrbøe⁽¹⁰⁾, han discutido el uso del MOSA para la determinación de las tendencias que presenta un método mediante la respuesta que produce un placebo.

El método del estándar adicionado puede ser utilizado en el análisis de muestras con la finalidad de realizar calibraciones y de terminar posibles interferencias e interacciones de la matriz en la respuesta del analito en estudio. Mediante un análisis apropiado de los datos, la técnica es capaz de detectar y eliminar algunas tendencias de error.

El método de estándar adicionado puede utilizarse en metodologías donde el analito se presenta en distintas formas^(10,11).

- En cantidades muy bajas en forma de trazas del analito, por ejemplo en análisis ambientales; y
- En concentraciones nominales definidas, tales como en las formas farmacéuticas. La técnica define su eficiencia mediante la adición de cantidades determinadas de un estándar a una muestra.

Un requisito importante del método de estándar adicionado es que todas las soluciones (estándar y muestra), deben ser aforadas al mismo volumen así, cualquier posible interferencia estará siempre presente a las mismas concentraciones y representará un efecto igual sobre la respuesta que se obtenga en la adición estándar. También, es importante considerar la naturaleza del analito

para utilizar soluciones apropiadas y así evitar su descomposición o posibles interacciones no deseadas. La linealidad del método se conserva si el intervalo creciente de respuesta es de 2 a 4 veces mayor, este es un parámetro indispensable para la validación. El análisis de los datos debe realizarse mediante modelos matemáticos y estadísticos que satisfagan los requerimientos; la desviación estándar de la curva se estima estadísticamente y la linealidad debe analizarse en forma precisa no solo con métodos estadísticos tales como la desviación estándar relativa o el análisis de la desviación estándar; sino por métodos matemáticos tales como el error relativo respecto a la linealidad de la curva, la cual brinda datos más confiables para el análisis de la curva estándar y de la muestra.

Además, el método de estándar adicionado requiere muestras recientes para brindar confiabilidad al método; es decir, la matriz y el analito deben presentar una fecha de caducidad de a lo menos dos años después de la fecha de realización de la validación del método.

Si no existen los errores incorregibles en la calibración y en la interferencia directa, el nuevo método propuesto proveerá un resultado analítico correcto; dicho resultado obtenido a partir del método de las adiciones estándar (MOSA) será concordante con los resultados obtenidos de una técnica convencional de curva estándar de la misma muestra. La técnica del método de adiciones estándar (MOSA) se considera una herramienta diagnóstica para la detección y determinación de los errores corregibles, proporcionales y constantes.

2.5. Monografía del Fármaco en Estudio (Alopurinol)^(12,13,14)

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

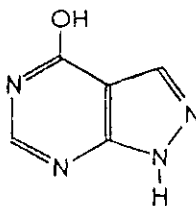
Nombre genérico: Alopurinol

Nombre comercial: Atisuril, etindrax, urosin, zylporim, entre otros.

Formula condensada: C₅H₄N₄O

Peso molecular: 136.11

Formula estructural:



Descripción y características: Cristales blancos, con punto de fusión alrededor de 350 °C. Presenta máxima absorción al UV-vis (0.1 N HCl) a 250 nm. Tiene una solubilidad en agua a 25 °C de 0.48 mg/mL; en cloroformo de 0.60 mg/mL y etanol 0.30 mg/mL. Su pK_a es de 10.2.

Terapéutica: El Alopurinol, es un fármaco indicado en el tratamiento de la hiperuricemia primaria de la gota y para la secundaria a la policitemia vera, metaplasia mieloide u otras discrasias sanguíneas. El Alopurinol administrado por vía parenteral (Alopurinol sódico), está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia, linfoma y tumores malignos los cuáles están bajo terapia contra el cáncer lo cuál causa la elevación del ácido úrico, tanto en el plasma como en la orina y cuyas condiciones de enfermedad, no les permite tolerar una terapia oral.

Propiedades farmacológicas: El Alopurinol actúa sobre el catabolismo de la purina interrumpiendo su biosíntesis. Esta reducción, dado que al alopurinol es un análogo de la hipoxantina, actúa inhibiendo a la Xantina oxidasa que es una enzima responsable de la conversión de hipoxantina a

xantina y de xantina a ácido úrico, producto final del metabolismo de las purinas en el humano. Así mismo el oxipurinol (aloxantina), es un metabolito del alopurinol, el cuál es un inhibidor de la Xantinaoxidasa.

La acción oral del Alopurinol se diferencia de otros agentes uricosuricos, que disminuyen la concentración de ácido úrico en plasma mediante el incremento de su excreción urinaria. El Alopurinol reduce tanto los niveles plasmáticos como los niveles urinarios de ácido úrico mediante la inhibición de la formación de ácido úrico. El uso de Alopurinol disminuye la excreción renal de ácido úrico previniendo la formación de uratos.

Farmacocinética⁽¹⁵⁾: Después de su administración intravenosa, el Alopurinol se elimina rápidamente de la circulación sistémica mediante metabolismo oxidativo a oxipurinol, en concentraciones no detectables en plasma después de 5 h después de la dosificación. Aproximadamente 12 % del Alopurinol intravenoso se excreta inalterado, 76 % se excreta como oxipurinol y el 12 % restante, se excreta como conjugados de ribosa en la orina⁽¹⁶⁾ La rápida conversión del Alopurinol a oxipurinol es constante a diferentes dosis. El oxipurinol se encuentra presente en la circulación sistémica a concentraciones mucho más altas que el Alopurinol; por lo que, se considera que la acción farmacológica es mediada vía la formación del oxipurinol. El oxipurinol se elimina vía filtración glomerular y por reabsorción tubular, con una depuración renal de 30 mL/min⁽¹⁷⁾.

La eliminación renal de la hipoxantina y la xantina es a lo menos 10 veces mayor que el ácido úrico. El incremento de la xantina y la hipoxantina en la orina no se ve acompañada de problemas de nefrolitiasis (solo cuando el paciente ha tenido problemas renales con anterioridad)

Contraindicaciones: El Alopurinol está contraindicado en los pacientes que presentaron efectos adversos graves con la medicación, madres en periodo de amamantación y niños. Aquellos pacientes que hayan presentado reacción severa al Alopurinol, no deberán reiniciar el tratamiento; exceptuando casos con patologías malignas o con ciertos errores congénitos del metabolismo de las purinas.

Efectos adversos:, Se han presentado casos aislados de: cristaluria de xantina y de hepatotoxicidad reversible,. En algunos casos si se presenta la anorexia, pérdida de peso o prurito, se debe realizar una evaluación de la función hepática como prueba diagnostico. Los pacientes que presentan antecedentes de disfunción hepática, se les debe recomendar pruebas periódicas de la función hepática durante las etapas del tratamiento.

Presentaciones y dosificación⁽¹⁵⁾: El Alopurinol se presenta en tabletas de 100 mg y 300 mg.

Límites de prescripción en adultos: 300 mg por dosificación u 800 mg por día.

-Contra la gota:

- Inicial: Dosis de 100 mg oral una vez al día, incrementando paulatiunamente hasta 100 mg/día, por periodos de una semana, hasta obtener la concentración sérica de ácido úrico disminuida. No se deben de exceder los 800 mg/día.
- Mantenimiento: Dosis de 100 o 200 mg dos o tres veces por día; o una dosis única de 300 mg/día. La dosis usual es de entre 200 y 300 mg /día para la gota. Una dosis de entre 400 y 600 mg /día para casos severos de gota.

- Antiurólítico:

- Dosis oral desde 100 a 200 mg, desde una hasta cuatro veces por día; o una dosis única de 300 mg / día una sola vez.

Niños:

Antihiperuricemia:

- Niños mayores de 6 años: dosis oral de 50 mg tres veces por día.
- Niños de 6 hasta 10 años: dosis oral de 100 mg tres veces al día ; o 300 mg en una sola dosis por un día.



PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAL Y EQUIPO:

Reactivos.

✓	Ácido Clorhídrico R.A	J.T. Baker 20%
✓	Acetato de Sodio	J.T. Baker
✓	Ácido Acético	J.T. Baker
✓	Alopurinol, materia prima valorada.	Donado por el Laboratorio Valdecasas. Pureza: 100.1 %
✓	Cloruro de Potasio	J.T. Baker
✓	Fosfato de Potasio	J.T. Baker
✓	Hidróxido de Sodio	J.T. Baker
✓	Agua desionizada	

Material y Equipo.

- ✓ Agitador mecánico
- ✓ Balanza Sartorius Analytic A-210.
- ✓ Baño de Ultrasonido Sonicor
- ✓ Desintegrador Elecsa DSE-30.
- ✓ Disolutor Vankel VK-700.
- ✓ Durómetro Schleuninger 2E-1106.
- ✓ Espectrofotómetro Shimadzu UV-1601.
- ✓ Espátula Cromo-niquel
- ✓ Filtros de teflón Ø 10 y 20 µ
- ✓ Friabilizador Elecsa FE-30A
- ✓ Muestreadores de 9.0 cm de longitud.
- ✓ Papel filtro Wathman No. 42

3.1 MEDICAMENTOS ESTUDIADOS.

Para la evaluación de los perfiles de disolución, se emplearon tabletas de cuatro productos comerciales, conteniendo 300 mg de Alopurinol como único principio activo. Se estudiaron dos lotes de cada uno de ellos. Algunos productos fueron donados directamente por el laboratorio y otros fueron adquiridos en la farmacia.

A cada uno de los productos, se les asignó una clave. En la tabla 1 se presentan los productos estudiados con sus respectivas claves.

Tabla 1. Productos de Alopurinol estudiados.

<i>Clave</i>	<i>Forma farmacéutica:</i>	<i>Lote No.</i>	<i>Tipo de Adquisición</i>	<i>Caducidad</i>
<i>Ats-01</i>	<i>Tabletas 300mg</i>	<i>C14743</i>	<i>Compra</i>	<i>May-2001</i>
<i>Ats-02</i>	<i>Tabletas 300mg</i>	<i>C14874</i>	<i>Compra</i>	<i>Feb-2002</i>
<i>Aur-01</i>	<i>Tabletas 300mg</i>	<i>9J436</i>	<i>Compra</i>	<i>Oct-2001</i>
<i>Aur-02</i>	<i>Tabletas 300mg</i>	<i>01239</i>	<i>Compra</i>	<i>Sep-2002</i>
<i>Etx-01</i>	<i>Tabletas 300mg</i>	<i>IMSS00872</i>	<i>Donación</i>	<i>Jul-2002</i>
<i>Etx-02</i>	<i>Tabletas 300mg</i>	<i>IMSS001160</i>	<i>Donación</i>	<i>Sep-2002</i>
<i>Zym-01</i>	<i>Tabletas 300mg</i>	<i>96905209B</i>	<i>Donación</i>	<i>May-2003</i>
<i>Zym-02</i>	<i>Tabletas 300mg</i>	<i>96911479B</i>	<i>Donación</i>	<i>Nov-2003</i>

3.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD⁽⁶⁾

Las pruebas de control de calidad fueron las siguientes:

3.2.1 *Peso promedio.*

Se realizó mediante la medición precisa del peso de 10 tabletas en forma individual y calculando la masa promedio.

3.2.2 *Dureza.*

Esta prueba nos permite conocer la resistencia que presentan las tabletas al agrietamiento o ruptura al ser sometidas a una fuerza. Dicha prueba se realizó con 10 tabletas de cada lote, estableciendo como intervalo de aceptación una dureza de 4 a 10 Kg.

3.2.3 *Friabilidad⁽¹⁸⁾*

La prueba aplica a la mayoría de las tabletas, con la finalidad de evaluar su capacidad de resistencia a las fuerzas tangenciales sin perder parte de su composición por desportilladuras, formación de polvos y rompimiento de su estructura original.

Para esta prueba, se pesaron diez tabletas y se colocaron en el aparato dejándose funcionar hasta que el cilindro girara 100 veces, después se removieron las tabletas y se pesaron con precisión.

El criterio de aceptación de la prueba fue el siguiente: La pérdida de peso deberá ser a lo más 1% del peso de cada tableta y ninguna deberá referir ruptura alguna.

3.2.4 *Desintegración.*

Se define como el tiempo necesario para la desintegración de tabletas y al final de la prueba quede sobre cada una de las mallas del aparato un residuo en forma de masa suave, sin la presencia de un núcleo palpablemente duro.

Se tomaron seis tabletas y se colocaron en cada uno de los cilindros y se sumergieron en agua. La temperatura del medio de inmersión se encontraba dentro del intervalo de 37 ± 0.2 °C y el aparato funcionó a una frecuencia de inmersión de 28 cpm. Una vez transcurridos treinta minutos, se elevó la canastilla y se determinó la ausencia de núcleos sólidos.

3.2.5 *Uniformidad de dosis.*

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o uniformidad de contenido. Los requisitos de variación de masa deben aplicarse si el producto por analizar contiene 50 mg o más de un principio activo y si este constituye el 50% o más de la masa total de la forma farmacéutica.

Las tabletas de Alopurinol aquí estudiadas contienen más de 50 mg del principio activo y éste constituye a lo menos el 50% de la masa total de la forma farmacéutica.

3.2.5.1 *Variación de masa.*

Se pesaron con precisión, individualmente 10 tabletas y se calculó la masa promedio. Con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía de "Tabletas de Alopurinol", se determinó el contenido del principio activo para cada una de las diez tabletas, suponiendo que el principio activo está distribuido homogéneamente.

3.2.6 Valoración.⁽¹⁹⁾

La metodología seguida fué la siguiente:

Solución de referencia: En un matraz volumétrico de 50 mL se colocaron 25 mg de Alopurinol S.Ref., se añadieron 10 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N y se agitó mecánicamente hasta su disolución y se llevó al aforo con agua. Se transfirió una alícuota de 1 mL de la solución resultante a un matraz volumétrico de 50 mL, se diluyó y llevó al aforo con solución 0.1 N de ácido clorhídrico. Esta solución contiene 10 µg/mL de Alopurinol.

Muestra problema: Se pesaron 10 tabletas, se calculó el peso promedio y se molieron hasta polvo fino. Se transfirió una proporción del polvo equivalente a 25 mg de Alopurinol a un matraz volumétrico de 50 mL, se le agregaron 10 mL de solución 0.1 N de hidróxido de sodio y se agitó mecánicamente durante 3 minutos, se diluyó con agua hasta el aforo y se mezcló. Posteriormente, se filtró la solución resultante, desechándose los primeros 10 mL de dicho filtrado, depositando una alícuota de 1 mL del filtrado en un matraz volumétrico de 50 mL y llevando al aforo con solución 0.1 N de ácido clorhídrico.

Procedimiento: Se determinaron las absorbancias de ambas soluciones, en celdas de 1 cm, a una longitud de onda de 250 nm, utilizando como blanco solución 0.1 N de ácido clorhídrico. Se determinó la relación del valor obtenido con el peso promedio calculado previamente.

3.2.7. Solubilidad.⁽²⁰⁾

Un objetivo del enfoque de la clasificación biofarmacéutica de una sustancia (BCS), es determinar el equilibrio de solubilidad que presenta dicha sustancia en condiciones de pH fisiológicos.

Para determinar la solubilidad del Alopurinol se utilizaron las siguientes soluciones:

- I. Solución reguladora de ácido clorhídrico a pH aproximado de 1.2, equivalente a fluido gástrico simulado USP sin enzimas.
- II. Solución reguladora de ácido clorhídrico a pH 2.2
- III. Solución reguladora de acetatos a pH 4.5
- IV. Solución reguladora de fosfatos a pH 6.8, equivalente a fluido intestinal simulado USP sin enzimas.
- V. Solución reguladora de fosfatos a pH 7.4.

3.2.7.1 Soluciones reguladoras⁽¹³⁾

A continuación se muestran las soluciones reactivo utilizadas en la preparación de las soluciones reguladoras correspondientes:

- Solución de cloruro de potasio 0.2 M:
 - a. Se pesaron 14.9109 g de cloruro de potasio, se llevaron a un matraz volumétrico de 1000 mL se diluyó y llevó a volumen con agua
- Solución de ácido clorhídrico 0.2 M:
 - a. Se midieron aproximadamente 61.25 mL de ácido clorhídrico al 20 %, se llevaron a un matraz volumétrico de 2000 mL, se diluyó y llevó a volumen con agua.
- Solución de ácido acético 0.2 M:
 - a. Se midieron 11.6 mL de ácido acético glacial, se llevaron a un matraz volumétrico de 100 mL, se mezcló la solución y se llevó a volumen con agua.
- Solución de fosfato dibásico de potasio 0.2 M:
 - a. Se pesaron 27.2211 g de fosfato dibásico de potasio, se llevaron a un matraz volumétrico de 1000 mL, se aforó con agua y se mezcló la solución.

- Solución de hidróxido de sodio 0.2 M:
 - a. Se pesaron 8.0998 g de hidróxido de sodio, se llevaron a un matraz volumétrico de 1000 mL, se llevó a volumen con agua y se mezcló la solución.

A continuación se muestra el procedimiento seguido en la preparación de las soluciones reguladoras correspondientes.

- I. Solución reguladora de ácido clorhídrico a pH aproximado de 1.2:
 - a. Se transfirieron 500 mL de una solución de cloruro de potasio 0.2 M y se vaciaron a un matraz volumétrico de 2000 mL,
 - b. Se adicionaron 850 mL de ácido clorhídrico 0.2 M y finalmente se llevó a volumen con agua.

- II. Solución reguladora de ácido clorhídrico a pH 2.2:
 - a. Se transfirieron 500 mL de una solución de cloruro de potasio 0.2 M y se vaciaron a un matraz volumétrico de 2000 mL,
 - b. Se adicionaron 78 mL de ácido clorhídrico 0.2 M y finalmente se llevó a volumen con agua.

- III. Solución reguladora de acetatos a pH 4.5
 - a. Se pesaron 5.9807 g de acetato de sodio trihidratado, se llevaron a un matraz volumétrico de 2000 mL; se adicionaron 14 mL de una solución de ácido acético 0.2 M,
 - b. Se llevó a volumen con agua y se mezcló la solución.

- IV. Solución reguladora de fosfatos a pH 6.8:
 - a. Se transfirieron 500 mL de fosfato dibásico de potasio, se llevaron a un matraz volumétrico de 2000 mL, se adicionaron 56 mL de una solución de hidróxido de sodio 0.2 M,
 - b. Se llevó a volumen con agua y se mezcló la solución.

V. Solución reguladora de fosfatos a pH 7.4:

- c. Se transfirieron 500 mL de fosfato dibásico de potasio, se llevaron a un matraz volumétrico de 2000 mL, se adicionaron 391 mL de una solución de hidróxido de sodio 0.2 M,
- d. Se llevó a volumen con agua y se mezcló la solución.

Procedimiento: El procedimiento que se describe a continuación aplica para cada uno de los pH seleccionados para la evaluación de la solubilidad de Alopurinol.

Para llevar a cabo esta prueba se analizaron tres tabletas de cada lote y se utilizó un baño maría con una temperatura entre 37 ± 0.3 °C, siguiendo la metodología que se describe a continuación:

Cada una de las tabletas se colocó en un vaso con 250 mL de la solución amortiguadora, se inició el conteo del tiempo y se agitó en forma manual y suave con un agitador de vidrio. Después de treinta minutos se tomó una alícuota de 0.3 mL, se aforó a 10 mL con la solución amortiguadora y se leyó a una longitud de onda de 250 nm, utilizando como blanco la solución reguladora correspondiente para cada una de los pH seleccionados.

3.3 ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN^(2,6,21)

Durante el estudio, se consideraron los siguientes criterios y requisitos:

- I. Validación del método analítico.
 - a. Validación del sistema.
 - b. Validación del método.
- II. Estabilidad de la muestra.
- III. Evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra.
- IV. Evaluación de perfiles de disolución.

3.3.1 Validación del método analítico.⁽²⁾

La validación del método analítico, se define como la capacidad de un método para satisfacer los requerimientos de aplicaciones analíticas establecidas, donde la capacidad se define en términos de parámetros y respuestas analíticas.

3.3.1.1 Validación del sistema.

La metodología seguida fué la siguiente:

Solución de referencia: Se pesaron 0.0101 g de Alopurinol S.Ref., se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió y se llevó a volumen con ácido clorhídrico 0.1 N. Esta solución contiene 100 µg/mL de Alopurinol.

Curva de calibración: A partir de la solución de referencia se tomaron diferentes alícuotas y se llevaron a un matraz volumétrico de 50 mL, se llevaron a volumen con ácido clorhídrico 0.1 N. En la tabla 2 se muestran las alícuotas y concentraciones correspondientes las cuáles se leyeron a una longitud de onda de 250 nm, utilizando como blanco solución de ácido clorhídrico 0.1 N.

Tabla 2. Curva patrón de alopurinol en HCl 0.1 N

Alicuota (mL)	Aforo (mL)	Concentración final ($\mu\text{g/mL}$)
2	50	4
4	50	8
5	50	10
10	50	20
15	50	30
20	50	40

Linealidad: Se determinó preparando una curva de calibración, utilizando seis concentraciones diferentes 4, 8, 10, 20, 30 y 40 $\mu\text{g/mL}$, preparadas a partir de una solución de referencia conteniendo 100 $\mu\text{g/mL}$ de Alopurinol, haciéndose el análisis independiente por triplicado

Precisión:

- Repetibilidad: se evaluó mediante la preparación independiente de las distintas curvas de calibración bajo las mismas condiciones y la misma metodología.
- Reproducibilidad: se evaluó mediante la preparación de tres curvas de calibración independientes, bajo la misma metodología que para linealidad pero en días diferentes.

3.3.1.2 Validación del método.

Método del estándar adicionado: Esta técnica, tiene como objetivo evaluar el sesgo de cuantificación, expresado como error, en un método de análisis. La metodología es útil en la validación de métodos analíticos cuando se desconocen los excipientes contenidos en la matriz biológica.

La metodología seguida fué la siguiente:

Solución de referencia: Se pesaron 0.0107 g de Alopurinol S.Ref., se llevaron a un matraz volumétrico de 100 mL, se disolvió y se llevó al aforo con ácido clorhídrico 0.1 N. Esta solución contiene 100 µg/mL de Alopurinol.

Solución de referencia del método: Se pesaron individualmente y con exactitud 10 tabletas, a las cuáles se les determinó el peso promedio. En un mortero, se molieron las tabletas y se homogenizó su contenido. Se pesó una cantidad equivalente a 0.0100 g de Alopurinol del homogenizado, se disolvió en una cantidad suficiente de ácido clorhídrico 0.1 N y se filtró la disolución a través de un filtro Whatman No. 42; posteriormente el filtrado se llevó a un matraz volumétrico de 100 mL, se diluyó y llevó al aforo con una solución de ácido clorhídrico 0.1 N. Esta solución contiene el equivalente a 100 µg/mL de Alopurinol

Soluciones del método de estándar adicionado: A partir de la solución de referencia (100µg/mL), del método se tomaron alícuotas para la preparación de una curva de calibración con concentraciones de 4, 8, 10, 20, 30 y 40 µg/mL del equivalente de Alopurinol, se llevaron a un matraz volumétrico de 50 mL y antes de aforar las soluciones anteriores, se les adicionaron 5 mL de solución de referencia de Alopurinol (S.Ref.) conteniendo 10 µg/mL, se diluyó y se llevó al aforo con una solución de ácido clorhídrico 0.1 N. Finalmente, las concentraciones reales con el estándar adicionado fueron de 14, 18, 20, 30, 40 y 50 µg/mL, las cuáles se leyeron a una longitud de onda de 250 nm, utilizando como blanco una solución de ácido clorhídrico 0.1 N. En la tabla 3 se muestran las alícuotas y aforos utilizados para la preparación de la curva

del método del estándar adicionado. La curva del estándar adicionado se leyó comparativamente con una curva de calibración de Alopurinol (S.Ref.), la cuál se preparó cada día de trabajo.

Tabla 3. Concentraciones de la curva patrón utilizada el método de estándar adicionado..

<i>Sol. Ref.</i> ($\mu\text{g/mL}$)	<i>Sol. Ref.</i> <i>Alicuota (mL)</i>	<i>Estándar Adicionado</i>		<i>Concentración final</i> ($\mu\text{g/mL}$)
		<i>Alicuota (mL)</i>	<i>Aforo(mL)</i>	
100	2	5	50	14
100	4	5	50	18
100	5	5	50	20
100	10	5	50	30
100	15	5	50	40
100	20	5	50	50

Así mismo se preparó una curva de patrón de alopurinol en HCl 0.1 N de acuerdo a lo descrito en la tabla 2.

Linealidad: Con el fin de determinar la linealidad del método, se prepararon tres curvas de calibración, las cuales se leyeron a 250 nm.

Exactitud: Para ello se calculó el porcentaje de recobro con el fin de determinar la variabilidad con respecto a la cantidad nominal en cada punto de la curva de calibración del método.

Precisión:

- Repetibilidad: se evaluó mediante la preparación de tres curvas de calibración bajo las mismas condiciones y la misma metodología.
- Reproducibilidad: se evaluó mediante la preparación de tres curvas de calibración independientes, en días diferentes.

Curva de calibración: A partir de la solución de referencia se tomó una alícuota y se llevó a un matraz volumétrico de 50 mL, se diluyó y llevó al aforo con ácido clorhídrico 0.1 N. A continuación se muestra la tabla de alícuotas y concentraciones correspondientes. Cada una de las concentraciones preparadas, se leyeron a una longitud de onda de 250 nm, utilizando como blanco solución de ácido clorhídrico 0.1 N.

3.3.2 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA⁽²⁾

Se preparó una solución conteniendo 20 µg/mL de Alopurinol, la cuál se mantuvo a temperatura ambiente. Se tomaron alícuotas a las 24, 48, 72 y 96 horas de preparada la solución, las cuáles se leyeron directamente a una longitud de onda de 250 nm.

3.3.3 EVALUACIÓN DEL FILTRO⁽⁶⁾

El Método General de Análisis (MGA 0291) recomienda que para tomar las alícuotas correspondientes en un perfil de disolución o prueba de solubilidad, el filtro debe tener un poro nominal no mayor a 0.45 µm, de material inerte y no causar absorción significativa del principio activo de la solución, además de no interferir en los procedimientos analíticos establecidos.

En esta prueba, se evaluó la interferencia de cuatro filtros, los cuáles se presentan en la tabla 4. Para ello se preparó una solución de 10 µg/mL de Alopurinol y con la ayuda de un muestreador adaptado al filtro, se tomaron seis alícuotas sucesivamente con el mismo filtro y cada una de ellas se leyó a una longitud de onda de 250 nm, utilizando como blanco una solución de ácido clorhídrico 0.1 N y se comparó el valor de la absorbancia con el de la misma solución pero sin filtrar.

Tabla 4. Filtros evaluados

Material	Adaptación	Poros nominal
Papel	Swinex	0.75
Teflón	Directo	10 μ m
Membrana	Swinex	0.45 μ m
Teflón	Directo	20 μ m

3.3.4. EVALUACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN^(6,21)

En el presente estudio, la metodología a seguir fue la que se encuentra especificada en la monografía oficial para "tabletas de Alopurinol" descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Procedimiento: En cada uno de los vasos se colocaron 900 mL de ácido clorhídrico 0.1 N como medio de disolución, se calentó y se permitió que se equilibrara la temperatura del medio de disolución a 37 ± 0.5 °C, Se depositó una tableta en el vaso No. 1 y se accionó el equipo a 75 rpm, posteriormente se fueron depositando las demás tabletas en cada uno de los vasos. Se tomaron alícuotas filtradas (teflón de 10 μ m), de 4 mL de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta y a una distancia de a lo menos 1 cm de las paredes del vaso, con reposición del medio. Antes de tomar la alícuota a los tiempos establecidos, se purgaron el filtro y el muestreador. Las alícuotas obtenidas se leyeron a una longitud de onda de 250 nm, utilizando como blanco una solución de ácido clorhídrico 0.1N.



RESULTADOS

IV. RESULTADOS

4.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

En la tabla 5 se presentan los resultados de control de calidad de los productos bajo estudio conteniendo 300 mg de Alopurinol.

Tabla 5. Resultados del control de calidad

Producto	Peso Promedio (g)	Dureza (Kgr)	Friabilidad (%)	Desintegración (s)	Valoración (mg)
Ats-01	0.5982	7.88	0.7	38	284.54
Ats-02	0.5938	7.84	0.8	47	288.55
Aur-01	0.5137	6.56	0.7	45	296.45
Aur-02	0.5189	6.41	0.5	44	292.50
Etx-01	0.6018	7.74	0.5	37	286.74
Etx-02	0.6045	7.72	0.9	39	283.91
Zyl-01	0.5260	7.14	0.6	34	300.45
Zyl-02	0.5334	7.18	0.4	36	295.83

4.1.1 Uniformidad de dosis.

4.1.1.1 Variación de masa: En las tablas 6 y 7 se presentan los resultados de variación de masa de los productos en estudio conteniendo 300 mg de Alopurinol.

Tabla 6. Variación de masa de los producto Ats-01, Ats-02, Aur-01 y Aur-02.

Producto	Ats-01 (%)	Ats-02 (%)	Aur-01 (%)	Aur-02 (%)
Media	94.8	96.2	98.8	97.5
Desv. Estdr	0.4413	0.7561	0.4697	0.7260
DER (%)	0.7446	0.4753	0.7861	0.4653

Tabla 7. Variación de masa de los productos Etx-01, Etx-02, Zym-01 y Zym-02.

Producto	Etx-01 (%)	Etx-02 (%)	Zym-01 (%)	Zym-02 (%)
Media	95.6	94.6	100.1	98.6
Desv. Estdr.	0.2538	0.4552	0.6528	0.5674
DER (%)	0.2655	0.4810	0.6518	0.5754

4.1.2. Solubilidad

En la tabla 8 se presentan los resultados obtenidos de solubilidad y en el *apéndice I* se muestran los resultados individuales.

Tabla 8. Solubilidad de los productos bajo estudio conteniendo alopurinol a distintos pH

<i>pH</i>	<i>EtX</i> ($\mu\text{g/mL}$)	<i>Zym</i> ($\mu\text{g/mL}$)	<i>Aur</i> ($\mu\text{g/mL}$)	<i>Ats</i> ($\mu\text{g/mL}$)
7.4	28.7206	26.9073	22.1717	25.4215
6.8	27.0374	31.3005	31.1529	25.8681
4.5	27.3401	29.8362	24.7209	27.1490
2.2	30.6003	30.2512	26.7703	26.9671
1.2	30.3924	31.1087	28.1953	28.0438

4.2 ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

4.2.1 Validación del método analítico.

4.2.1.1 Validación del sistema.

En la figura 1 y en la tabla 9 se presentan los datos de linealidad y precisión del sistema, mientras que en la tabla 10 se observa la reproducibilidad del sistema para la cuantificación de alopurinol en HCl 0.1 N.

Tabla 9. Linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de Alopurinol en HCl 0.1 N

Conc. µg/mL	Absorbancia			Media	Desviación Estándar.	C.V. %	S (x _y)
	Curva A	Curva B	Curva C				
4	0.302	0.309	0.303	0.3047	0.0038	1.24	0.68
8	0.548	0.551	0.550	0.5497	0.0015	0.28	0.98
10	0.651	0.659	0.656	0.6553	0.0040	0.62	1.20
20	1.279	1.283	1.268	1.2767	0.0078	0.61	0.95
30	1.862	1.904	1.864	1.8766	0.0237	1.26	1.36
40	2.406	2.439	2.398	2.4143	0.0217	0.90	1.18

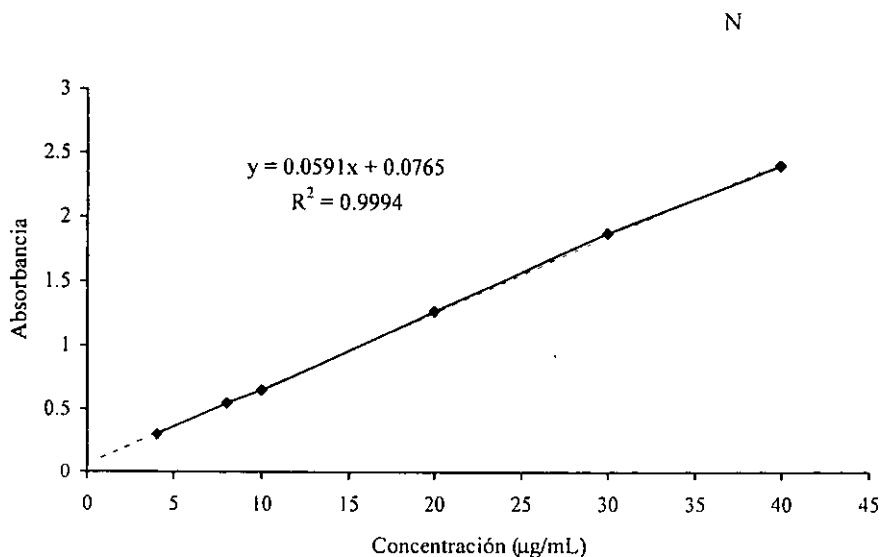


Figura 1. Curva de calibración del sistema para la cuantificación de Alopurinol en HCl 0.1 N

Tabla 10. Reproducibilidad del sistema analítico para la cuantificación de Alopurinol en HCl 0.1 N.

Concentración µg/mL	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V %
	Curva A	Curva B	Curva C			
4	0.306	0.304	0.295	0.3016	0.0059	1.9426
8	0.550	0.558	0.556	0.5548	0.0040	0.7202
10	0.642	0.649	0.634	0.6416	0.0075	1.1698
20	1.260	1.256	1.251	1.2557	0.0045	0.3591
30	1.860	1.841	1.849	1.8500	0.0095	0.5156
40	2.443	2.406	2.412	2.4203	0.0199	0.8205

4.2.1.2 Validación del método.

A continuación se presentan los resultados de la validación del método analítico para cada uno de los productos bajo estudio, utilizando la técnica del estándar adicionado.

En la tabla 11 se presentan los resultados de por ciento de recobro de cada uno de los productos estudiados y en el *apéndice II* se muestran los resultados individuales obtenidos.

Tabla 11. Por ciento de recobro obtenido para cada uno de los productos estudiados.

<i>Concentración ($\mu\text{g/mL}$)</i>	<i>Aur Recobro (%)</i>	<i>Ats Recobro (%)</i>	<i>EtX Recobro (%)</i>	<i>Zym Recobro (%)</i>
4	88.5	100.6	102.1	100.5
8	102.2	102.4	100.7	101.0
10	96.4	97.3	98.0	98.2
20	99.6	100.2	100.4	100.5
30	99.7	100.0	100.0	99.8

Al graficar los resultados que se presentan en las figuras 2, 5, 8 y 11, los cuáles se obtuvieron de la lectura de una solución que contenía la muestra y una cantidad adicionada conocida de estándar, se obtuvo una pendiente cuyo intercepto es mayor al de la pendiente de calibración del sistema. Dicho intercepto proporciona el dato correspondiente a la cantidad de estándar adicionada a la muestra. Con el fin de determinar la cantidad real del analito, a cada uno de los resultados se les restó el valor del intercepto y se graficaron nuevamente los resultados se presentan en las figuras 3, 6, 9 y 12. Para calcular el porcentaje de recobro, los valores de absorbancia reales de analito en la muestra se analizaron con la ecuación de la gráfica del sistema obteniendo datos de concentración y calcular el porcentaje de recobro que el método de estándar adicionado proporciona.

✓ Resultados obtenidos del método de estándar adicionado para el producto Etx:

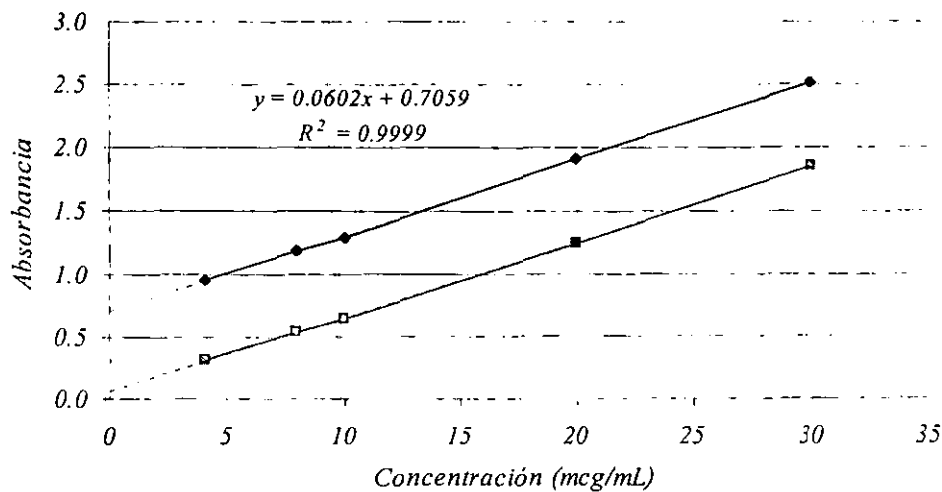


Figura 2. Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto Etx en HCl 0.1 N

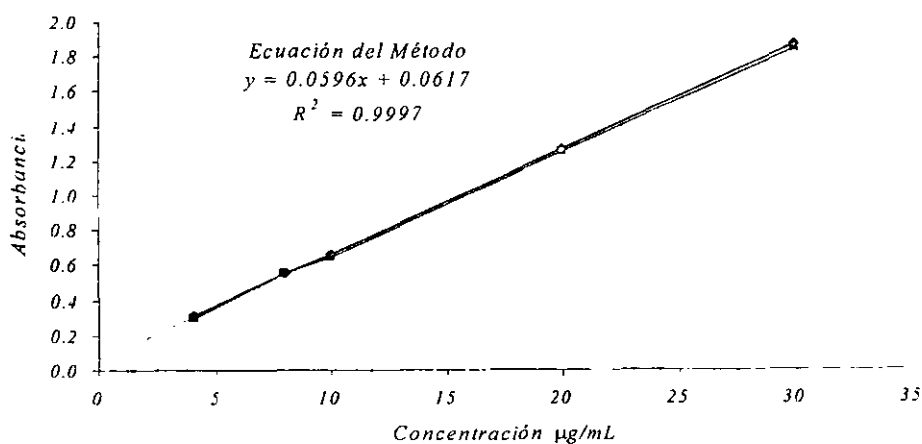


Figura 3. Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el prod. Etx.

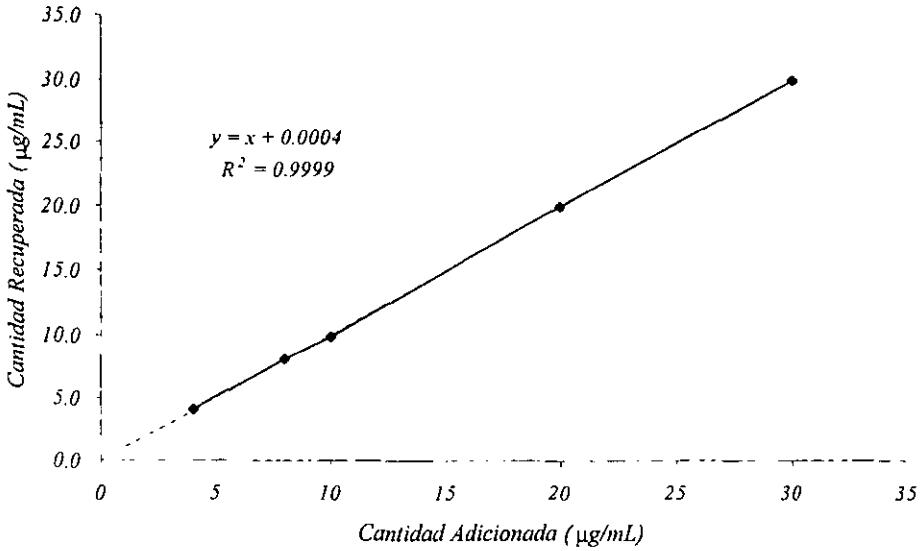


Figura 4. Linealidad de la técnica del estándar adicionado para el producto Etx.

✓ Resultados obtenidos del método de estándar adicionado para el producto Zym:

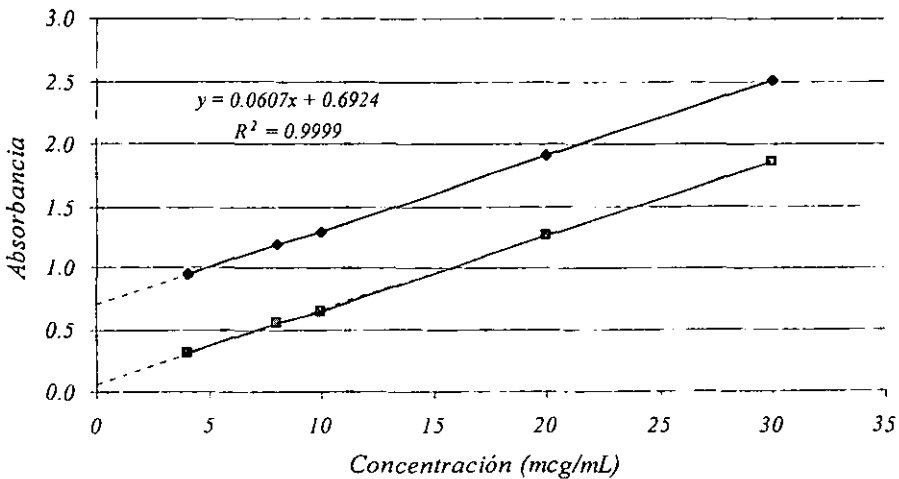


Figura 5. Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto Zym en HCl 0.1 N

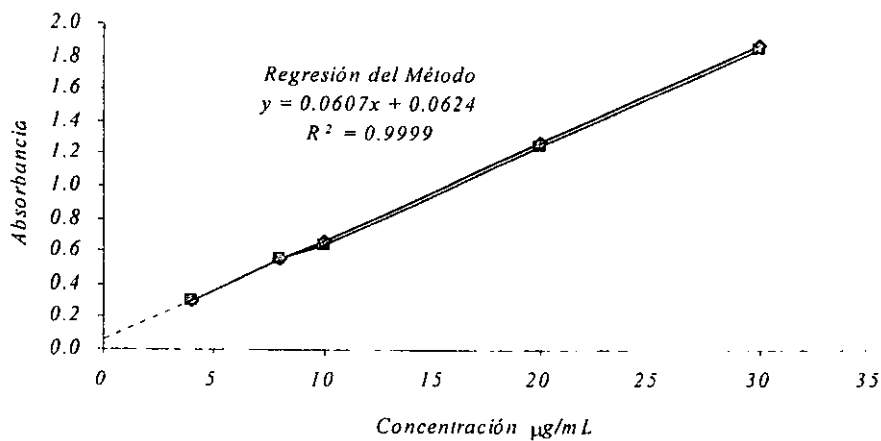


Figura 6. Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el prod. Zym.

Clave: Zym

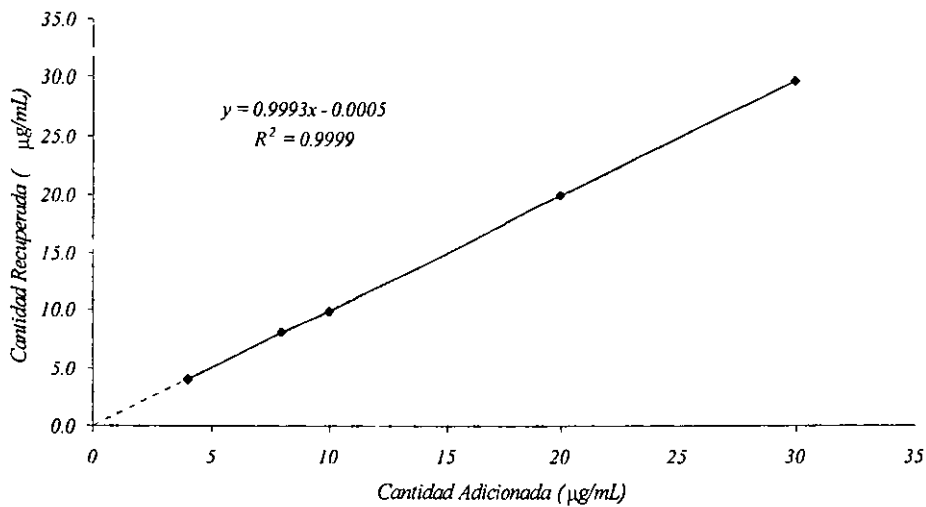


Figura 7. Linealidad de la técnica del estándar adicionado para el producto Zym.

✓ Resultados obtenidos de la técnica de estándar adicionado para el producto Ats.:
Clave: Ats

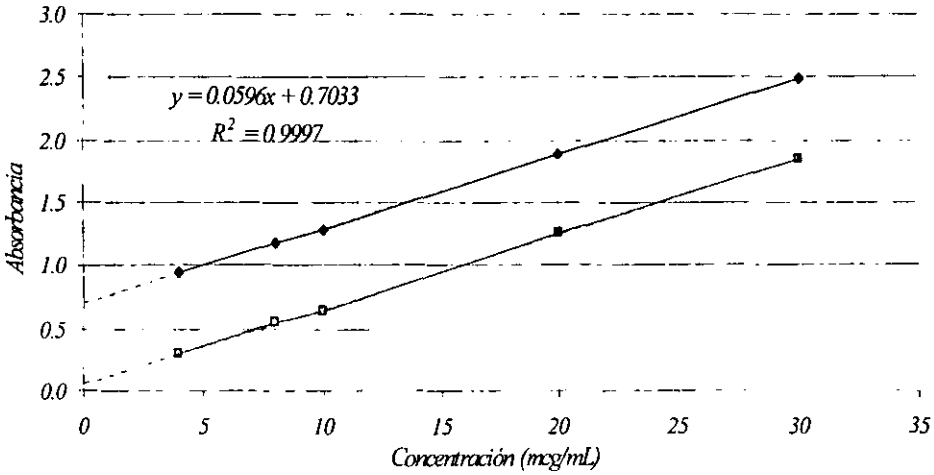


Figura 8. Respuesta lineal de la técnica de estándar adicionado para el producto Ats en HCl 0.1 N

Clave: Ats

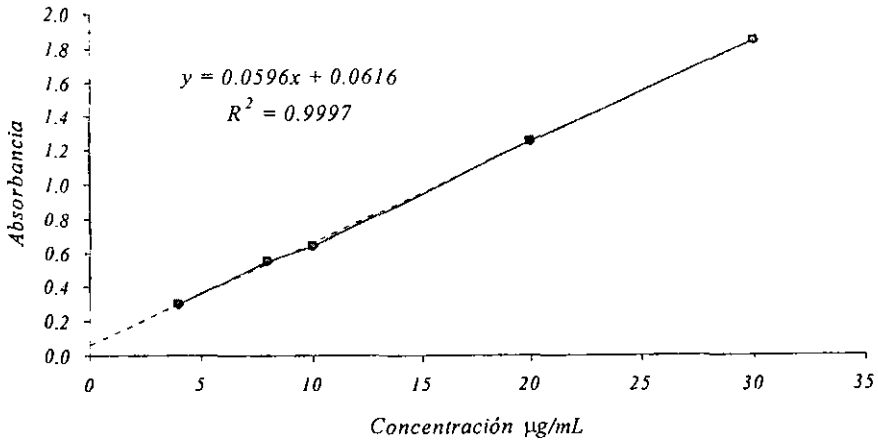


Figura 9. Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el prod. Ats.

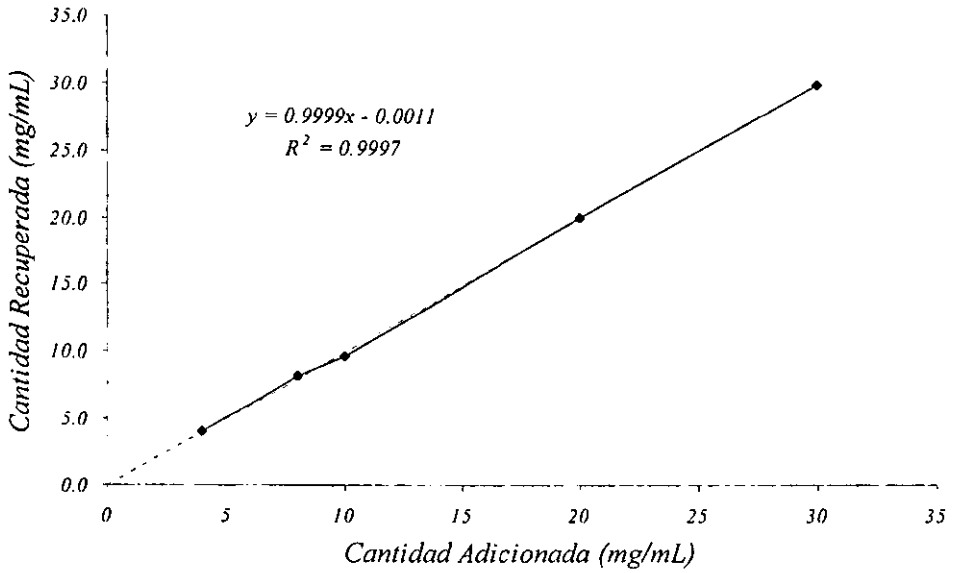
Clave: *Ats*

Figura 10. Linealidad de la técnica de estándar adicionado para el producto *Ats*.

✓ Resultados obtenidos de la técnica de estándar adicionado para el producto Aur:

Clave: Aur

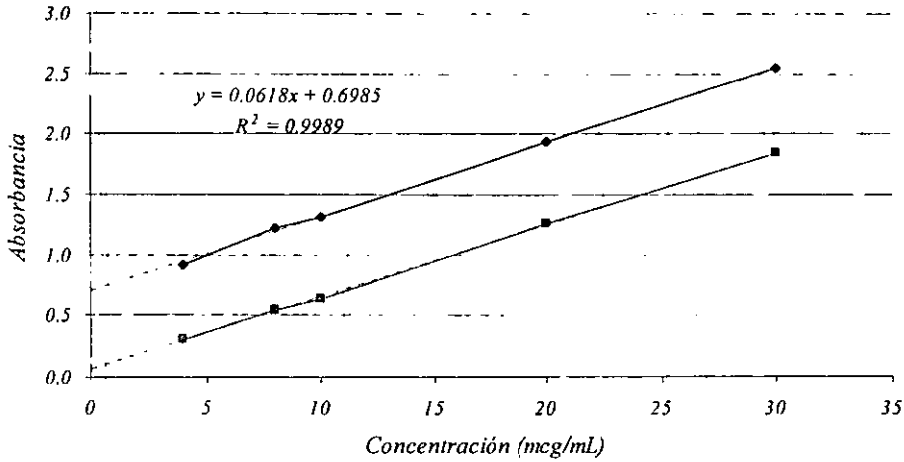


Figura 11. Resp. lineal de la técnica de estándar adicionado para el producto Aur en HCl 0.1 N

Clave: Aur

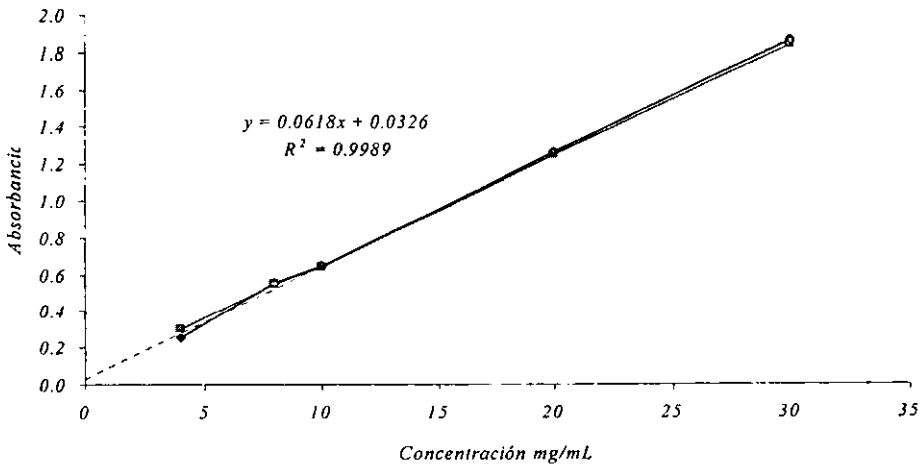


Figura 12. Gráfica comparativa de la regresión del sistema y del método analítico para el prod. Aur.

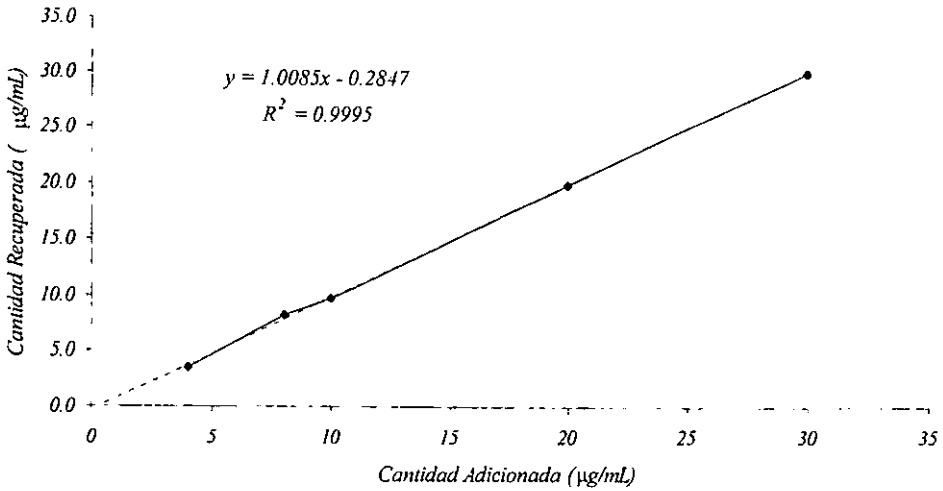


Figura 13. Linealidad de la técnica de estándar adicionado para el producto Aur.

4.2.2. ESTABILIDAD DE LA MUESTRA

En la tabla 12 se presentan los resultados de estabilidad del alopurinol en HCl 0.1N durante el periodo de 96 horas.

Tabla 12 Estabilidad de una solución de una solución de estándar adicionado de 20 µg/mL

Toma de muestra (h)	Absorbancia
24	1.298
48	1.353
72	1.328
96	1.339
Media	1.3293
Desv. Estd.	0.0234
Coef. Var. (%)	1.7572

4.2.3 EVALUACIÓN DEL FILTRO

En la tabla 13 se presentan los resultados de la evaluación de la influencia del filtro.

Tabla 13. Resultados obtenidos de influencia del filtro utilizando una solución conteniendo 10µg/mL de alopurinol

Filtraciones Consecutivas	Absorbancia			
	Papel	Teflon 10µ	Membrana 0.45µ	Teflon 20µ
<i>Blanco</i>	0.632	0.647	0.648	0.655
<i>1</i>	0.661	0.654	0.648	0.653
<i>2</i>	0.645	0.653	0.646	0.644
<i>3</i>	0.642	0.648	0.649	0.645
<i>4</i>	0.643	0.646	0.646	0.647
<i>5</i>	0.638	0.648	0.647	0.652
<i>6</i>	0.639	0.654	0.643	0.656
<i>Media</i>	0.6446	0.6505	0.6465	0.6495
<i>Desv. Estdr.</i>	0.0084	0.0036	0.0021	0.0048
<i>C.V.(%)</i>	1.3041	0.5478	0.3207	0.7464

4.2.4. EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

En la tabla 14 y en las figuras 14 y 15 se presentan los resultados de los perfiles de disolución de cada uno de los productos que contenían 300 mg de Alopurinol y los resultados individuales se encuentran el *apéndice III*.

Tabla 14. Valores promedio del % disuelto a los diferentes tiempos de muestreo de cada uno de los productos estudiados.

Producto	Tiempo de Muestreo (min)				
	15 (%)	20 (%)	30 (%)	45 (%)	60 (%)
<i>Erx-01</i>	96.5	101.6	101.8	101.7	102.0
<i>Erx-02</i>	95.3	95.9	96.4	96.1	95.8
<i>Zym-01</i>	99.2	99.7	99.9	100.1	99.3
<i>Zym-02</i>	99.1	99.9	100.1	99.8	99.4
<i>Ats-01</i>	88.6	90.8	92.3	93.9	94.3
<i>Ats-02</i>	94.1	95.2	95.4	96.2	98.2
<i>Aur-01</i>	87.8	90.0	91.1	91.2	91.5
<i>Aur-02</i>	92.7	95.1	98.1	101.0	101.6

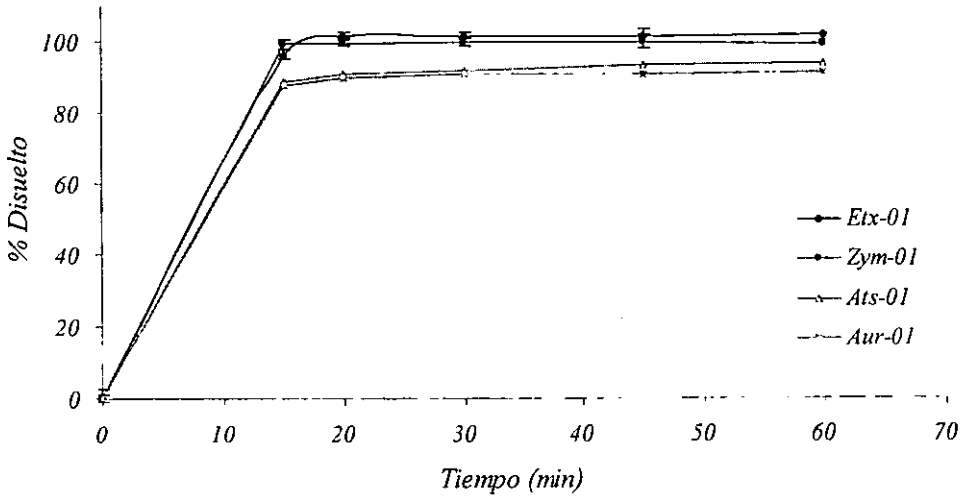


Figura 14. Perfil de disolución de los productos Etx-01, Zym-01, Ats-01 y Aur-01.

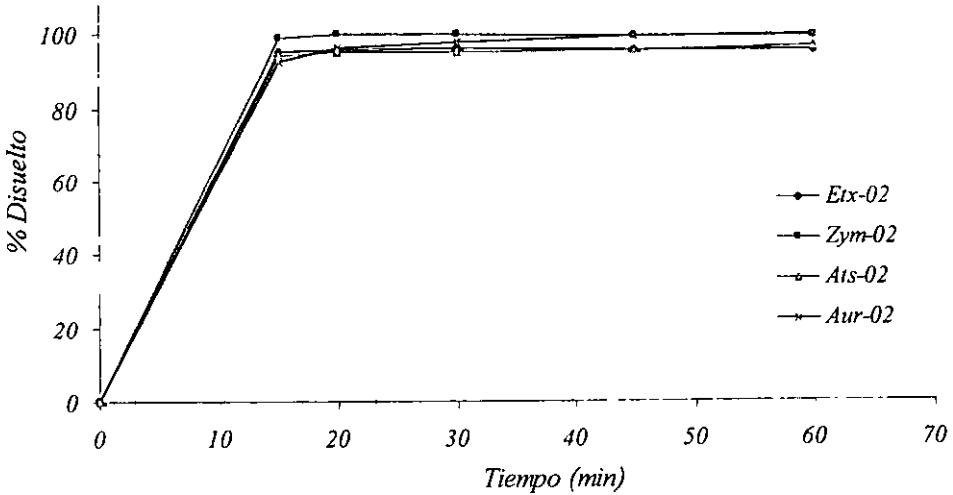


Figura 15. Perfil de disolución de los productos Etx-02, Zym-02, Ats-02 y Aur-02.

4.2.4.1. Factor de Similitud

En la tabla 15 se presenta el resultado de f_2 evaluado para cada producto estudiado conteniendo 300 mg de Alopurinol y los resultados individuales se presentan en el *apéndice III*.

Tabla 15. Factor de similitud de los productos estudiados.

<i>Producto</i>	f_2
<i>Etx-1</i>	81.2
<i>Etx-2</i>	70.6
<i>Ats-1</i>	54.8
<i>Ats-2</i>	68.3
<i>Aur-1</i>	51.2
<i>Aur-2</i>	72.6



ANÁLISIS DE RESULTADOS

V. ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1. *Pruebas de control de calidad.*

Los resultados que se muestran en la tabla 5 de las pruebas de peso promedio, dureza, friabilidad y desintegración, muestran que los valores se encuentran dentro de los criterios de aceptación establecidos para formas farmacéuticas de liberación inmediata, tabletas.

Los resultados de la prueba de uniformidad de dosis, muestran que los productos se encuentran dentro de los criterios de aceptación que maneja la farmacopea, y la variación de masa, está dentro del intervalo de 93.0 % y 107.0 % de la cantidad de Alopurinol indicada en el marbete y la desviación estándar relativa (DER) es menor al 6.0 %

Con respecto a la prueba de valoración, los resultados de la tabla 5 muestra que todos los lotes cumplen con los criterios de aceptación.

La solubilidad de las formas farmacéuticas se evaluó mediante la determinación de la cantidad a solubilizar en medios acuosos con pH de 1.2, 2.2, 4.5, 6.8 y 7.4. De los resultados que se muestran en la tabla 8 y tomando como criterio la clasificación la guía de la FDA⁽²⁰⁾, en la que se indica que una sustancia es altamente soluble si la dosis más alta se solubiliza en un máximo de 250 mL de diferentes medios acuosos en el rango de pH de 1-7.5, se encontró que el alopurinol es una sustancia altamente soluble. Estos resultados confirman el hecho de que el estudio de perfil de disolución de productos conteniendo alopurinol la disolución fuera muy rápida en todos los productos estudiados.

5.2. Validación del sistema

Linealidad: Los resultados que se muestran en la tabla 9 y en la figura 1, muestran que el sistema es lineal en el intervalo de concentraciones de 4 a 40 $\mu\text{g/mL}$ con un coeficiente de regresión de 0.99.

Precisión: Los resultados obtenidos muestran que el coeficiente de variación fue menor al 2% en el intervalo de concentraciones estudiadas

5.3. Validación del método

Linealidad: Los resultados obtenidos (figuras 2, 5, 8 y 11 y en la tabla 11) muestran que el método fue lineal en el rango de concentraciones estudiadas

Exactitud: La diferencia entre el porcentaje de recobro con respecto a la cantidad nominal para cada uno de los fármacos estudiados fue menor al 3.0 % para cada punto. Los resultados se muestran en las figuras 3,4, 6, 7, 9, 10, 12 y 13 y en la tabla 11.

Precisión: Los resultados muestran que el coeficiente de variación en el porcentaje de recobro, que se muestran en las tablas 11, 24, 27, 30 y 33; y en las figuras 4, 7, 10 y 13 de los diferentes productos, los resultados de linealidad fueron menores al 3.0 %.

5.4. Estabilidad de la muestra

De los resultados de estabilidad que se muestran en la tabla 12, se observa que al analizar la misma muestra a diferentes tiempos el coeficiente de variación fué menor al 2.0 %, lo que indica que el alopurinol es estable en una solución de HCl 0.1 N por un periodo de 96 h

5.5. *Evaluación del filtro*

De los resultados que se presentan en la tabla 13, se observa que en todos los casos los coeficientes de variación fueron menores al 2.0 %. Al utilizar el papel filtro se encontró que este , se rompía al inicio de la prueba mientras que el filtro de membrana fue el que presentó mejores resultados, sin embargo, es difícil manejarlo con el swinex, por lo que se eligió el filtro de teflón (20 μ) para llevar a cabo el estudio.

Con base en los resultados obtenidos se puede observar que el método analítico fue lineal, preciso repetible y que la muestra fue estable durante el periodo de prueba, por lo que el método se consideró adecuado para llevar a cabo los estudios de perfil de disolución.

5.6. *Evaluación de perfil de disolución*

Como se observa en las figuras 14 y 15 y en la tabla 14, los distintos productos estudiados presentaron una disolución mayor al 85% a los quince minutos de muestreo y a los tiempos siguientes del perfil de disolución se obtuvieron valores mayores al 90% así mismo los resultados fueron semejantes entre los productos estudiados. Con ello se puede considerar que los productos estudiados presentaron rápida y completa disolución. Este resultado se corrobora con la prueba de solubilidad donde se muestra que el Alopurinol es un fármaco altamente soluble.

Uno de los requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas de liberación inmediata, es el factor de similitud (f_2), el cual permite establecer una relación y semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos estudiados, el de referencia y los de prueba. Esta aproximación es válida bajo las siguientes consideraciones durante la prueba:

- I. Tiempos de muestreo idénticos para ambos productos,
- II. Utilizar como mínimo cinco tiempos de muestreo.
- III. Realizar los perfiles de disolución bajo las mismas condiciones operacionales,
- IV. El coeficiente de variación del porcentaje disuelto, debe ser menor al 20 % para el primer tiempo de muestreo y para los tiempos subsecuentes menores al 10 %.

El factor de similitud, es un cálculo muy preciso y confiable, debido a que con mínimas diferencias en los resultados de perfil de disolución, se obtiene una gran diferencia entre los valores de f_2 , aún entre cada lote.

En los resultados que se muestran en la tabla 15 se observa que todos los productos presentaron un valor para f_2 mayor a 50, con lo cual se considera que los productos cumplen con el factor de similitud y son equivalentes farmacéuticos.



CONCLUSIONES

VI CONCLUSIONES

- El método analítico utilizado para cuantificar Alopurinol en ácido clorhídrico 0.1 N fue lineal, preciso y exacto; por lo que se consideró adecuado para llevar a cabo el estudio de perfil de disolución.
- Los productos comerciales estudiados conteniendo alopurinol, cumplen con las especificaciones que marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).
- Al evaluar el perfil de disolución de los productos, se encontró que estos cumplen con el factor de similitud (f_2).
- La solubilidad del Alopurinol es independiente del pH por lo que se puede considerar como un fármaco muy soluble.



BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Cárdenas, H. & Cortés, A. "Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos". UAM, Unidad Xochimilco. Cap: 3,4 y 5. 1996.
2. NOM-177-SSA1-1998. "Norma que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen sus pruebas". Secretaría de salud, SSA. D.O.F. 7(may). 1999.
3. Barthel, W. Huller, G. et.al. "Bioequivalence of allopurinol-containing tablet preparations". *Int. J. Off Clin. Pharm. & Thercs.* 37(Mar): p 148-152. 1999.
4. Buhrens, K. Berndt, P. et.al. "Bioequivalence of two allopurinol preparations". *Arzneimittel-Forschung.* 41(3): p 250-253. 1991.
5. Marcus, M. Tse, FLS. Et.al. "Bioavailability of two commercial preparations of allopurinol tablets". *Int. Clin. Pharm. Thery & Toxicology.* 20(Jul): p 302-305. 1982.
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición. Vol 2. México 2000.
7. Cardone, M.J. "Potential error in single-point-ratio calculations based on linear calibration curves with a significant intercept". *Anal. Chem.* (52): p 1187-1191. 1980.
8. Cardone, M.J. "Detection and determination of error in analytical methodology. Part 1: In the method verification program". *J. Assoc. off. Anal. Chem.* 66(5): p 1257-1282. 1983.
9. Cardone, M.J. "Detection and determination of error in analytical methodology. Part 2: Correction for corrigible systematic error in the curse of some real sample analysis". *J. Assoc. off. Anal. Chem.* (3): 1283-1301. 1983.
10. Skogerboe, R. "In accuracy in trade analysis sampling". *Natl. Bur. Stand. U.S./Spec. Pub.* 422(Aug): p 199-210. 1976.
11. Koupil, P. & Novak, J. "Comparison of absolute calibration method with method of standard additions for determining of halothane in blood by gas chromatography". *J. off. Chrom.* (425): p 99-105. 1988.
12. Merck Index. "Allopurinol" p 287 1999// Bennett, T. & Benecra, S. "description of allopurinol". *Anal. Prof. Drug Subst.* (7): p 1-17. 1978.

-
13. Clarke's Manual "Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material" 2nd. Edition, 1989.
 14. Goodman & Gilman. "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 8^{va} edición. Ed. McGraw-Hill. Cap 11. 1989.
 15. USP DI "Drug information for the health care professional. Allopurinol tablets" 20TH Edition, Vol 1: p 52-56. 2000
 16. Shapiro, TA. Were, JB. Danso, K. & Pamplin, CL. "Pharmacokinetics and metabolism of allopurinol riboside". Clin. Pharm. & Therapeutics. 49(May): p 506-514. 1991.
 17. Kitt, TM. Park, GD. Sepector, R. et al. "Renal clearances of oxipurinol and inulin on an isocaloric, low protein diet". Clin. Pharm. & Therapeutics. 43(Jun): p 681-687. 1988.
 18. United States Pharmacopeia, USP XXIV. NF 19. 2000
 19. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5^a edición. México 1988.
 20. Food and Drug Administration. "Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence study for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system". FDA, Guidance (Aug). 2000.
 21. Food and Drug Administration. "Dissolution testing in immediate-release solid oral dosage forms". FDA, Guidance (Aug). 1997.



APÉNDICE I

APÉNDICE I

Uniformidad de dosis.

✓ Variación de masa y valoración.

Tabla 16. Variación de masa y valoración del producto Ats-01 y Ats-02.

Tableta	Producto: Ats-01		Producto: Ats-02	
	Peso (g)	Variación de masa (%)	Peso (g)	Variación de masa (mg)
1	0.5891	95.3	0.5938	96.2
2	0.5864	94.9	0.5964	96.6
3	0.5847	94.6	0.5987	96.9
4	0.5815	94.1	0.5916	95.8
5	0.5891	95.3	0.5921	95.9
6	0.5845	94.6	0.5962	96.5
7	0.5861	94.8	0.5945	96.3
8	0.5831	94.3	0.5962	96.5
9	0.5896	95.4	0.5978	96.8
10	0.5875	95.1	0.5824	94.3
Media	0.5861	94.8	0.5940	96.2
Desv. Estdr.	0.0027	0.4413	0.0047	0.7561
DER (%)	0.4653	0.4653	0.7861	0.7861
Peso Eq. (g)	0.0499		0.0507	
Abs. Std.	0.657		0.657	
Abs Prb.	0.633		0.643	
S.Ref. (mg)	25.2		25.2	
Marbete (mg)	300		300	

Tabla 17. Variación de masa y valoración del producto Aur-01 y Aur-02.

Tableta	Producto: Aur-01		Producto: Aur-02	
	Peso (g)	Variación de masa (%)	Peso (g)	Variación de masa (%)
1	0.5136	98.6	0.5184	97.2
2	0.5138	98.6	0.5136	96.3
3	0.5164	99.1	0.5203	97.6
4	0.5178	99.4	0.5264	98.7
5	0.5194	99.7	0.5178	97.1
6	0.5124	98.3	0.5216	97.8
7	0.5162	99.1	0.5146	96.5
8	0.5137	98.6	0.5234	98.2
9	0.5121	98.3	0.5214	97.8
10	0.5132	98.5	0.5207	97.7
Media	0.5149	98.8	0.5198	97.5
Desv. Estdr.	0.0024	0.4697	0.0039	0.7260
DER (%)	0.4753	0.4753	0.7446	0.7446
Peso Eq. (g)	0.0441		0.0445	
Abs. Std.	0.657		0.657	
Abs Prb	0.663		0.654	
S.Ref. (mg)	25.2		25.2	
Marbete (mg)	300		300	

Tabla 18. Variación de masa y valoración de los productos Etx-01 y Etx-02.

Tableta	Producto: Etx-01		Producto: Etx-02	
	Peso (g)	Variación de masa (%)	Peso (g)	Variación de masa (%)
1	0.6018	95.7	0.6031	94.8
2	0.6024	95.8	0.605	95.1
3	0.6012	95.6	0.603	94.8
4	0.6022	95.8	0.6042	95.0
5	0.5977	95.1	0.6037	94.9
6	0.5986	95.2	0.5983	94.1
7	0.5995	95.4	0.5964	93.8
8	0.6015	95.7	0.5991	94.2
9	0.6008	95.6	0.6012	94.5
10	0.6016	95.7	0.6037	94.9
Media	0.6007	95.6	0.6018	94.6
Desv. Estdr.	0.0016	0.2538	0.0029	0.4552
DER (%)	0.2655	0.2655	0.4810	0.4810
Peso Eq (g)	0.0522		0.0511	
Abs. Std.	0.657		0.657	
Abs Prb	0.65		0.63	
S. Ref. (mg)	25.2		25.2	
Marbete (mg)	300		300	

Tabla 19. Variación de masa y valoración de los productos Zym-01 y Zym-02.

Tableta	Producto: Zym-01		Producto: Zym-02	
	Peso (g)	Variación de masa (%)	Peso (g)	Variación de masa (%)
1	0.5331	100.2	0.5261	98.6
2	0.5346	100.5	0.5294	99.2
3	0.5321	100.0	0.5231	98.0
4	0.5367	100.9	0.5274	98.8
5	0.5394	101.4	0.5276	98.9
6	0.5322	100.1	0.5286	99.7
7	0.5316	99.9	0.5291	99.2
8	0.5298	99.6	0.5199	97.4
9	0.5278	99.2	0.5265	98.7
10	0.5296	99.6	0.5239	98.2
Media (g)	0.5327	100.1	0.5262	98.6
Desv. Estdr.	0.0035	0.6528	0.0030	0.5674
DER (%)	0.6518	0.6518	0.5754	0.5754
Peso Eq. (g)	0.0432		0.0426	
Abs. Std.	0.657		0.657	
Abs Prb	0.636		0.626	
S.Ref. (mg)	25.2		25.2	
Marbete (mg)	300		300	

✓ Solubilidad

Tabla 22. Absorbancias obtenidas de la prueba de solubilidad a los distintos pH evaluados para los productos estudiados conteniendo Alopurinol.

pH	Etx	Zym	Aur	Ats
7.4	1.690	1.803	1.377	1.494
7.4	1.673	1.663	1.540	1.581
7.4	2.045	1.593	1.281	1.713
6.8	1.724	1.972	1.969	1.644
6.8	1.723	1.984	2.022	1.659
6.8	1.713	1.988	1.927	1.642
4.5	1.750	1.950	1.464	1.780
4.5	1.755	1.880	1.612	1.738
4.5	1.744	1.890	1.688	1.696
2.2	1.931	1.897	1.687	1.697
2.2	1.899	1.899	1.685	1.689
2.2	1.917	1.887	1.674	1.696
1.2	1.931	1.966	1.781	1.779
1.2	1.917	1.969	1.791	1.797
1.2	1.927	1.973	1.795	1.763

Datos de las curvas de calibración utilizadas para el estudio de solubilidad

pH=	1.2	2.2	4.5	6.8	7.4
Ord.=	0.0437	0.049	0.0327	0.0626	0.0427
Pend.=	0.0619	0.061	0.0628	0.0613	0.061

Tabla 21. mg disueltos de Alopurinol a los 30 min. en los diferentes pH estudiados.

<i>pH</i>	<i>Et</i> (mg)	<i>Zym</i> (mg)	<i>Aur</i> (mg)	<i>Ats</i> (mg)
7.4	225.0	240.5	182.3	198.3
7.4	222.7	221.4	204.5	210.2
7.4	273.5	211.8	169.2	228.2
6.8	225.9	259.6	259.2	215.0
6.8	225.7	261.2	266.4	217.0
6.8	224.4	261.7	253.5	214.7
4.5	227.9	254.4	189.9	231.9
4.5	228.5	245.1	209.6	226.3
4.5	227.1	246.5	219.7	220.7
2.2	257.1	252.5	223.8	225.1
2.2	252.7	252.7	223.5	224.0
2.2	255.2	251.1	222.0	225.0
1.2	255.2	251.1	222.0	225.0
1.2	254.1	258.8	233.9	233.6
1.2	252.2	259.2	235.2	236.0



APÉNDICE II

APÉNDICE II

✓ Validación del método.

Tabla 22. Resultados de la técnica de estándar adicionado.

Curva de Calib. Abs.	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia			Media	Desv. Estdr	C.V. (%)
		Curva A	Curva B	Curva C			
0.302	4	0.951	0.952	0.952	0.9517	0.0006	0.06
0.550	8	1.189	1.192	1.191	1.1907	0.0015	0.13
0.642	10	1.296	1.294	1.297	1.2957	0.0015	0.12
1.256	20	1.914	1.912	1.918	1.9147	0.0031	0.16
1.850	30	2.511	2.511	2.512	2.5113	0.0006	0.02

Ordenada del Método 0.7059

Ordenada del Sistema 0.0624

Corrección de Ordenada 0.6383

Tabla 23. Correlación de la regresión del sistema y de la técnica de estándar adicionado para la validación del método.

Curva de Calib. Abs.	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)
		Curva A	Curva B	Curva C			
0.302	4	0.313	0.314	0.314	0.3134	0.0006	0.18
0.550	8	0.551	0.554	0.553	0.5524	0.0015	0.28
0.642	10	0.658	0.656	0.659	0.6574	0.0015	0.23
1.256	20	1.276	1.274	1.280	1.2764	0.0031	0.24
1.850	30	1.873	1.873	1.874	1.8730	0.0006	0.03

<i>Ordenada Método</i>	0.6924
<i>Ordenada Sistema</i>	0.0624
<i>Corrección de Ordenada</i>	0.63

Tabla 24. Resultados del por ciento de recobro para el producto Etx.

Curva de Calib. Abs.	Conc. (µg/mL)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)	Recobro (%)
		Curva A	Curva B	Curva C				
0.302	4	4.071	4.088	4.088	4.0825	0.0096	0.23	102.1
0.550	8	8.025	8.075	8.058	8.0526	0.0254	0.32	100.7
0.642	10	9.802	9.769	9.819	9.7968	0.0254	0.26	98.0
1.256	20	20.068	20.035	20.135	20.0791	0.0507	0.25	100.4
1.850	30	29.985	29.985	30.002	29.9906	0.0096	0.03	100.0

Tabla 25. Resultados de la técnica de estándar adicionado para el producto Zym en HCl 0.1 N

Curva de Calib. Abs.	Conc. (µg/mL)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)
		Curva A	Curva B	Curva C			
0.302	4	0.955	0.954	0.954	0.9543	0.0006	0.06
0.550	8	1.181	1.184	1.184	1.1830	0.0017	0.15
0.642	10	1.252	1.248	1.256	1.2520	0.0040	0.32
1.256	20	1.796	1.796	1.793	1.7950	0.0017	0.10
1.850	30	2.280	2.312	2.283	2.2916	0.0177	0.77

Tabla 26. Correlación de la regresión del sistema y de la técnica de estándar adicionado para la validación del método

Curva de Calib. Abs.	Conc. (µg/mL)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)
		Curva A	Curva B	Curva C			
0.302	4	0.308	0.305	0.306	0.3063	0.0015	0.50
0.550	8	0.554	0.552	0.552	0.5527	0.0012	0.21
0.642	10	0.656	0.658	0.661	0.6583	0.0025	0.38
1.256	20	1.282	1.282	1.283	1.2823	0.0006	0.05
1.850	30	1.886	1.879	1.874	1.8797	0.0060	0.32

Tabla 27. Resultados del por ciento de recobro para el producto Zym.

Curva de Calib. Abs.	Conc. (µg/mL)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)	Recobro (%)
		Curva A	Curva B	Curva C				
0.302	4	4.046	3.997	4.013	4.0186	0.0252	0.63	100.5
0.550	8	8.099	8.066	8.066	8.0769	0.0190	0.24	101.0
0.642	10	9.779	9.812	9.862	9.8176	0.0415	0.42	98.2
1.256	20	20.092	20.092	20.109	20.0977	0.0095	0.05	100.5
1.850	30	30.043	29.928	29.845	29.9384	0.0993	0.33	99.8

Tabla 28. Resultados de la técnica de estándar adicionado para el producto *Ats*.

Curva de Calib. Abs.	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)
		Curva A	Curva B	Curva C			
0.302	4	0.943	0.950	0.936	0.9432	0.0070	0.74
0.550	8	1.192	1.199	1.185	1.1916	0.0070	0.59
0.642	10	1.283	1.290	1.276	1.2833	0.0070	0.55
1.256	20	1.897	1.904	1.890	1.8973	0.0070	0.37
1.850	30	2.492	2.499	2.485	2.4916	0.0070	0.28

Ordenada del Método 0.7033

Ordenada del Sistema 0.0617

Corrección de Ordenada 0.6416

Tabla 29. Correlación de la regresión del sistema y de la técnica de estándar adicionado para la validación del método.

Curva de Calib. Abs.	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)
		Curva A	Curva B	Curva C			
0.302	4	0.302	0.301	0.295	0.2993	0.0031	1.03
0.550	8	0.550	0.557	0.543	0.5500	0.0057	1.27
0.642	10	0.642	0.647	0.635	0.6416	0.0060	0.76
1.256	20	1.256	1.259	1.249	1.2556	0.0051	0.56
1.850	30	1.850	1.857	1.843	1.8500	0.0070	0.38

Tabla 30. Resultados del por ciento de recobro para el producto *Ats.*

Curva de Calib. Abs.	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)	Recobro (%)
		Curva A	Curva B	Curva C				
0.302	4	4.026	4.144	3.909	4.0251	0.1174	2.92	100.6
0.550	8	8.194	8.311	8.076	8.1930	0.1174	1.43	102.4
0.642	10	9.731	9.849	9.614	9.7306	0.1174	1.21	97.3
1.256	20	20.034	20.151	19.916	20.0333	0.1174	0.59	100.2
1.850	30	30.005	30.123	29.888	30.0052	0.1174	0.39	100.0

Tabla 31. Resultados de la técnica de estándar adicionado para el producto *Aur.*

Curva de Calib. Abs.	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)
		Curva A	Curva B	Curva C			
0.302	4	0.918	0.92	0.919	0.9190	0.0010	0.11
0.550	8	1.224	1.224	1.226	1.2247	0.0012	0.09
0.642	10	1.312	1.312	1.316	1.3133	0.0023	0.18
1.256	20	1.937	1.938	1.938	1.9377	0.0006	0.03
1.850	30	2.543	2.547	2.544	2.5447	0.0021	0.08

Ordenada del Método 0.6985

Ordenada del Sistema 0.0624

Corrección de Ordenada 0.6035

Tabla 32. Correlación de la regresión del sistema y de la técnica de estándar adicionado para la validación del método.

Curva de Calib. Abs.	Conc. (µg/mL)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)
		Curva A	Curva B	Curva C			
0.302	4	0.252	0.254	0.253	0.2531	0.0010	0.40
0.550	8	0.558	0.558	0.560	0.5588	0.0012	0.21
0.642	10	0.646	0.646	0.650	0.6474	0.0023	0.36
1.256	20	1.271	1.272	1.272	1.2718	0.0006	0.05
1.850	30	1.877	1.881	1.878	1.8788	0.0021	0.11

Tabla 33. Resultados del por ciento de recobro para el producto Aur.

Curva de Calib. Abs.	Conc. (µg/mL)	Absorbancia			Media	Desviación Estándar	C.V. (%)	Recuperado (%)
		Curva A	Curva B	Curva C				
0.302	4	3.525	3.518	3.522	3.1417	0.0165	0.52	88.5
0.550	8	8.166	8.166	8.199	8.1774	0.0190	0.23	102.2
0.642	10	9.616	9.616	9.682	9.6381	0.0380	0.39	96.4
1.256	20	19.913	19.929	19.929	19.9237	0.0095	0.05	99.6
1.850	30	29.896	29.962	29.913	29.9237	0.0343	0.11	99.7



APÉNDICE III

APÉNDICE III

✓ Perfiles de disolución.

Tabla 34. Porcentaje disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Etx-01., disuelto a los diferentes tiempos de muestreo

Vaso	Tiempo de Muestreo(min)				
	15	20	30	45	60
1	97.3	103.5	102.7	102.0	102.1
2	97.3	103.2	102.4	101.3	101.6
3	96.3	101.4	102.3	102.4	101.4
4	96.2	100.0	101.2	101.0	102.5
5	96.6	101.3	101.6	100.9	105.1
6	95.2	100.4	100.5	102.6	99.3
<i>Media</i>	96.4873	101.6412	101.7691	101.6944	101.9943
<i>Desv. Estd</i>	0.8050	1.4341	0.8411	0.7408	1.8533
<i>Var</i>	0.6480	2.0567	0.7075	0.5488	3.4347
<i>DER</i>	0.8342	1.4109	0.8265	0.7284	1.8170

Tabla 35. Porcentaje disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Etx-02, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo

Vaso	Tiempo de Muestreo				
	15	20	30	45	60
1	94.8	96.4	96.3	96.5	95.8
2	95.1	97.0	96.8	96.4	97.0
3	95.7	95.4	96.6	95.7	95.4
4	95.8	95.3	95.6	96.2	95.0
5	95.3	96.9	96.6	95.7	95.1
6	95.4	94.6	96.3	96.1	96.6
Promedio	95.3424	95.9269	96.3756	96.1054	95.8131
Desv. Estd	0.3881	0.9835	0.4183	0.3560	0.8431
Var	0.1506	0.9672	0.1750	0.1267	0.7108
DER	0.4071	1.0252	0.4341	0.3704	0.8799

Tabla 36. Porcentaje disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Zym-01, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo

Vaso	Tiempo de Muestreo				
	15	20	30	45	60
1	100.2	98.8	98.6	100.4	102.5
2	99.9	101.3	100.3	101.0	98.3
3	93.5	98.4	99.8	99.0	98.3
4	100.0	100.7	101.3	100.5	98.9
5	101.1	99.1	100.8	100.9	98.1
6	100.8	99.9	98.9	99.0	99.5
Media	99.2071	99.6854	99.9295	100.1353	99.2595
Desv. Estd	2.8660	1.1449	1.0526	0.9111	1.6750
Var	8.2141	1.3108	1.1079	0.8301	2.8058
DER	2.8889	1.1485	1.0533	0.9099	1.6875

Tabla 37. Por ciento disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Zym-02, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo

Vaso	Tiempo de Muestreo				
	15	20	30	45	60
1	102.4	98.6	100.3	98.9	100.4
2	98.1	100.2	101.0	101.4	100.0
3	98.1	99.7	98.9	98.5	93.6
4	98.8	101.3	100.4	100.8	100.2
5	98.0	100.7	100.9	99.2	101.3
6	99.3	98.9	99.0	100.0	100.9
Promedio	99.0928	99.8924	100.0797	99.7780	99.3738
Desv. Estdr.	1.6750	1.0526	0.9111	1.1449	2.8660
Var	2.8058	1.1079	0.8301	1.3108	8.2141
DER	1.6904	1.0537	0.9104	1.1474	2.8841

Tabla 38. Porcentaje disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Ats-01, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo

Vaso	Tiempo de Muestreo				
	15	20	30	45	60
1	89.7	91.2	91.1	92.7	95.7
2	90.2	90.4	91.1	91.9	92.0
3	87.5	92.5	90.9	93.7	96.1
4	87.4	90.4	93.8	94.7	92.7
5	88.8	90.6	93.8	95.2	94.2
6	88.1	89.6	93.0	94.9	95.1
<i>Media</i>	88.6149	90.7859	92.2591	93.8589	94.2780
<i>Desv. Estd</i>	1.1530	0.9873	1.3911	1.3220	1.6475
<i>Var</i>	1.3294	0.9748	1.9353	1.7477	2.7144
<i>DER</i>	1.3011	1.0875	1.5079	1.4085	1.7475

Tabla 39. Porcentaje disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Ats-02, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo

Vaso	Tiempo de Muestreo				
	15	20	30	45	60
1	95.9	96.0	94.1	94.4	97.4
2	95.5	96.5	93.8	96.4	98.8
3	91.3	94.7	96.3	95.4	96.2
4	94.2	93.1	96.8	95.1	100.2
5	95.0	93.7	95.5	98.3	98.0
6	93.2	97.5	95.9	97.5	99.0
Promedio	94.1583	95.2391	95.3950	96.1725	96.8475
Desv. Estd	1.7055	1.7200	1.2045	1.4714	1.3902
Var	2.9088	2.9585	1.4509	2.1649	1.9326
DER	1.8113	1.8060	1.2627	1.5299	1.4354

Tabla 40. Porcentaje disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Aur-01, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo

Vaso	Tiempo de Muestreo				
	15	20	30	45	60
1	90.5	92.0	91.9	91.3	91.0
2	87.5	90.8	91.9	91.0	91.5
3	88.3	88.9	91.7	91.1	91.4
4	83.6	88.1	90.7	91.2	91.8
5	88.1	89.7	90.7	91.0	91.7
6	88.9	90.4	90.0	91.3	91.4
Promedio	87.7848	89.9885	91.1451	91.1741	91.4612
Desv. Estd	2.3009	1.3877	0.7844	0.1292	0.2856
Var	5.2944	1.9257	0.6153	0.0167	0.0816
DER	2.6211	1.5421	0.8606	0.1418	0.3123

Tabla 41. Porcentaje disuelto de Alopurinol, contenido en el producto Aur-02, disuelto a los diferentes tiempos de muestreo

Vaso	Tiempo de Muestreo (min)				
	15	20	30	45	60
1	93.2	94.9	97.3	101.7	101.9
2	92.2	94.0	98.7	99.7	102.2
3	90.8	94.3	97.1	101.5	101.8
4	92.6	97.8	96.9	100.9	99.1
5	94.4	95.4	98.9	99.6	102.2
6	93.3	94.2	99.6	102.5	102.5
Media	92.7424	96.3344	98.0692	99.5621	100.0012
Desv. Estd	1.1906	1.4337	1.1290	1.1550	1.2479
Var	1.4175	2.0555	1.2746	1.3341	1.5572
DER	1.2837	1.4883	1.1512	1.1601	1.2479