

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



TRABAJO ACADÉMICO

Control Físicoquímico de Alopurinol 300 mg tableta en un Laboratorio Farmacéutico Nacional, 2018.

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORA:

Br. **HUAMAN ARMIJOS**, Liver Deivi

ASESOR:

Mg. **RENGIFO PENADILLOS**, Roger Antonio

TRUJILLO – PERÚ

2018

DEDICATORIAS

A DIOS

Por demostrarme que existe y que está en cada momento de mi vida, por darme salud, alegrías y por permitir conocer personas increíbles.

A MIS PADRES

Por su amor, por su enseñanza, por inculcarnos valores, por enseñarnos a trabajar con pasión, por guiarme por el buen camino y poder hacerle frente a los retos de la vida. Dios les de larga vida y salud.

A MIS HERMANOS

Por brindarme su apoyo incondicional y por enseñarme que la unión es un pilar fundamental para enfrentarnos a la vida. Dios les de salud, paz, armonía, sabiduría para que puedan educar y hacer personas de bien a sus pequeños hijos.

LIVER

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a mi asesor por el compromiso, colaboración y paciencia. Por brindarme sus conocimientos para la elaboración de este trabajo de investigación.

A los docentes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por su compromiso, valores y enseñanzas impartidas a lo largo de mi formación académica.

A las personas que han formado y forman parte de mi vida a las que agradezco su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón.

LIVER

PRESENTACIÓN

Señores miembros del jurado:

Dado el cumplimiento de lo establecido con las disposiciones vigentes emanadas del reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, sometemos a vuestro criterio, el presente Informe de prácticas pre-profesionales, intitulado:

Control Físicoquímico de Alopurinol 300 mg tableta en un Laboratorio Farmacéutico Nacional, 2018.

Dejamos a vuestra consideración Señores Miembros del Jurado, la respectiva calificación del presente informe.

Trujillo, diciembre del 2018

Br. Huamán Armijos Liver Deivi

JURADO DICTAMINADOR

Mg. María Virginia Gonzales Blas

Presidente

Mg. Roger Antonio Rengifo Penadillos

Asesor

Dr. Julio Víctor Campos Florián

Miembro

RESUMEN

El presente informe reporta el control fisicoquímico de Alopurinol 300 mg tableta de un laboratorio farmacéutico nacional, 2018. Basándose en la técnica analítica y la farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 40). Se seleccionó un total de 80 tabletas de Alopurinol de lote 10713758. Los ensayos fisicoquímicos realizados fueron: características organolépticas (aspecto), identificación por infrarrojo, disolución, valoración y uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso. Los datos obtenidos fueron procesados mediante estimadores estadísticos como promedio y desviación estándar. Obteniéndose los siguientes resultados: El aspecto presenta tabletas circulares, biconvexas de color anaranjado ranuradas en una de sus caras; un peso promedio de 529,3 mg/tab; en la identificación el espectro de absorción infrarrojo de la muestra presenta picos máximos solo a los mismos números de onda que el estándar; la disolución presenta un Q (es el porcentaje de ingrediente activo disuelto) de 98 %; en la valoración por HPLC se obtuvo un 99,8% de lo declarado equivalente a 299,5 mg/tab; la uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso presenta un valor de aceptación de 0,4%. Se concluyó que el producto analizado cumple con los requisitos de calidad especificados en la farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 40).

Palabras claves: Control fisicoquímico, Alopurinol, Identificación, Disolución, Valoración, Uniformidad.

ABSTRACT

The purpose of this report is to report the physicochemical control of Allopurinol 300 mg tablet from a national pharmaceutical laboratory, 2018. Based on the analytical technique and pharmacopoeia of the United States of America (USP 40). A total of 80 Allopurinol tablets of a lot 10713758 were selected. The physicochemical tests performed were the organoleptic characteristics (appearance), infrared identification, dissolution, evaluation and uniformity of dosage units by weight variation. The data obtained were processed using statistical parameters such as average and standard deviation. Obtaining the following results: The appearance presents, circular, orange biconvex tablets scored on one side; an average weight of 529.3 mg / tab; in the identification, the infrared absorption spectrum of the sample presents maximums only at the same wave numbers as the standard; the solution has a Q (is the percentage of dissolved active ingredient) of 98%; in the evaluation by HPLC, 99.8% of the declared thing was equivalent to 299, 5 mg / tab; the uniformity of dosage units by weight variation has an acceptance value of 0.4%. It was concluded that the product analyzed meets the quality requirements specified in the Pharmacopoeia of the United States of America (USP 40).

Key words: Physicochemical Control, Allopurinol, Identification, Dissolution, Evaluation, Uniformity.

ÍNDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT.....	ii
I. INTRODUCCIÓN	1
II.MATERIAL Y MÉTODO.....	8
III.RESULTADOS.....	18
IV.DISCUSIÓN	19
V.CONCLUSIONES.....	25
VI.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
VII. ANEXOS	33

I. INTRODUCCIÓN

Son muchos los factores dinámicos científicos, sociales y económicos que configuran la industria farmacéutica. Pues es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; está constituida por organizaciones públicas y privadas. Se fundamenta en la investigación y desarrollo de medicamentos para prevenir o tratar diversas enfermedades y alteraciones que se presenten en la población ¹.

La industria farmacéutica ofrece productos de calidad a la población, mediante la herramienta básica como es el control de calidad, el cual permite asegurar que los productos fabricados cumplan una serie de requisitos fisicoquímicos y microbiológicos, que los definen como de calidad. Se debe combinar una serie de sistemas, procedimientos y realizar actividades que estén acorde con los estándares de calidad para mantener el control en la proceso manufactura y obtener un trabajo de calidad ².

El control de calidad es la parte de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) que se refiere al muestreo, especificaciones, ensayos, procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen.

También abarca ensayos de conformidad de los principios activos, excipientes y productos farmacéuticos empleando métodos “oficiales” incluyendo métodos establecidos por las farmacopeas, procedimientos analíticos validados por el fabricante y aprobados por la autoridad gubernamental relevante del país para autorizar la comercialización o procedimientos analíticos validados desarrollados por el laboratorio fabricante ³.

Las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen un conjunto de normas mínimas establecidas para la ejecución de los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos y cuya característica de diseño deben estar dentro de los límites aceptados y vigentes ⁴.

La calidad de un producto farmacéutico está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia u otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de manufactura que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina ⁵.

La aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte de los fabricantes, asegura que todos los lotes de los productos farmacéuticos sean elaborados con materias primas de calidad, que cumplan con las especificaciones de la farmacopea tomada como referencia, que se hayan envasado y rotulado en forma correcta, sean estables y tengan la adecuada disponibilidad durante su vida útil si se mantienen en las condiciones especificadas en las normas de almacenamiento e indicaciones en el rotulado ^{5,6}.

De acuerdo al producto que se fabrica se realizan análisis fisicoquímicos y análisis microbiológicos. Los análisis fisicoquímicos que se realizan a las tabletas como producto terminado son características organolépticas, identificación, disolución, valoración (contenido), uniformidad de dosificación, entre otros.

El análisis organoléptico como método de evaluación, se basa en el empleo de los sentidos (olfato, vista, tacto). Consiste en verificar las características básicas de los medicamentos y evaluar su calidad en función de las posibles variaciones del aspecto, forma, color y olor. Se trata de realizar una descripción cualitativa sobre el producto terminado ⁷.

El peso promedio se realiza de acuerdo a lo que indica la técnica analítica vigente del fabricante, las tabletas son seleccionadas al azar de la muestra, se pesa individualmente y se registra el peso. El peso promedio sirve para estimar la cantidad de tabletas defectuosas, la uniformidad de dosis del principio activo en un lote. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado, pequeñas variaciones en la longitud del punzón y suciedad en el interior puede causar variación en el peso de las tabletas ⁸.

La determinación de identidad de un principio activo se efectúa mediante técnicas cromatográficas, espectrofotométricas (UV-Vis), espectrometría de infrarrojo, masas, resonancia magnética nuclear, etc., en las que se compara la sustancia de prueba con la de referencia. Aparte del uso como métodos de identificación, muchos sirven también para calcular el contenido de principios activos; precisan, sin embargo, de técnicas más complejas que las exigidas por las pruebas básicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), como pueden ser el análisis volumétrico o espectrofotométrico y la cromatografía en capa fina ^{7,9}.

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación del principio activo, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal.

La prueba de disolución se considera una de las pruebas de control de calidad más importantes, además de proporcionar información de manera indirecta sobre la disponibilidad fisiológica de un fármaco también provee información sobre la uniformidad de un lote a otro y estabilidad del producto. Generalmente busca Q del 75%, luego de una

cantidad específica de tiempo. Se reporta el valor Q (cantidad de producto disuelto en un momento específico de tiempo) que se encuentra entre 85% y 115% o según lo indique el método^{10,11}.

El equipo de disolución cuenta con un recipiente para colocar los vasos en un baño térmico a una temperatura adecuada. La Farmacopea de Estados Unidos de América (USP) clasifica a los disolutores en cuatro tipos de aparatos: Aparato 1 (Aparato con Canastilla), Aparato 2 (Aparato con Paleta), Aparato 3 (Cilindro Oscilante) y Aparato 4 (Celda de Flujo).

En la disolución de Alopurinol tableta, la USP recomienda utilizar como elemento de agitación una paleta (Aparato 2). El aparato 2 está compuesto por un aspa y un eje. Se coloca el eje propulsor de forma tal, que su eje central este a una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente. El aspa y el eje rígidos son de metal o material inerte adecuado. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo, para evitar que floten^{11,12}.

La valoración es una prueba específica e indicadora de la estabilidad para determinar el contenido del medicamento. En general, la aceptación a priori de una variación de $\pm 10\%$ en los límites de un atributo de calidad a partir de la cantidad declarada esperada (100%) en la mayoría de los casos pretende tomar en cuenta la variabilidad de la fabricación y la estabilidad durante la vida útil, y se basa principalmente en la noción de que tal variación en un atributo de calidad tiene poca probabilidad de ocasionar un impacto adverso

perceptible en el resultado clínico deseado. Los criterios de aceptación de 95,0%-105,0% se usan con justificación (p.ej., para medicamentos con un índice terapéutico estrecho) ¹³.

En la USP N°40, se reporta un método analítico por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) para la valoración del principio activo de Alopurinol.

La HPLC, es una técnica de separación constituida por una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida. Las separaciones se logran por partición, adsorción o procesos de intercambio iónico, según el tipo de fase estacionaria empleada. Los compuestos a analizar se disuelven en un líquido orgánico y la mayoría de las separaciones tienen lugar a temperatura ambiente ¹⁴.

Para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Para suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis única destinada para administración externa o cutánea no se aplica la especificación de uniformidad de unidades de dosificación. La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, uniformidad de contenido o variación de peso.

La uniformidad de contenido se basa en la valoración individual del contenido de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados. La uniformidad de contenido se puede aplicar en todos los casos. Además se requiere para todas las formas farmacéuticas que no cumplen las condiciones para la prueba de variación de peso.

La uniformidad por variación de peso es un procedimiento destinado a establecer la variabilidad de la masa de las unidades de dosificación que componen la muestra de

determinado lote. Los requisitos para la uniformidad por variación de peso deben aplicarse cuando el producto a ensayar contiene 50 mg o más de un principio activo el cual corresponde al 50 % o más del peso de la unidad de la forma farmacéutica.

Se lleva a cabo una valoración del fármaco en una muestra representativa. Este valor es el resultado A, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. Se debe asumir que la concentración es uniforme. Calcular el contenido, expresado como porcentaje de la cantidad declarada, a partir del peso de la tableta individual y del resultado de la valoración calcular el valor de aceptación ¹⁵.

El Alopurinol es un medicamento indicado para tratamiento de la artritis gotosa, en la profilaxis y tratamiento de hiperuricemia, en la nefropatía inducida por ácido úrico y en la profilaxis de litiasis renal por ácido úrico ¹⁶.

El Alopurinol es un profármaco de estructura purínica cuyo principal metabolito activo, es el oxipurinol, inhibidor de la enzima xantina oxidasa (XO), enzima convertidora de la hipoxantina en xantina y de ésta en ácido úrico. El oxipurinol al inhibir a la xantina oxidasa, inhibe la oxidación de las purinas naturales, disminuyendo de esta manera la formación de ácido úrico ¹⁷.

Presenta reacciones adversas frecuentes, dermatitis alérgica (rash); poco frecuente como diarrea, indigestión, náusea, vómito y dolor abdominal; raras como náusea, vómito, escalofríos, dolores musculares, fiebre, dermatitis ¹⁶.

Las prácticas pre-profesionales se convierten en una clave para la formación del egresado en farmacia y bioquímica, lo que le permite ampliar y aplicar los conocimientos

obtenidos. Además le permite adquirir habilidades y destrezas que solo se logran con el ejercicio y la práctica diaria.

El egresado en la industria farmacéutica, va a tener amplia variedad de salidas profesionales en la que se puede desenvolver y laborar, como dirección técnica, control de calidad, fabricación, gestión comercial, documentación regulatoria y científica, etc. Los egresados colaboran en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. En la validación de métodos, calificación de equipos; adquieren conocimiento y práctica de cómo manejar los equipos para los análisis fisicoquímicos de materia prima, producto terminado, estabilidad del producto y como obtener los resultados experimentales.

Por lo expuesto anteriormente, este informe describe los ensayos fisicoquímicos que se realizaron a las tabletas de Alopurinol 300 mg según la Farmacopea de Estados Unidos de América (USP) en la versión N° 40 en un laboratorio farmacéutico nacional.

Objetivo general:

- ✓ Realizar el control Fisicoquímico de Alopurinol 300 mg tableta de un laboratorio farmacéutico nacional, según las especificaciones de la Farmacopea de Estados Unidos de América (USP) en la versión N° 40 y Técnica Analítica de Producto Terminado.

II. MATERIAL Y MÉTODO

1. MATERIAL

1.1. MUESTRA Y ESTÁNDARES

MUESTRA PARA ANÁLISIS

80 tabletas Alopurinol de 300 mg tableta, Lote: 10713758

ESTÁNDARES

Nombre: Alopurinol (estándar secundario)

Nº Análisis: S-57/15

Potencia: 98,838 % t/c

Fecha de expira: 05-2019

El estándar secundario es un patrón de trabajo, cuya potencia se obtiene comparándola con un patrón primario.

Nombre: Hipoxantina (estándar interno)

Lote: SCD45821V

Potencia: > 99 %

Fecha de expira: 06-2021

El estándar interno es un patrón de referencia que va indicar que el análisis cromatográfico se está desarrollando en forma correcta.

1.2. SOLVENTES Y REACTIVOS

- Agua Purificada (Norma USP)
- Ácido clorhídrico
- Fosfato de amonio monobásico
- Hidróxido de sodio
- Alcohol deshidratado
- Ácido acético glacial
- Éter etílico anhidro

1.3. MATERIAL DE LABORATORIO

- Material de vidrio de uso común de laboratorio
- Viales para HPLC
- Tapas y septas para viales
- Filtros de nylon 0,2 μm de porosidad
- Jeringas de plástico: 5 mL, 10 mL, 25 mL
- Porta filtro
- Papel filtro whatman N°42
- Pizeta con agua purificada

1.4. EQUIPOS DE OFICINA

- Calculadora científica
- Computadora
- Impresora

1.5. EQUIPOS DE LABORATORIO

- Balanza Analítica Ohaus Adventurer
- Balanza Analítica Ohaus Discovery
- Cromatógrafo Líquido LaChrom Ultra Hitachi
- Columna cromatografía: L1, 25 cm x 4 mm (5µm)
- Disolutor ELECTROLAB EDT-08Lx
- Espectrofotómetro UV/Visible- UV Agilent
- Espectrofotómetro Infrarrojo - Perkin Elmer

2. MÉTODO ANALÍTICO ^{18,19}

2.1. ASPECTO

Se observó las tabletas sobre fondo blanco y con luz blanca.

2.2. PESO PROMEDIO

Se obtuvo el peso promedio de 20 tabletas

- **Especificación:** 503, 5 mg/tab - 556,5 mg/tab

2.3. IDENTIFICACIÓN DE ALOPURINOL

- **Método:** Espectrometría Infrarrojo
- **Referencia:** USP Vigente N°40
- **Especificación:** El espectro de absorción (infrarrojo) IR obtenido de la muestra presento picos máximos solo a las mismos números de onda que el estándar secundario.

Procedimiento: se extrajo una cantidad de tabletas finamente pulverizadas, que equivalía a aproximadamente a 50 mg de Alopurinol, mediante trituración con 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N. Se filtró, y acidificó el filtrado con ácido acético 1 N, se recolectó el Alopurinol precipitado (se dejó transcurrir unos 15 minutos para que se produzca suficiente precipitación), se lavó el precipitado con 3 mL de alcohol deshidratado, en porciones, y finalmente se lavó con 4mL de éter etílico anhidro. Se permitió que se seque al aire durante 15 minutos, luego se secó a 105°C durante 3 horas: el residuo así obtenido cumplió con los requisitos de la prueba de identificación de Alopurinol por absorción en el infrarrojo.

2.4. ENSAYO DE DISOLUCIÓN

Método: Espectrofotométrico

Referencia: USP vigente N°40

Especificación: no menos de 75% (Q) en 45 minutos.

2.4.1. CONDICIONES DE DISOLUCIÓN

Medio de disolución: Ácido clorhídrico 0,01 N

Volumen : 900 mL

Aparato 2 (paleta) : 75 rpm

Tiempo : 45 minutos

2.4.2. PROCEDIMIENTO

Solución madre del estándar: Se pesó una cantidad equivalente a 40 mg de Alopurinol estándar de referencia tal cual y transfirió a una fiola de 200 mL. Se adicionó 10 mL de

hidróxido de sodio 0,1 N, se sometió a ultrasonido por 2 minutos, se agitó mecánicamente durante 10 minutos, se diluyó a volumen con medio de disolución y se mezcló.

Solución estándar: Se transfirió 5,0 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL, se llevó a volumen con medio de disolución y se mezcló. (Concentración aproximada: 0,01 mL).

Solución muestra: concluido el tiempo de disolución se muestreó 25 mL de cada vaso de disolución, se filtró individualmente a través de un porta filtro conteniendo papel filtro de velocidad media (watman N° 42) a un recipiente de vidrio, descartando los primeros mL.

Se transfirió 3,0 mL del filtrado a una fiola de 100 mL y se completó a volumen con medio de disolución. (Concentración aproximada: 0,01 mL).

2.4.3. LECTURA

Se determinó las absorbancias de las soluciones estándar y muestra en un espectrofotómetro UV/Visible a 250 nm, utilizando medio de disolución como blanco y una celda de cuarzo de 1cm.

2.2.4. CÁLCULO

$$= \frac{5}{200} \cdot \frac{\%}{100} \cdot \frac{900}{300} \cdot \frac{100}{3} \cdot 100$$

Donde:

- X: Porcentaje de Alopurinol disuelto
- Wst: Peso del estándar de Alopurinol, en mg
- Pot% t/c: Potencia de estándar en porcentaje de droga tal cual
- Abs mp: Absorbancia de la muestra

- Abs st: Absorbancia del estándar

2.5. VALORACIÓN DE ALOPURINOL

Declarado: Alopurinol 300mg/tableta

Referencia: USP Vigente N°40

Método: Cromatografía líquida de Alta Performance (HPLC)

Especificación: 279,0 mg/tab - 321,0 mg/tab (93,0 % - 107,0%)

2.5.1. CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Longitud de onda: 254nm

Flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 15µL

DSR iny: No mayor de 3,0%

Aptitud de sistema

- **Resolución:** No menos de 5 entre el analito y el estándar interno
- **Desviación estándar relativa:** No más de 3% para inyecciones repetidas

[Nota: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,6 para

Hipoxantina y 1. 0 para Alopurinol]

2.5.2. PROCEDIMIENTO

Fase Móvil: se preparó una solución acuosa de fosfato monobásico de amonio 0,05 M. Se colocó al ultrasonido por 5 minutos. Se filtró por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad, se desgasificó en vacío de 5 minutos.

Solución Estándar Interno: El día de su uso, se pesó aproximadamente 50 mg de Hipoxantina, se transfirió a una fiola de 50 mL, se adicionó 10 mL Hidróxido de sodio 0,1 N, se agitó mecánicamente hasta disolución (aproximadamente 10 minutos), se diluyó a volumen con agua purificada y se mezcló.

Solución estándar: El día de su uso, se pesó aproximadamente 50 mg de Alopurinol estándar de referencia tal cual y se transfirió a una fiola de 50 mL. Se adiciono 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N, se agitó mecánicamente por 10 minutos, se completó a volumen con agua purificada y se mezcló. Se transfirió 4,0 mL de esta solución y 2, 0 mL de la solución de estándar interno a una fiola de 200 mL, se diluyó con fase móvil a volumen y se mezcló. Se filtró por membrana de nylon de 0,2 μm de porosidad (concentración aproximada: 0,02 mg/mL).

Solución muestra: Se pesó y se redujo a polvo fino no menos de 20 tabletas. Se transfirió una porción del polvo, pesado con exactitud, que equivalía aproximadamente a 50 mg de Alopurinol a una fiola de 50 mL. Se agregó 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N, se agitó mecánicamente por 10 minutos, se completó a volumen con agua y se mezcló [a partir de este momento, se realizó el resto de la valoración sin demora]. Se filtró a través de un porta filtro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media (watman N° 42) a depósitos de vidrio, descartando los primeros 10 mL. Se transfirió 4,0 ml de líquido filtrado y 2,0 mL de la solución estándar interno a una fiola de 200 mL. Se completó a volumen con fase móvil y se mezcló. Se filtró por membrana de nylon de 0,2 μm de porosidad (concentración aproximada: 0,02 mg/mL).

2.5.3. CÁLCULO

$$= \frac{4}{50} \frac{\%}{200} \frac{50}{100} \frac{200}{4}$$

Donde:

- X: mg de Alopurinol por tableta
- Wst: Peso del estándar en mg
- Wmp: Peso de la muestra en mg
- Pot % t/c: Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual
- Ru: Cociente de respuesta entre los picos de Alopurinol y de Hipoxantina, en la muestra
- Rs: Cociente de respuesta entre los picos de Alopurinol y de Hipoxantina, en la solución estándar
- PP: peso promedio de las tabletas en mg

2.6. UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

Se determinó la uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas según USP

Vigente N°40, Técnica General <905>

Método: Variación de peso

Referencia: USP Vigente N°40

Especificación: Valor de aceptación (AV) L1%; L1=15,0

Formula General: $AV = |M - K| + KS$

- : Promedio de los contenidos individuales
- M: Valor de referencia

- K: Constante de aceptabilidad
- Si $n = 10$, entonces $k = 2,4$
- Si $n = 30$, entonces $k = 2,0$
- n: tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)
- s: desviación estándar de la muestra

T: contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. A menos que se indique de otro método, T es 100, 0 % o T es el contenido deseado aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.

Tabla 1: Cálculo de valor de aceptación de la uniformidad de unidades de dosificación.

Variable	Condiciones	Valor
M (Caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5$	Si $98,5\% \leq T \leq 101,5\%$, entonces	$M = (AV = ks)$
	Si $T < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ $(AV = 98,5 - ks)$
	Si $T > 101,5\%$, entonces	$M = 101,5\%$ $(AV = T - 101,5 + ks)$
M (Caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Si $98,5\% \leq T \leq 101,5\%$, entonces	$M = (AV = ks)$
	Si $T < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ $(AV = 98,5 - ks)$
	Si $T > 101,5\%$, entonces	$M = T\%$ $(AV = T - 101,5 + ks)$

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

A los datos obtenidos se le realizó tratamiento estadístico con estimadores de tendencia central (promedio), desviación estándar y desviación estándar relativa utilizando el programa Microsoft office Excel y software del equipo.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

III. RESULTADOS

Tabla 1. Control fisicoquímico de Alopurinol 300 mg tableta.

ENSAYO	Especificación	Resultado	Criterio de aceptación
ASPECTO	Tabletas circulares, biconvexas de color anaranjado ranuradas en una de sus caras.	Tabletas circulares, biconvexas de color anaranjado ranuradas en una de sus caras.	Conforme
PESO PROMEDIO	503,5 mg/tab -556,5 mg/tab	529,3 mg/tab	Conforme
IDENTIFICACIÓN	El espectro de absorción IR de la muestra presenta máximos solo a los mismos números de onda que el estándar.	El espectro de absorción IR de la muestra presenta máximos solo a los mismos números de onda que el estándar.	Conforme
DISOLUCIÓN	No menos de 75% (Q) en 45 minutos	98 % \pm 0,888 %	Conforme
VALORACIÓN	279, 0 mg/tab - 321,0 mg/tab	299, 5 mg/tab	Conforme
	93,0% - 107,0%	99,8 % \pm 1,466 %	
UNIFORMIDAD POR VARIACIÓN DE PESO	Valor de Aceptación (AV) L1 %; L1 =15,0	0,4%	Conforme

IV. DISCUSIÓN

El control fisicoquímico de las tabletas de Alopurinol 300 mg se realizó mediante la técnica analítica de producto terminado del laboratorio fabricante; además de la farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) en la versión N°40.

Las farmacopeas son códigos oficiales, recogen estándares y requisitos de calidad de las materias primas farmacéuticas de mayor uso y formas farmacéuticas. Establecen normas de referencia que constituyen herramientas fundamentales para garantizar la calidad de los medicamentos y a su vez permiten fortalecer el mercado farmacéutico ²⁰.

Hay que tener en cuenta que el medicamento adquiere un valor nominal de acuerdo a sus características organolépticas y terapéuticas. Por tal motivo se debe tener un estricto control de calidad en su fabricación.

Está claro pues, que la calidad no es el resultado de la casualidad sino que es la consecuencia de un esfuerzo planificado que nace en el diseño del producto, pasa por la producción del mismo y termina en la satisfacción del cliente. Pero, la calidad tampoco es estática, sino dinámica, debe estar en continuo movimiento y cambiarla en función de los requerimientos de los usuarios ^{21,22}.

El análisis organoléptico, desde la perspectiva del fabricante, que toma al aspecto como el ensayo que le permite evaluar la calidad de las tabletas de Alopurinol 300 mg, y que al analizar estas presentan forma circular, biconvexas, de color anaranjado y ranuradas en una de sus caras. Estos resultados indican que no han sufrido ninguna alteración en su proceso

de fabricación (Tabla 1). Estos resultados están de acuerdo con las especificaciones establecidas en la técnica analítica. Al presentar alguna variación constituye signos de posible inestabilidad en el producto farmacéutico.

La técnica analítica indica que se debe pesar individualmente 20 tabletas, registrar el peso en el formato de reporte del producto y calcular el peso promedio. El resultado del peso promedio de Alopurinol 300 mg tableta, es de 529,3 mg/tab (Tabla 1). El valor presentado esta dentro del rango de la especificación que es 503,5 mg/tab - 556,5 mg/tab. Si se comprara cada uno de los pesos de las tabletas y al ordenarlos presentan un peso mínimo de 526,4 mg/tab y un máximo de 533,1 mg/tab, indicando de esta manera que los pesos tienen una mínima variación entre sí (anexo 1).

Por otro lado es importante resaltar que no existe una regla que regule el peso que deben poseer las tabletas, queda a disposición de cada laboratorio estipular el peso del comprimido, el cual puede variar por diversos factores como: tipo, cantidad y voluminosidad de los excipientes utilizados en la formulación. El estricto cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación durante la granulación y etapas de compresión aseguran la uniformidad de peso en la tableta ²³.

La identificación por infrarrojo (IR) de Alopurinol 300 mg tableta, presenta picos máximos solo a los mismos números de onda que el estándar secundario (Tabla 1). Teniendo en cuenta la molécula y el espectro IR de Alopurinol se pueden identificar grupos funcionales por los picos máximos de números de onda que van de 3200 - 3100 cm^{-1} para los OH; de 3500 - 2700 cm^{-1} aparecen tensiones de enlace N-H, C-H; y de 1800 - 1500 cm^{-1} aparecen tensiones de dobles enlaces en aromáticos, C=C, C=N.

De 1500 - 900 cm^{-1} aparece una zona de huella dactilar (denominada así porque en ella cada compuesto presenta un conjunto de bandas característico que lo diferencia del resto de los compuestos). Aparecen las tensiones de C-C, C-O y C-N. Es una zona muy compleja y es difícil hacer correlaciones. En la zona de 900 - 500 cm^{-1} aparecen las flexiones fuera del plano. Estas bandas no tienen tampoco mucha utilidad excepto en los anillos aromáticos y se usa para localizar los sustituyentes en los carbonos del anillo (Anexo 2)²⁴.

Este ensayo debe ser lo más específico posible, debe ser capaz de discriminar compuestos parecidos o de estructura relacionada que pueden formar parte de la muestra. Las frecuencias de las bandas de IR de grupos funcionales son características y rara vez varían de un compuesto a otro pero la intensidad y la anchura de la banda sí varía. Además la interacción entre grupos funcionales dentro de una molécula puede dar origen a cambios en el número de onda e intensidad de las bandas²⁵.

En el ensayo de disolución, el resultado promedio del análisis de las 6 tabletas es un 98 % de principio activo disuelto (Tabla 1). Encontrándose el resultado dentro de la especificación del producto con un valor no menor de 75% Q (es el porcentaje de ingrediente activo disuelto) en 45 minutos.

Rustrían E. (2010) Al comparar la intercambiabilidad terapéutica de tabletas de Alopurinol de 300 mg hace una comparación del promedio de los porcentajes de disolución, el de referencia tiene un porcentaje de 103,31% y el de la muestra de Alopurinol A un 93,46%, Alopurinol B 88,78% y por último Alopurinol C 99,84%²⁶.

García C. (2012) Al estudiar la determinación de parámetros de desempeño del método de disolución de tabletas de alopurinol 300 mg. Obtiene como resultado promedio de la disolución de las tabletas de Alopurinol un porcentaje de 107,51 % ²⁷.

Al hacer una comparación de los resultados obtenidos, se demuestra que el porcentaje de disolución de 98% del material en estudio con el de Rustrían E. de 99,84% son más cercanos. La cercanía del porcentaje de disolución puede ser porque tienen excipientes y mezclado en cantidades similares al igual que la fuerza y velocidad compresión.

Mientras que el resultado de García C. de 107,51% es más distante con el resultado en estudio de 98 %, debido a que quizás el mezclado del principio activo con los excipientes no ha sido homogéneo; la formulación, el tiempo de permanencia del punzón en la matriz no han sido los mismos. Por otro lado la fuerza de compresión debió ser menor para el resultado del estudio de García C. por eso es que hubo mayor porcentaje de principio activo disuelto.

La prueba de disolución siempre ha sido un aspecto importante, porque asegura la calidad y ayuda a optimizar su absorción en el tracto gastrointestinal; además de ello es un requerimiento establecido por la farmacopea para las formas de dosificación oral sólidas, donde la absorción del medicamento es necesaria para que este lleve a cabo el efecto terapéutico ²⁸.

En el ensayo de la valoración de Alopurinol 300 mg tableta, se obtuvo un resultado promedio de 299,5 mg/tab, encontrándose dentro del rango de la especificación 279,0 mg/tab - 321,0 mg/tab, el porcentaje de la valoración es de 99,8% con una desviación

estándar de 1,466%. El valor de la valoración está dentro del rango de 93,0% - 107,0% (Tabla 1).

El valor de la desviación estándar relativa indica que no hay mucha variabilidad del contenido del principio activo en las muestras del producto analizado y que el resultado es óptimo para el ensayo de valoración del Alopurinol 300 mg tableta. La USP en su versión N° 40 indica que desviación estándar relativa no debe ser mayor de 3,0% para inyecciones repetidas en el análisis de Alopurinol tableta, demostrando de esta manera que se está cumpliendo con la especificación.

La prueba de valoración, consiste en realizar un análisis de manera cuantitativa del producto, para poder determinar el contenido de uno o más componentes de la muestra. Hay que tener en cuenta que en este análisis se debe tener bastante precisión en el momento de pesar la muestra ²⁹.

En el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación por el método de variación de peso se obtuvo un valor de 0,4%, encontrándose dentro del rango de aceptación de la especificación, $(AV) \leq L1 \%$; $L1 = 15,0$ (Tabla 1). Además la USP señala que se cumple el requisito para uniformidad de dosificación si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a $L1 \%$.

El ensayo de uniformidad permite evaluar la constancia del proceso de manufactura en aspectos críticos como los relacionados con la homogeneidad de la mezcla y que todo el lote del producto tenga la misma dosis del principio activo y los excipientes, así como con el proceso de compresión en sí. El ensayo de uniformidad se determina, teniendo en cuenta

la dosificación que declara el fabricante y la proporción del producto en cuanto a su peso de la tableta ³⁰.

Por el valor de aceptación bajo y la diferencia mínima en el peso de las tabletas se infiere que se ha realizado un buen mezclado, la dosificación de excipientes y principio activo ha sido igual en todo el lote fabricado. Un factor inmerso en la uniformidad y tableteado es la velocidad óptima de compresión (tiempo de permanencia del punzón en la matriz). Si la velocidad está por debajo de la óptima hay un llenado inconsistente de la matriz y por ende variabilidad en el peso de la tableta lo que impacta en la uniformidad.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOCQUÍMICA

V. CONCLUSIONES

- ✓ Al realizar el control fisicoquímico de Alopurinol 300 mg tableta de un laboratorio farmacéutico nacional, se determinó que cumple con las especificaciones de la Farmacopea de Estados Unidos de América (USP) en la versión N° 40 y Técnica Analítica de Producto Terminado.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keith T. Industria farmacéutica. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. España; [Internet]. 2001. [Citado 15 de octubre del 2018]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo3/79.pdf>
2. Romero A. Desarrollo de nuevas metodologías analíticas en el control de calidad de la industria farmacéutica. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Química. España; [Internet]. 2001. [citado 15 de octubre del 2018]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3127/marg1de9.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 957. [Internet]. 2010. [citado 15 de octubre del 2018]. Disponible en: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/TRS957_annex1_SPANISH.pdf
4. Organización Mundial de la Salud. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para preparaciones farmacéuticas, trigésimo cuarto informe. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 863; [Internet]. 2000. [Citado 27 de octubre del 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42258/WHO_TRS_863_spa.pdf?sequence=1

5. Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
Manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos. Lima, Perú; Minsa/Digemid; [Internet]. 1999. [Citado 27 de octubre del 2018]. Disponible en:
http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/1999/RM_055-1999-SA.pdf
6. El Peruano. Decreto Supremo que modifica el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Perú; [Internet]. 2018. [Citado 27 de octubre del 2018] Disponible de:
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS-021-2018.pdf>
7. Daste C. Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. Monografía previa a la obtención del título de Licenciado en Ciencias Químicas, Especialidad en Química Analítica. Quito, Ecuador; [Internet]. 2015. [Citado 15 de octubre del 2018]. Disponible en:
<http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8731/Control%20de%20Calidad%20en%20la%20Industria%20Farmac%C3%A9utica.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Remington A. Farmacia, Ciencia de la Farmacia; editorial Panamericana 20ava edición; Vol. 1, Argentina; [Internet]. 2003; p: 148. [Citado 02 de diciembre del 2018]. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=Av4IIsyH->

qcC&pg=PA148&dq=control+de+calidad+a+tabletas&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwif8c3fvoffAhXKslkKHScXCOCQ6AEIKjAA#v=onepage&q=control%20de%20calidad%20a%20tabletas&f=false

9. Vinod S. Dissolution: a quality control test vs. a bioequivalence test. Dissolution Technologies, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. United States of America; [Internet]. 2001; 8(4): 1-2. [Citado 08 de noviembre del 2018] Disponible en: http://www.dissolutiontech.com/DTresour/1101Art/DTNov01_art_1.pdf
10. Molina L., Ramírez J. Diseño y Desarrollo de una Formulación por Compresión Directa para Tabletas de Diltiazem 60mg. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Perú; [Internet]. 2007. [Citado 08 de noviembre del 2018]. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/1107/Molina_rl.pdf?sequence=1&isAllowed=y
11. Macías A., Suárez G. Estudio de los parámetros de calidad de las tabletas de ciprofloxacino 500 mg genéricos, elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos del Ecuador y su comparación con el producto innovador. Quito, Ecuador; [Internet]. 2017. [citado 08 de noviembre del 2018]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/20139/1/BCIEQ-T-0201%20Macias%20Arreaga%20Abel%20Adr%C3%ADan%3B%20Su%C3%A1rcez%20Mateo%20Gen%C3%A9sis%20Liliana.pdf>
12. Farmacopea de Estados Unidos de América. [USP 40]. Disolución. 2018; Vol. 1, <711> p. 632-642.

13. Farmacopea de Estados Unidos de América. [USP 40]. Medicamentos Orales- Pruebas de Calidad. Valoración. 2018 ; Vol. 1 <2> p. 83-84
14. Farmacopea de Estados Unidos de América. [USP 40]. Cromatografía, Cromatografía de Líquidos (HPLC) 2018; Vol. 1, <621> p. 546-558.
15. Farmacopea de Estados Unidos de América. [USP 40]. Uniformidad de unidades de dosificación. 2018; Vol. 1, <905> p. 866-869.
16. Lozano J. Hiperuricemia y gota. Clasificación, clínica y tratamiento. ELSEVIER, 2004; 23: 82-88. <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13061799>
17. Ministerio de Salud. Formulario nacional de medicamentos esenciales. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). 2005. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1741.pdf>
18. Técnica analítica de producto terminado. Departamento de Control de Calidad. Alopurinol 300 mg tabletas. TPT209. Ed.15. Perú. Vigente desde 09 de agosto del 2017 hasta agosto del 2019.
19. Farmacopea de Estados Unidos de América. [USP 40]. Alopurinol, Monografías Oficiales. 2018; Vol. 1. P. 2885-2886.
20. Lorén J. Bibliografía Farmacéutica: Farmacopeas. Universidad Cardenal Herrera-CEU. Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud. Valencia. 2002. [Citado 26 de noviembre del 2018] Disponible en:
http://dspace.ceu.es/bitstream/10637/7233/1/Bibliograf%C3%ADa%20farmac%C3%A9utica_Farmacopeas_I%20Exposici%C3%B3n.pdf
21. Navarro, D. Aplicación de la calidad integral al medicamento. Zaragoza: Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. España; [Internet]. 2014. [Citado 26 de

- noviembre del 2018] Disponible en:
<http://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento66.pdf>
22. García, C., Campoverde, J., Jaramillo, C. Control de Calidad de los Medicamentos. Vol. 1. Universidad Técnica de Machala. Ecuador; [Internet]. 2015. [Citado 23 de noviembre del 2018] Disponible en:
http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/6656/4/23%20CONTROL%20DE%20LA%20CALIDAD%20DE%20LOS%20MEDICAMENTOS%20VOL%20I_opt%20%281%29.pdf.
23. León G., Osorio M., Matiz G. Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de acetaminofén 500 mg disponibles en el mercado colombiano. Revista Cubana de Farmacia. [Internet]. 2015; 49(4):630-640. [Citado 5 de diciembre del 2018] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v49n4/far04415.pdf>
24. Gary C. Química Analítica. Absorción en Infrarrojo y Estructura Molecular. Ed. 6. México. MCGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S. A. 2009 p.469-472.
25. Alcalá M. Utilización de la Espectroscopia NIR en el Control Analítico de la Industria Farmacéutica. Universidad Autónoma de Barcelona. Tesis doctoral. [Internet]. 2006. [Citado 2 de diciembre del 2018] Disponible en:
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3227/mab1de1.pdf?sequence=1>
26. Rustrián E. Intercambiabilidad terapéutica de tabletas de Alopurinol de 300 mg elaboradas en laboratorios nacionales comparadas con el producto innovador a través de perfiles de disolución. Tesis para optar el título de Química Farmacéutica. Guatemala; [Internet]. 2010. [Citado 5 de diciembre del 2018] Disponible en:

http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2995.pdf?fbclid=IwAR0tIpsRxp7fE36U5hbY7AY3VZByltKnft19v16s2c1te14_HrRRkJo4x-I

27. García C. Determinación de parámetros de desempeño del método de disolución de tabletas de Alopurinol 300 miligramos aplicando espectrofotometría ultravioleta visible. El Salvador; [Internet]. 2012. [Citado 5 de diciembre del 2018] Disponible en:
- http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/2158/1/TESIS_PARAMETROS_DE_DESEMPE%C3%91O_DISOLUCION_TABLETAS_ALOPURINOL_300.pdf?fbclid=IwAR1ft9Pi_T7k0nL3y_ysOm1HGnulkzozeUuw9D_EtWJPEGZyJiOH8jAp8c
28. Martínez B. Influencia del recubrimiento acuoso en el método de lacado y en los perfiles de disolución de la Claritromicina. Tesis para optar por el Título Profesional de Química Farmacéutica. Quito; [Internet]. 2015. [Citado 24 de noviembre del 2018] Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/6322/1/T-UCE-0008-063.pdf>
29. Medina J., Berrocal J. Validación de método analítico de valoración de naproxeno sódico 550 mg. tableta por cromatografía líquida de alta performance. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Lima, Perú; [Internet]. 2008. [Citado 25 de noviembre del 2018] Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/865/Medina_jj.pdf?sequence=1

30. Duran D. Análisis Físicoquímico de productos farmacéuticos en las diferentes etapas del proceso de la industria farmacéutica. Universidad de Carabobo, Facultad experimental de ciencias y tecnología. Venezuela; [Internet]. 2011. [Citado 26 de noviembre del 2018] Disponible en: <http://portal.facyt.uc.edu.ve/pasantias/informes/P75515319.pdf>

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

VII. ANEXOS

ANEXO 1: Peso promedio de Alopurinol 300 mg tableta

ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
503,5 mg/tab -556,5 mg/tab	529,3 mg/tab

	Peso promedio (mg/tab)
1	531,7
2	526,8
3	526,9
4	526,4
5	527,1
6	528,1
7	529,4
8	532,6
9	528,3
10	533,1
11	529,2
12	527,4
13	528,7
14	531,2
15	527,6
16	530,9
17	531,7
18	528,2
19	529,2
20	531,3

ANEXO 2:

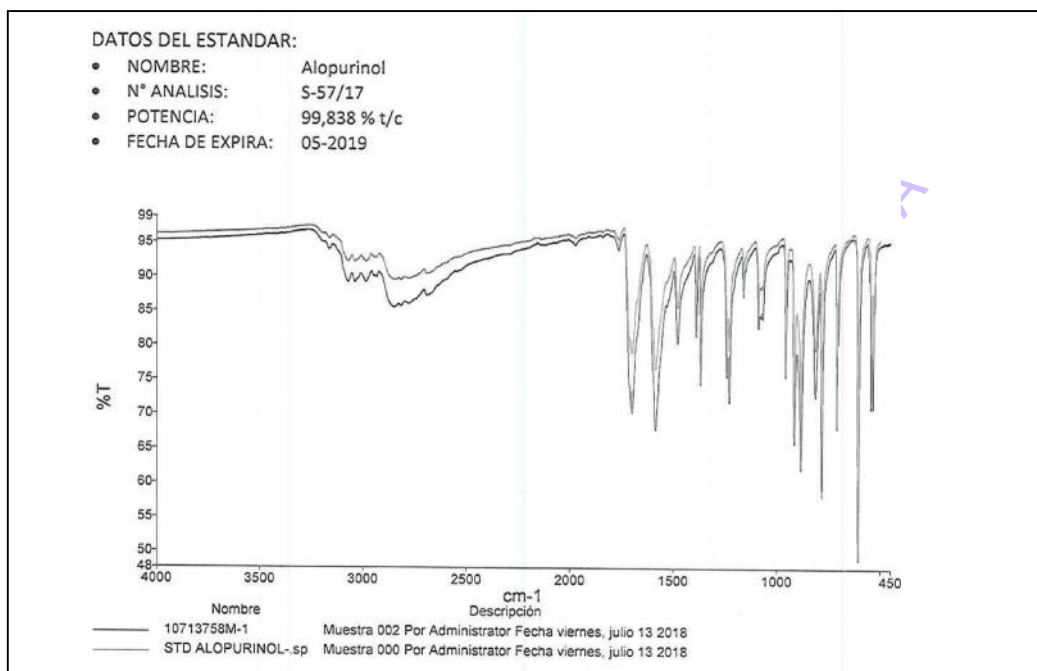


FIGURA 1: Espectro infrarrojo de la identificación de los picos máximos de números de onda de Alopurinol 300 mg tableta

BIBLIOTECA DE FAI

ANEXO 3: Disolución de Alopurinol 300 mg tableta

Ensayo de Disolución de Alopurinol

Potencia: 99,838 % t/c

Método: Espectrofotométrico

Aparato: 2 (paleta)

Especificación: No menos de 75% (Q) en 45 minutos

$$\% = \frac{\frac{5}{100} \cdot \frac{\%}{100} \cdot \frac{900}{300} \cdot \frac{100}{3}}{200} \cdot 100$$

$$= \frac{40,19}{200} \cdot \frac{5}{100} \cdot \frac{\%}{100} \cdot \frac{900}{300} \cdot \frac{100}{3} \cdot 100$$

ESTÁNDAR

ABSORBANCIA

W st: 40,19 mg

0,5762

Muestra mg	ABS muestra	%
Wm1: 525,0	0,5586	97,248
Wm2: 529,1	0,5700	99,233
Wm3: 528,7	0,5714	99,477
Wm4: 533,6	0,5667	98,658
Wm5: 524,5	0,5612	97,701
Wm6: 525,5	0,5636	98,119
RESULTADO		98
DSR		0,888

Leyenda:

Wst: peso del estándar

Wm: peso de la muestra

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ANEXO 4: Valoración de Alopurinol 300 mg tableta

CÁLCULOS:

Potencia: 99, 838% t/c**Peso promedio:** 529,3 mg/tab**Método:** Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC)

$$\text{mg/tab} = \frac{R_u}{R_s} \times \frac{W_{st}}{50} \times \frac{4}{200} \times \frac{\text{Pot\% t/c}}{100} \times \frac{50}{w_{mp}} \times \frac{200}{4} \times pp$$

$$\text{mg/tab} = \frac{50,19}{50} \times \frac{4}{200} \times \frac{99,838}{100} \times \frac{50}{50} \times \frac{200}{4} \times 529,3 = 26522,53078$$

ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
279, 0 mg/tab - 321,0 mg/tab 93,0%-107,0%	299,5 mg/tab 99,8%

RESULTADOS:

ESTÁNDAR	ÁREA ESTÁNDAR	DSR
Wst: 50,19 mg	1,564615588	0,328 %

Wm mg	mg/tab	Promedio mg/tab
Wm1: 88,83	305,8268	302,6087
	299,3906	
Wm2: 88,87	297,3193	296,3999
	295,4805	
RESULTADO		299,5
		99,8 %
DSR		1,466 %

Leyenda:

Wst: peso del estándar

Wm: peso de la muestra

TABLA 1: Cálculo de Áreas de estándar y Áreas de muestra de la valoración de Alopurinol 300mg tableta

VALORACIÓN POR HPLC DE ALOPURINOL										
ESPECIFICACIÓN: 279,0 mg/tab - 321,0 mg/tab (93,0%-107,0%)										
Área muestra Hipoxantina (STD interno)	Área muestra Alopurinol	Cociente de áreas	Área. STD Hipoxantina (STD interno)	Área STD Alopurinol	Cociente de áreas	Factor	mg/tab	W muestra mg	mg/tab	Prom. mg/tab
1662558	2664432	1,6026	1715981	2673921	1,5582463	26522,531	27166,591	88,83	305,8268	302,6087
1704488	2674142	1,5689	1723439	2692195	1,5621063	26522,531	26594,867	88,83	299,3906	
1723505	2686479	1,5587	1723500	2704447	1,5691598	26522,531	26422,762	88,87	297,3193	296,3999
1730043	2679993	1,5491	1726176	2698061	1,5630278	26522,531	26259,356	88,87	295,4805	
			1722093	2704612	1,5705377					PROM. 299,5043
				PROM.	1,5646156					% 99,8348
										DSR % 1,4658

UV-VIS					Hipoxantina	Alopurinol	Hipoxantina	Alopurinol
Sample ID	Sample Amount	Vial	Volume	Total Factor	Retention ...	Retention Time	Area	Area
STD ALOPURINOL	1.0000	191	15	1	5.687	10.113	1715981.0	2673921.0
STD ALOPURINOL	1.0000	191	15	1	5.693	10.120	1723439.0	2692195.0
STD ALOPURINOL	1.0000	191	15	1	5.687	10.113	1723500.0	2704447.0
STD ALOPURINOL	1.0000	191	15	1	5.680	10.107	1726176.0	2698061.0
STD ALOPURINOL	1.0000	191	15	1	5.673	10.100	1722093.0	2704612.0
				Min:	5.673	10.100	1715981.0	2673921.0
				Max:	5.693	10.120	1726176.0	2704612.0
				Mean:	5.684	10.111	1722237.8	2694647.2
					0.008	0.008	3798.485	12674.541
					0.134	0.075	0.221	0.470

FIGURA 2: Áreas del estándar de la valoración por HPLC de Alopurinol 300 mg tableta

UV-VIS					Hipoxantina	Alopurinol	Hipoxantina	Alopurinol
Sample ID	Sample Amount	Vial	Volume	Total Factor	Retention ...	Retention Time	Area	Area
10713758 M1	1.0000	192	15	1	5.680	10.093	1662558.0	2664432.0
10713758 M1	1.0000	192	15	1	5.687	10.107	1704488.0	2674142.0
10713758 M2	1.0000	193	15	1	5.693	10.127	1723505.0	2686479.0
10713758 M2	1.0000	193	15	1	5.680	10.113	1730043.0	2679993.0
				Min:	5.680	10.093	1662558.0	2664432.0
				Max:	5.693	10.127	1730043.0	2686479.0
				Mean:	5.685	10.110	1705148.5	2676261.5
					0.006	0.014	30392.346	9358.610
					0.112	0.137	1.782	0.350

FIGURA 3: Áreas de las muestras de valoración por HPLC de Alopurinol 300 mg tableta

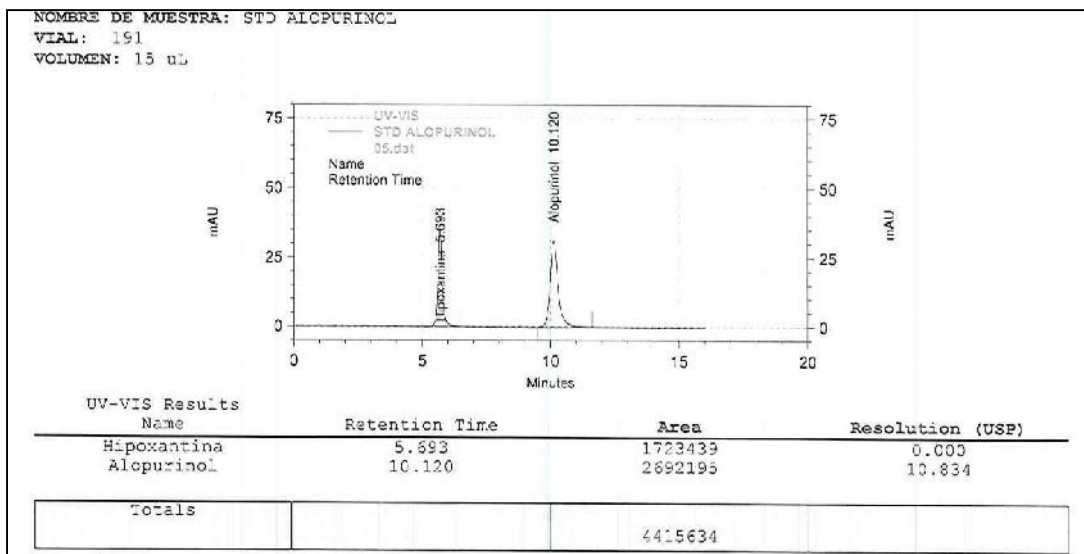


FIGURA 4: Cromatograma del estándar de la valoración por HPLC de Alopurinol 300 mg tableta.

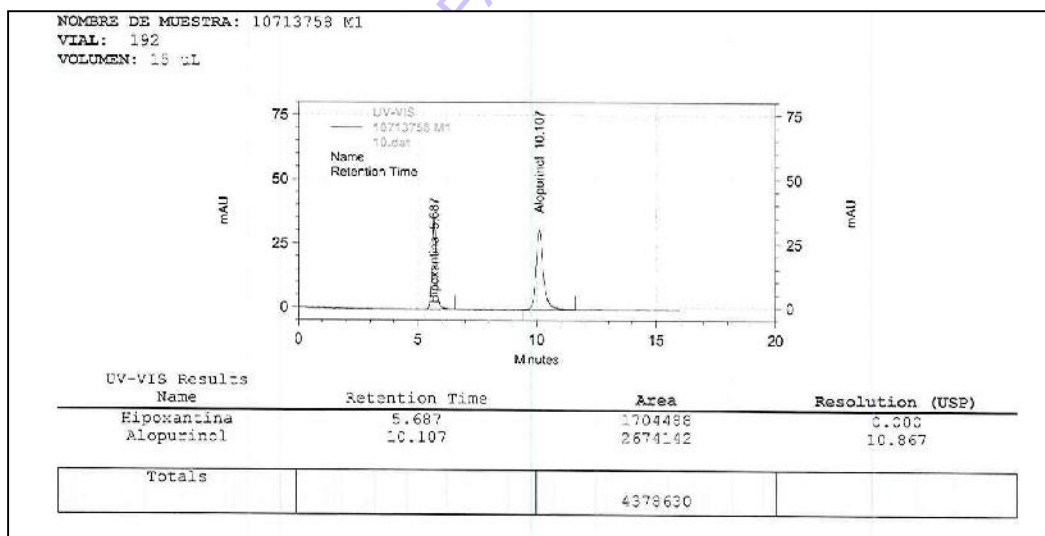


FIGURA 5: Cromatograma de la muestra de valoración por HPLC de Alopurinol 300 mg tableta.

ANEXO 5: Uniformidad de unidades de dosificación de Alopurinol 300 mg tableta

Método: Variación de peso

Peso promedio: 529,3 mg/tab

Resultado de la Valoración de Alopurinol: 99,8%

Especificación: (AV) L1 %; L1 =15,0

	Pesos	%
	mg/tab	
wm1	526,8	99,32
wm2	526,9	99,348
wm3	526,4	99,253
wm4	529,2	99,781
wm5	528,7	99,687
wm6	527,4	99,442
wm7	527,6	99,480
wm8	528,2	99,593
wm9	528,1	99,574
wm10	528,3	99,612
	RESULTADO	99,510
	S	0,169
	AV	0,4

Leyenda:

Wm: peso de la muestra

S: desviación estándar

AV: valor de aceptación

K: Constante de aceptabilidad

M: valor de referencia

Si $n = 10$, entonces $k = 2.4$

n: tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)