

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE  
DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL 300 MILIGRAMOS  
APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR  
CLAUDIA MARÍA INÉS GARCÍA MATA**

**PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIATURA EN QUÍMICA Y FARMACIA**

**MAYO DE 2012**

**SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMERICA.**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

ING. MARIO ROBERTO NIETO LOVO

**SECRETARIA GENERAL**

DRA. ANA LETICIA ZAVALA DE AMAYA

**FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**

**DECANO**

LICDA. ANABEL DE LOURDES AYALA DE SORIANO

**SECRETARIO**

LIC. FRANCISCO REMBERTO MIXCO

## COMITE DE TRABAJO DE GRADUACION

### **COORDINADORA GENERAL**

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

### **ASESORAS DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS**

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

### **DOCENTES DIRECTORES**

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

Ing. Sergio Armando Maravilla

Licda. Bárbara Lisseth Palacios Rodríguez

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios todopoderoso y a la Santísima Virgen María por haberme dado la capacidad para poder finalizar mis estudios universitarios.

A Lic. Alia Saca de Hasbun por haberme brindado el apoyo, la oportunidad y confianza en llevar a cabo este trabajo.

A mi docente director MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía por su apoyo y colaboración incondicional en el desarrollo de este trabajo.

A mi querido compañero y amigo Lic. Remberto Cabrera por haberme brindado su tiempo, paciencia y apoyo incondicional en este trabajo.

A mi familia por todo el cariño, comprensión, esfuerzo y apoyo que me han brindado a lo largo de mi vida y formación profesional.

A la familia Melgar Hernández por todo el apoyo y cariño brindado.

A los docentes y personal de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, así como también a mis amigos por haber sido una parte fundamental dentro de mi formación académica.

## **DEDICATORIA**

A Dios Todopoderoso, por ser mi soporte, por responder a mis oraciones, por ser mi guía y no desampararme en las adversidades.

A mi querida madre María Adela, por tenerme en sus oraciones y brindarme todo el apoyo, cariño y comprensión en los momentos más difíciles.

A mis queridos hermanos Alexander Fernando, María Adela, Cecilia Esmeralda y José Martín por todo lo que compartimos, por brindarme su cariño.

A mi novio Marco Antonio por el cariño, afecto y apoyo brindado para culminar este trabajo.

A mis amigos y amigas con los que compartí penas y alegrías y que me fortalecieron y apoyaron en los momentos más difíciles.

## INDICE

	Pág.
Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	xiv
Capítulo II	
2.0 Objetivos	
Capítulo III	
3.0 Marco teórico	19
3.1 Generalidades de alopurinol	19
3.1.1 Aplicaciones terapéuticas	21
3.1.2 Farmacocinética y metabolismo	22
3.2 Aspectos teóricos de la validación	23
3.2.1 Validación	23
3.2.2 Métodos que pueden ser validados	23
3.2.3 Tipos de validación	24
3.3 Datos requeridos para la validación de análisis	25
3.4 Características de desempeño analítico	26
3.4.1 Exactitud	26
3.4.2 Precisión	27
3.4.3 Especificidad	28
3.4.4 Límite de detección	28
3.4.5 Límite de cuantificación	29
3.4.6 Linealidad e Intervalo	30
3.4.7 Tolerancia	32
3.3.8 Robustez	33

3.5 Aspectos teóricos de la prueba de disolución	34
3.5.1 Aparato I	36
3.5.2 Aparato II	37
3.5.3 Aparato III	38
3.5.4 Aparato IV	39
3.5.5 Medio de disolución	40
3.5.6 Volumen	42
3.5.7 Agitación	42
3.5.8 Tiempo de muestreo	42
3.5.9 Tipos de muestreo	43
3.5.10 Filtros	44
3.5.11 Procedimiento	44
3.5.12 Interpretación	45
Capítulo IV	
4.0 Diseño Metodológico	47
4.1 Tipo de estudio	47
4.2 Investigación bibliográfica	47
4.3 Investigación de campo	48
4.4 Parte experimental	49
4.4.1 Parte I	49
4.4.2 Parte II	53
Capítulo V	
5.0 Resultados	59
5.1 Parte III	65

Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	77
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones	80
Bibliografía	
Anexos	

## INDICE DE ANEXOS

### Anexo N°

1. Datos requeridos para ensayos de validación según la farmacopea de los Estados Unidos.
2. Datos requeridos para ensayos de validación según ICH.
3. Criterios de aceptación para prueba de disolución.
4. Protocolo de determinación de parámetros de desempeño del método de disolución de tabletas de alopurinol aplicando espectrofotometría ultravioleta visible.
5. Tablas de muestreo Militar estándar.
6. Resultados de prueba de disolución.
7. Preparación de soluciones estándar y soluciones placebo adicionado.
8. Preparación de reactivos.
9. Monografía de tabletas de alopurinol.
10. Espectros de absorción de alopurinol: prueba de disolución.
11. Espectros de absorción de alopurinol: linealidad del sistema.
12. Espectros de absorción de alopurinol: linealidad del método.
13. Espectros de absorción de alopurinol: parámetro precisión.
14. Espectros de absorción de alopurinol: parámetro exactitud.
15. Certificados de instalación de equipos utilizados.

## INDICE DE FIGURAS

Figura Nº	Nº Pág.
1. Fórmula estructural de alopurinol.	19
2. Espectro de absorción ultravioleta de alopurinol.	20
3. Espectro de absorción infrarrojo de alopurinol.	20
4. Aparato I de Canastilla.	37
5. Aparato II de Paleta.	38
6. Aparato III Cilindro oscilante.	39
7. Aparato IV Celda de flujo continuo.	40
8. Gráfico para el parámetro de linealidad del sistema.	67
9. Gráfico para el parámetro de linealidad del método.	70

## INDICE DE TABLAS

Tabla №	№ Pág.
1. Resultados para linealidad del sistema.	65
2. Resultados para linealidad del método.	68
3. Resultados para precisión.	70
4. Resultados para exactitud.	72
5. Tabla resumen de resultados	74

## RESUMEN

En el presente trabajo se realizó la determinación de parámetros de desempeño del método de disolución para tabletas de alopurinol 300 de miligramos, mediante espectrofotometría ultravioleta visible, utilizando además un equipo disolutor y soluciones estándar de alopurinol de concentración conocida y soluciones de placebo adicionado.

Esta investigación se desarrolló en el área de Control de Calidad de un Laboratorio Farmacéutico Nacional.

Debido a que se identificó que actualmente no se cuenta con una herramienta que garantice la confiabilidad de los resultados en el laboratorio farmacéutico nacional y además de la gran importancia que este producto representa desde el punto de vista farmacológico, se realizó la determinación de parámetros de desempeño y se llevó a cabo según las exigencias de la Farmacopea de los Estados Unidos en su edición 32 y la Conferencia Internacional Tripartita, aplicándose los cálculos estadísticos para comprobar los parámetros de: linealidad del método, linealidad del sistema, precisión y exactitud de la metodología.

Así mismo, se elaboró un protocolo para la determinación de parámetros de desempeño de la metodología, lo cual sirve como una guía para la realización de la misma, además de proporcionar evidencia de que el método funciona con todas las características para lo que se ha diseñado.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se comprobó que el método de disolución cumple con todas las especificaciones para los métodos espectrofotométricos.

Debido a que este método es confiable en sus resultados, se recomienda que en futuras investigaciones se complemente el estudio para contar con una metodología validada.

**CAPITULO I**  
**INTRODUCCION**

## INTRODUCCIÓN

Los parámetros de desempeño analítico ó parámetros de mérito, son elementos requeridos para un ensayo de validación, es decir, son características que necesitan ser evaluadas.

Todo desarrollo de un método analítico implica inversión de tiempo y recursos, pero es ventajoso en tanto, se ahorran recursos económicos, ya que al realizar la determinación de los parámetros de desempeño, el método es más confiable y se disminuye el número de fallas y la probabilidad de repetir los análisis, proporcionando además un alto grado de confianza y seguridad en el método analítico y en la calidad de los resultados que se obtengan.

Los parámetros analíticos que pueden ser considerados de manera general en la determinación de parámetros de desempeño de un método de disolución según se expresa en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP por sus siglas en inglés) son exactitud, precisión y linealidad.

En el presente trabajo de investigación, se abarca la determinación de parámetros de desempeño del método de disolución de tabletas que rotulan 300 miligramos de alopurinol, mediante espectrofotometría ultravioleta visible.

El alopurinol es un inhibidor de la producción de ácido úrico y se emplea en el tratamiento de la gota, nefropatía por ácido úrico, en la formación de cálculos de ácido úrico, cálculos renales, entre otros, aliviando el dolor por la reducción de los niveles séricos de ácido úrico.

Los parámetros de desempeño evaluados en este trabajo de investigación son: linealidad del método, linealidad del sistema, precisión y exactitud, en un período comprendido entre mayo a noviembre del año 2011, con lo que se pretende que la metodología analítica de la prueba de disolución de las tabletas de alopurinol, sea lo más confiable, segura y por tanto, proporcione datos reales y que cumplan con las especificaciones farmacopeicas.

La determinación de los parámetros de desempeño está apoyado en los apartados <711> “Disolución”, <1225> “Validación de Métodos Farmacopeicos” pertenecientes a la Farmacopea de los Estados Unidos en su edición número 32 y en el apartado <1092> “Desarrollo y Validación de la prueba de disolución” que aparece en el Foro Farmacopeico.

Cuando los parámetros de desempeño analítico nos brindan resultados conforme a las especificaciones, se convierten en una herramienta muy valiosa, ya que nos permiten realizar y completar la validación de los métodos.

**CAPITULO II**  
**OBJETIVOS**

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar los parámetros de desempeño del método de disolución de tabletas de alopurinol 300 miligramos, aplicando espectrofotometría ultravioleta visible.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

**2.2.1** Desarrollar el protocolo de evaluación de los parámetros de desempeño del método de disolución de tabletas de alopurinol 300 miligramos, aplicando espectrofotometría ultravioleta visible.

**2.2.2** Realizar la evaluación de los parámetros de desempeño: linealidad del método, linealidad del sistema, precisión y exactitud, del método de disolución de tabletas de alopurinol 300 miligramos, aplicando espectrofotometría ultravioleta visible.

**2.2.3** Elaborar el informe de los resultados obtenidos de dichos parámetros de desempeño, tanto para proporcionar la evidencia documental necesaria, como para la obtención de datos confiables y reproducibles.

**CAPITULO III**  
**MARCO TEORICO**

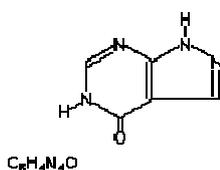
### 3.0 MARCO TEORICO

#### 3.1 Generalidades de Alopurinol

##### Características de Alopurinol <sup>(2,6)</sup>

##### Alopurinol

El Alopurinol es un análogo de la hipoxantina, posee la formula estructural:



**Figura № 1** 1-H-Pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ol;[4-hidroxipirazolo][3,4-d] pirimidina.

##### Descripción

Polvo esponjoso o algodonoso blanco a blancuzco cristalino, de escaso olor e insípido, estable a la luz y al aire, funde con descomposición por encima de 300° C.

##### Solubilidad

Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos, muy ligeramente soluble en agua y en alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

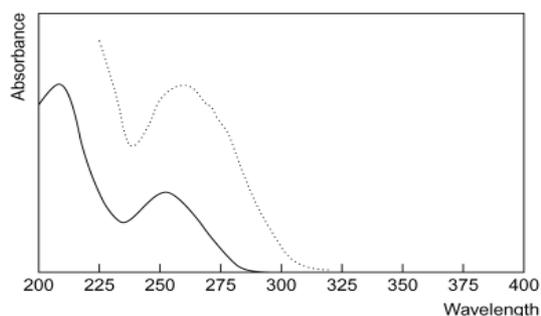
**Constante de disociación**  $pK_a$  9.4

**Peso molecular** 136,11 g/mol

**Fórmula molecular**  $C_5H_4N_4O$

### Espectro Ultravioleta

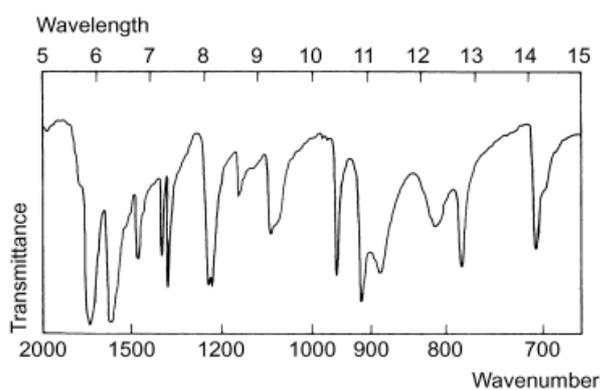
En ácidos acuosos (preparados disolviendo en álcalis y diluyendo con ácido)—  
250 nm ( $A^1_{1}=563a$ ); álcalis acuosos—257 nm ( $A^1_{1}=523a$ ).



**Figura № 2** Espectro ultravioleta de alopurinol

### Espectro infrarrojo.

Picos principales a las longitudes de onda de 1692, 1587, 916, 1224, 1235, 956  $\text{cm}^{-1}$  (disco de KBr).



**Figura № 3** Espectro infrarrojo de alopurinol

### 3.1.1 Aplicaciones terapéuticas. <sup>(5)</sup>

Análogo estructural de la hipoxantina que se emplea en el tratamiento de la gota, en la nefropatía por ácido úrico primaria o secundaria, en la formación de cálculos de ácido úrico y para prevenir el depósito de uratos, cálculos renales o nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemias, linfomas y neoplasias malignas que reciben quimioterápicos anticancerosos, con el consiguiente efecto de aumentar los niveles séricos de ácido úrico. No es un analgésico en sí, sino que el dolor se alivia por la reducción de los niveles séricos de ácido úrico.

El Alopurinol no es un uricosúrico, si no que inhibe la producción de ácido úrico bloqueando las reacciones bioquímicas que preceden inmediatamente a la formación de este ácido. Por lo tanto, inhibe a la xantina oxidasa, enzima responsable de la conversión de hipoxantina en xantina y de la xantina en ácido úrico.

Alopurinol está contraindicado en niños (salvo en los que tienen hiperuricemia secundaria a neoplasia maligna) y en mujeres en lactación; también está contraindicado en pacientes que adquieren una reacción severa a la droga.

No se debe administrar Alopurinol junto con sales de hierro porque los estudios de laboratorio sugieren que puede aumentar la concentración hepática de hierro.

El Alopurinol desencadena artritis gotosa al iniciar el tratamiento con mayor frecuencia que las drogas uricosúricas. Esto puede reducirse a un mínimo administrando dosis de mantenimiento de colchicina y empezando el tratamiento con una dosis pequeña que luego se aumenta en forma paulatina.

Entre los efectos adversos figuran erupción, por lo general macropopulosa y con menor frecuencia exfoliativa, urticariana o purpúrica; la erupción puede acompañarse de fiebre, leucopenia artralgiás u otros síntomas de hipersensibilidad.

### **3.1.2 Farmacocinética y metabolismo.**

El Alopurinol se absorbe con relativa rapidez después de su ingestión y en término de 30 a 60 minutos se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas. En promedio, 20% se excreta en las heces en un lapso de 48 a 72 horas, tal vez en la forma del medicamento no absorbido. El Alopurinol se elimina rápidamente del plasma con una vida media de dos a tres horas, más bien por conversión a aloxantina. Por la orina se excreta sin cambios menos de 10% de una sola dosis o en promedio 30%, durante su consumo a largo plazo. La autoinhibición del metabolismo de Alopurinol hasta dar aloxantina explica la eliminación que depende de la dosis.

El Alopurinol y su metabolito aloxantina se distribuyen en el agua tisular total, con excepción del encéfalo, en el cual su concentración es 33% de la observada en otros tejidos. Ninguno de los dos compuestos se liga a proteínas plasmáticas; las concentraciones plasmáticas de ambos no guardan correlación neta con los efectos terapéuticos o tóxicos.

#### **Dosis**

La dosis oral, diaria y más usual en adultos es de 100 a 800 mg. La dosis diaria oral, utilizada como antigotosa es de 100 a 200 mg. 2 a 3 veces por día y la dosis oral antiurólítica es de 200 mg. 1 a 4 veces por día.

La dosis pediátrica, para la hiperuricemia secundaria asociada con neoplasias malignas es en niños menores de 5 años, oral 50 mg. 3 veces por día y para niños de 6 a 10 años oral 100 mg 3 veces por día.

#### **Formas de dosificación**

Comprimidos de 100 miligramos y 300 miligramos.

## **3.2 ASPECTOS TEÓRICOS DE VALIDACIÓN** <sup>(9)</sup>

### **3.2.1 Validación**

Un parámetro de desempeño analítico o parámetros de mérito son elementos requeridos para un ensayo de validación, es decir son características que necesitan ser evaluadas.

La validación de un método analítico es el proceso que establece mediante estudios en laboratorio, que las características de desempeño del método cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.

Las características habituales que deben considerarse en la validación de los tipos de métodos descritos más adelante son:

- Exactitud.
- Precisión.
- Especificidad.
- Límite de detección.
- Límite de cuantificación.
- Linealidad.
- Intervalo.

### **3.2.2 Métodos que pueden ser validados** <sup>(9)</sup>

- Ensayos de identificación.
- Ensayos para identificación del analito de interés en: Materia prima o de una especialidad farmacéutica.
- Ensayos de límite y cuantificación de impurezas.
- Ensayos microbiológicos.
- Ensayos para la determinación de características fármaco-técnicas inherentes.
- Ensayos para la determinación de analitos en fluidos biológicos y en productos naturales.

### 3.2.3 TIPOS DE VALIDACIÓN

En la actualidad pueden considerarse cuatro tipos de validación:

#### - Validación retrospectiva

Establece evidencia documentada de que un sistema o método analítico hace lo que se pretende que deba hacer en base a la revisión y análisis de información histórica a través de datos analíticos de productos ya comercializados.

#### - Validación prospectiva

Es el establecimiento de la evidencia documentada de que un proceso o método analítico hace lo que se pretende que debe hacer en relación a un protocolo previamente planeado, el cual comprende todos los criterios que demuestran el buen funcionamiento del método, y se lleva a cabo antes de la comercialización del producto.

#### - Validación concurrente

Es el tipo de validación que se realiza a la misma vez que el proceso o método analítico a validar. No es muy recomendable, ya que posiblemente se tengan que realizar ajustes posteriores y por lo tanto repetirse el proceso de validación.

#### - Revalidación

Cuando en un método analítico ya validado se efectúa un cambio que es crítico para el buen funcionamiento de este método, se podrá exigir una nueva validación, es decir una revalidación ya sea total o parcial de dicho método.

La farmacopea establece que debe hacerse una revalidación cuando:

- Exista algún cambio en la formulación de un producto farmacéutico.
- Se realiza un cambio en la síntesis de un principio activo.
- Existan cambios en el procedimiento analítico.
- Cuando haya cambio de equipo.

### 3.3 DATOS REQUERIDOS PARA LA VALIDACIÓN DE LOS ANÁLISIS <sup>(7)</sup>

Los procedimientos de las determinaciones farmacopeicas varían desde valoraciones analíticas muy rigurosas hasta evaluaciones de atributos subjetivos. Considerando esta amplia variedad de determinaciones, es lógico que diferentes métodos de prueba requieran diferentes esquemas de validación.

**Categoría I** – Métodos analíticos para la cuantificación de los componentes principales de fármacos a granel o ingredientes activos (incluyendo conservantes) en productos farmacéuticos terminados.

**Categoría II** – Métodos analíticos para la determinación de impurezas en fármacos a granel o productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Estos métodos incluyen análisis cuantitativos y pruebas de límite.

**Categoría III** – Métodos analíticos para la determinación de las características de desempeño (por ejemplo, disolución, liberación del fármaco).

**Categoría IV** – Pruebas de identificación. Para cada categoría de análisis, se requiere diferente información analítica.

En la Tabla 1 se indican los elementos de datos que normalmente se requieren para cada una de las categorías de análisis según USP (Ver anexo № 1).

En la Tabla 2 se presentan los parámetros de validación requeridos según la ICH (Ver anexo № 2).

### 3.4 CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO ANALÍTICO <sup>(9)</sup>

#### 3.4.1 EXACTITUD

**Definición** – La exactitud de un método analítico es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese método.

La exactitud de un método analítico debe establecerse en todo su intervalo.

**Determinación**– En la valoración de un fármaco, la exactitud puede determinarse mediante la aplicación del método analítico con respecto a un analito de pureza conocida (por ejemplo, un Estándar de Referencia), o comparando los resultados del método con los de un segundo método bien caracterizado, cuya exactitud se haya comprobado o definido.

La exactitud se calcula como el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada con respecto a la cantidad conocida de analito añadida a la muestra, o como la diferencia entre la media de la valoración y el valor verdadero aceptado, considerando los intervalos de confianza.

Los documentos ICH recomiendan que se evalúe la exactitud analizando un mínimo de nueve determinaciones sobre un mínimo de tres niveles de concentración, cubriendo el intervalo especificado (es decir, tres concentraciones y tres determinaciones repetidas de cada concentración).

La evaluación de la exactitud puede efectuarse de varias maneras, incluyendo la evaluación de la recuperación del analito (porcentaje de recuperación) en todo el intervalo de la valoración, o evaluando la linealidad de la relación entre las concentraciones estimadas y las reales.

El criterio estadístico de preferencia es que el intervalo de confianza para la pendiente esté comprendido dentro de un intervalo alrededor de 1,0; o alternativamente, que el valor de la pendiente sea cercano a 1,0.

### 3.4.2 PRECISIÓN

**Definición** – La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el método repetidamente a múltiples muestreos de una muestra homogénea.

La precisión de un método analítico habitualmente se expresa como la desviación estándar o la desviación estándar relativa (coeficiente de variación) de una serie de mediciones.

La precisión puede ser una medida del grado de reproducibilidad o de repetibilidad del método analítico en condiciones normales de operación.

En este contexto, la reproducibilidad se refiere al uso del procedimiento analítico en diferentes laboratorios.

Una precisión intermedia expresa la variación dentro de un laboratorio, por ejemplo en diferentes días, con diferentes analistas o con equipo diferente dentro del mismo laboratorio.

La repetibilidad se refiere a la utilización del procedimiento analítico en un laboratorio durante un período de tiempo corto realizado por el mismo analista con el mismo equipo.

**Determinación** – La precisión de un método analítico se determina mediante el análisis de un número suficiente de alícuotas de una muestra homogénea que permita calcular estadísticamente estimaciones válidas de la desviación estándar o la desviación relativa estándar relativa (coeficiente de variación).

Los análisis en este contexto son análisis independientes de muestras que se han llevado a cabo mediante el procedimiento analítico completo, desde la preparación de las muestras hasta el resultado final de las pruebas.

Los documentos ICH recomiendan que se evalúe la repetibilidad utilizando un mínimo de nueve determinaciones que cubran el intervalo especificado para el procedimiento (es decir tres concentraciones y tres determinaciones repetidas

de cada concentración, o un mínimo de seis determinaciones al 100% de la concentración de prueba).

### **3.4.3 ESPECIFICIDAD**

**Definición** – Los documentos de ICH definen especificidad como la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.

**Determinación** - En una valoración, la demostración de especificidad requiere evidencia de que el procedimiento no resulta afectado por la presencia de impurezas o excipientes. En la práctica, esto puede hacerse agregando al fármaco o producto farmacéutico una cantidad conocida de excipientes o de impurezas en concentraciones adecuadas, y demostrando que el resultado del análisis no resulta afectado por la presencia de estos materiales extraños. Si no se dispone de estándares de impureza o de los productos de degradación, puede demostrarse la especificidad comparando los resultados de las pruebas de muestras que contengan impurezas o productos de degradación con los de un segundo procedimiento bien caracterizado (por ejemplo, un procedimiento farmacopeico u otro procedimiento validado). Estas comparaciones deberían incluir muestras sometidas a condiciones forzadas relevantes (por ejemplo, luz, calor, humedad, hidrólisis ácida y alcalina, oxidación).

### **3.4.4 LIMITE DE DETECCIÓN**

**Definición** – El límite de detección es una característica de las pruebas de límite. Es la cantidad mínima de analito en una muestra que puede detectarse, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales indicadas. Las pruebas de límite simplemente comprueban que la cantidad de analito se encuentra por encima o por debajo de un nivel determinado.

El límite de detección se expresa habitualmente en forma de concentración de analito (por ejemplo, porcentaje, partes por millón) en la muestra.

**Determinación** – Para métodos no instrumentales, el límite de detección se determina generalmente mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito, estableciendo el nivel mínimo del analito que puede detectarse confiablemente.

Para procedimientos instrumentales, se puede utilizar el mismo método que para los no instrumentales. En el caso de métodos presentados como candidatos a métodos farmacopeicos oficiales, casi nunca es necesario determinar el límite de detección real. Por el contrario, debe demostrarse que el límite de detección es lo suficientemente bajo para el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito superiores e inferiores al nivel de detección requerido. Por ejemplo, si se requiere detectar una impureza con una concentración del 0,1% debería demostrarse que el procedimiento detectará de modo confiable la impureza a esa concentración.

Otros enfoques dependen de la determinación de la pendiente de la curva de calibración y la desviación estándar de las respuestas. Independientemente del método utilizado, el límite de detección debería validarse posteriormente mediante el análisis de un número adecuado de muestras preparadas al límite de detección o que se sabe que están cerca de dicho límite.

### **3.4.5 LIMITE DE CUANTIFICACIÓN**

**Definición**– El límite de cuantificación es una característica de las valoraciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en baja concentración en la matriz de una muestra, como por ejemplo: impurezas en fármacos a granel y productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Es la mínima cantidad de analito en una muestra que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables en las condiciones experimentales indicadas.

El límite de cuantificación se expresa habitualmente en forma de concentración de analito (por ejemplo, porcentaje, partes por millón) en la muestra.

**Determinación** – Para métodos no instrumentales, el límite de cuantificación se determina habitualmente mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito, estableciendo el nivel mínimo del analito que se puede determinar con exactitud y precisión aceptables.

Para procedimientos instrumentales, se puede utilizar el mismo método que para los no instrumentales.

En el caso de métodos presentados como candidatos a métodos farmacopeicos oficiales, casi nunca resulta necesario determinar el límite de cuantificación real. Por el contrario, debe mostrarse que el límite de cuantificación es lo suficientemente bajo mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito superiores e inferiores al nivel de cuantificación requerido. Por ejemplo, si se requiere analizar un analito a una concentración de 0,1 mg por tableta, debería demostrarse que el procedimiento cuantificará de modo confiable el analito a esa concentración.

Otros enfoques dependen de la determinación de la pendiente de la curva de calibración y la desviación estándar de las respuestas. Independientemente del método utilizado, el límite de cuantificación debería validarse posteriormente mediante el análisis de un número adecuado de muestras que se sepa que están cerca del límite de cuantificación o fueron preparadas a este límite.

### **3.4.6 LINEALIDAD E INTERVALO**

**Definición de Linealidad** – La linealidad de un método analítico es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en muestras en un intervalo dado.

La linealidad se refiere a la linealidad de la relación entre la concentración y la medida de la valoración.

**Definición de Intervalo** – El intervalo de un método analítico es la amplitud entre las concentraciones inferior y superior de analito (incluyendo esos analitos) en la cual se puede determinar el analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad utilizando el método según se describe por escrito.

El intervalo se expresa normalmente en las mismas unidades que los resultados de la prueba (por ejemplo, porcentaje, partes por millón) obtenidos mediante el método analítico.

**Determinación de Linealidad e Intervalo** - La linealidad debe establecerse en el intervalo completo del procedimiento analítico. Debería establecerse inicialmente mediante examen visual de un gráfico de señales como función de concentración de analito del contenido. Si parece existir una relación lineal, los resultados de la prueba deberían establecerse mediante métodos estadísticos adecuados (por ejemplo, mediante el cálculo de una línea de regresión por el método de los cuadrados mínimos).

En algunos casos, para obtener la linealidad entre la respuesta de un analito y su concentración, puede que haya que someter los datos de la prueba a una transformación matemática. Los datos obtenidos a partir de la línea de regresión pueden ser útiles para proporcionar estimaciones matemáticas del grado de linealidad.

Se deberían presentar el coeficiente de correlación, la intersección con el eje de ordenadas, la pendiente de la línea de regresión y la suma de los cuadrados residuales.

El intervalo del método se valida verificando que el método analítico proporciona precisión, exactitud y linealidad aceptables cuando se aplica a

muestras que contienen el analito en los extremos del intervalo, al igual que dentro del intervalo.

La ICH recomienda que, para establecer la linealidad, se utilicen normalmente un mínimo de cinco concentraciones.

- **Para pruebas de disolución:**  $\pm 20\%$  por encima del intervalo especificado (por ejemplo, si las especificaciones de un producto de liberación controlada cubren una región que varía de 20% después de 1 hora a 90% después de 24 horas, el intervalo validado sería de 0% a 110% del valor especificado en la etiqueta).

#### **3.4.7 TOLERANCIA (FORTALEZA O RESISTENCIA)**

**Definición-** La tolerancia de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados de las pruebas obtenidos mediante el análisis de las mismas muestras en diversas condiciones, como por ejemplo en diferentes laboratorios, con diferentes analistas, instrumentos, lotes de reactivos, tiempo transcurrido durante la valoración, temperaturas de valoración o días. La tolerancia se expresa normalmente como la carencia de influencia de las variables operativas y ambientales del método analítico sobre los resultados de las pruebas. La tolerancia es una medida de la reproducibilidad de los resultados de las pruebas sometidas a la variación de condiciones que se esperarían normalmente entre distintos laboratorios o distintos analistas.

**Determinación** – La tolerancia de un método analítico se determina mediante el análisis de alícuotas de lotes homogéneos en diferentes laboratorios, por diferentes analistas, utilizando condiciones operativas y ambientales que pueden ser diferentes pero que continúan encontrándose dentro de los parámetros especificados del análisis.

Esta reproducibilidad se puede comparar a la precisión de la valoración en condiciones normales para obtener una medida de la resistencia del método analítico.

#### **3.4.8 ROBUSTEZ**

**Definición**– La robustez de un método analítico es una medida de su capacidad para no resultar afectado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y proporciona una indicación de su confiabilidad durante su uso normal. La robustez puede determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico.

**Determinación**- Se deben establecer aquellos factores instrumentales (como temperatura, velocidad) y factores no instrumentales (como pH, volumen) relacionados al método, que se consideren críticos y se analizan en condición normal y en otras condiciones de operación.

Se reportan los datos para la muestra a condición normal de operación y para la muestra con las otras condiciones que se establezcan.

Si la influencia del parámetro se encuentra dentro de una tolerancia previamente especificada, se dice que el parámetro se encuentra dentro del rango de robustez del método.

La obtención de estos datos nos ayuda a determinar si dicho método necesita ser revalidado cuando se cambia uno ó más parámetros. Los documentos ICH recomiendan la evaluación de la robustez del método durante la fase de desarrollo.

### **3.5 ASPECTOS TEÓRICOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN** <sup>(9)</sup>

La disolución es una prueba físico química que determina la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida/sólida, la temperatura y la composición del solvente.

Esta prueba se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución (si estuviera indicado en la monografía individual), de las formas farmacéuticas administradas oralmente.

El procedimiento de disolución requiere un aparato, un medio de disolución y condiciones de prueba que provean un método suficientemente discriminatorio, tolerante, reproducible día a día y capaz de ser transferido entre laboratorios. El criterio de aceptación debe estar representado por diferentes lotes con igual composición nominal y proceso de manufactura; usualmente son lotes claves usados en estudios piloto y que son representativos de los estudios de estabilidad.

Los resultados de disolución pueden ser considerados altamente variables si la desviación relativa estándar (RSD) es mayor del 20% a tiempos de muestreo de 10 minutos o menos y mayor de 10 % a tiempos mayores.

Sin embargo, la mayoría de resultados de disolución exhiben menor variabilidad que ésta. Se debe investigar la fuente de la variabilidad, las dos causas más frecuentes son la formulación propia (principio activo, excipientes ó procesos de manufactura) ó artefactos asociados con el procedimiento de la prueba (adherencia de la tableta a la pared del vaso ó a la canasta).

Las observaciones visuales son a menudo de gran ayuda para entender la fuente de la variabilidad cuando la disolución misma contribuya a la variabilidad. Cuando el contenido de la dosis no se disperse libremente a través del vaso de manera uniforme se pueden obtener datos aberrantes. Dependiendo del problema los remedios usuales incluyen cambio en el tipo de aparato, velocidad de agitación, eliminación de dióxido de carbono, consideración y examinación del tipo de humectador, composición del medio.

La modificación del tipo de aparato puede ser de gran ayuda siempre y cuando se justifique y se valide.

Algunas causas de variabilidad pueden ser encontradas en la formulación y proceso de manufactura. Por ejemplo, pobre contenido en la uniformidad, inconsistencia en el proceso, reacciones que se llevan a cabo a lo largo de la disolución, interacciones de excipientes e interferencias.

Durante las pruebas de rutina del producto, se deben investigar variaciones de producto fuera del rango desde la perspectiva analítica, de formulación y de proceso.

### **Aparatos de disolución de la USP**

Aparato 1 - Canastilla

Aparato 2 - Paleta

Aparato 3 - Cilindro Oscilante

Aparato 4 - Celda de Flujo Continuo

Aparato 5 - Paleta sobre Disco

Aparato 6 - Cilindro

Aparato 7 - Soporte de Oscilación Vertical

Los aparatos de disolución más empleados son el aparato 1 (método de canastilla) y el aparato 2 (método de paleta).

Los métodos de canastilla y paleta son simples, robustos, estándares, y se usan mundialmente. Estos métodos son suficientemente flexibles para usarse en las pruebas de disolución de una gran variedad de productos farmacéuticos.

Los otros aparatos de la USP o métodos alternativos deben usarse si es necesario basados en la superioridad para un producto/ forma farmacéutica en particular.

### **3.5.1 APARATO 1 (Aparato con canastilla)**

El aparato consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica.

El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente que recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento.

Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a  $37 \pm 0,5^\circ$  y garantizan que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad.

Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico con las siguientes dimensiones y capacidades: para 1 L de capacidad nominal: altura entre 160 mm y 210 mm y diámetro interno entre 98 mm y 106 mm; para 2 L de capacidad nominal: altura entre 280 mm y 300 mm y diámetro interno entre 98 mm y 106 mm; y para 4 L de capacidad nominal: altura entre 280 mm y 300 mm y diámetro interno entre 145 mm y 155 mm.

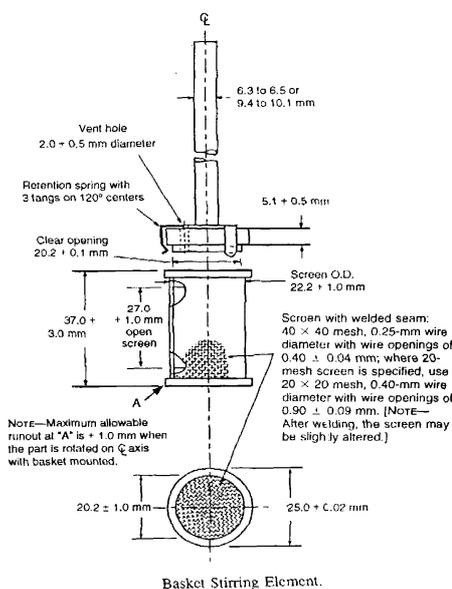
Las paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior.

Se puede utilizar una tapa si fuera necesario para minimizar la evaporación. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados.

Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada en la monografía individual con una aproximación de  $\pm 4\%$ .

Los componentes del eje y de la canastilla del elemento de agitación son de acero inoxidable tipo 316 o de otro material inerte.

Se puede emplear una canastilla con un baño de oro de aproximadamente 0,0001 pulgadas ( $2.5\mu\text{m}$ ) de espesor. La unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a  $\pm 25$  mm durante la prueba.



**Figura № 4** Aparato 1 de canastilla

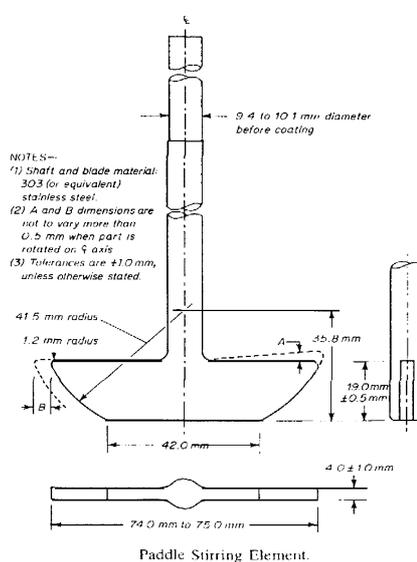
### 3.5.2 APARATO 2 (Aparato con paleta)

La farmacopea de los Estados Unidos (USP) recomienda emplear el aparato 1 usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal, que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados.

La línea central vertical del aspa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa está nivelado con el nivel extremo inferior del eje propulsor.

La distancia entre el fondo interno del vaso y el aspa se mantiene en  $25 \pm 2$  mm durante la prueba. El aspa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad.

En algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes, y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba. El eje y el aspa de la paleta pueden estar abiertos recubiertos con un material inerte adecuado.



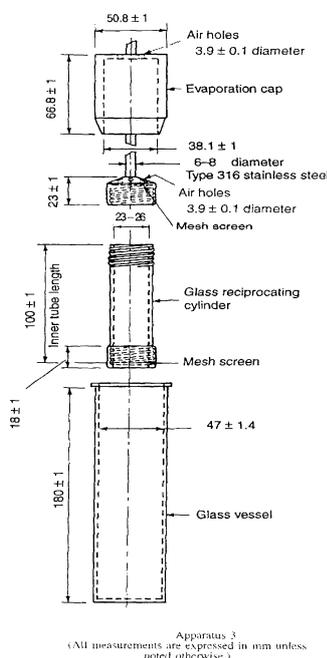
**Figura № 5** Aparato II de Paleta

### 3.5.3 APARATO 3 (Cilindro oscilante)

El equipo se compone de un grupo de vasos cilíndricos de fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio, accesorios de un material inerte (de acero inoxidable tipo 316 o de otro material adecuado) y mallas de un material adecuado no absorbente ni reactivo, que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; un motor y una transmisión que hacen oscilar los cilindros en sentido vertical dentro de los vasos y, de ser necesario, traslada los cilindros oscilantes en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos.

Los vasos están parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado de un tamaño conveniente que permita mantener la temperatura a  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$  durante la prueba. Se usa un dispositivo que permite elegir la velocidad de oscilación y mantenerla a la velocidad de inmersión.

Los vasos cuentan con una tapa de evaporación que permanece colocada durante la prueba.



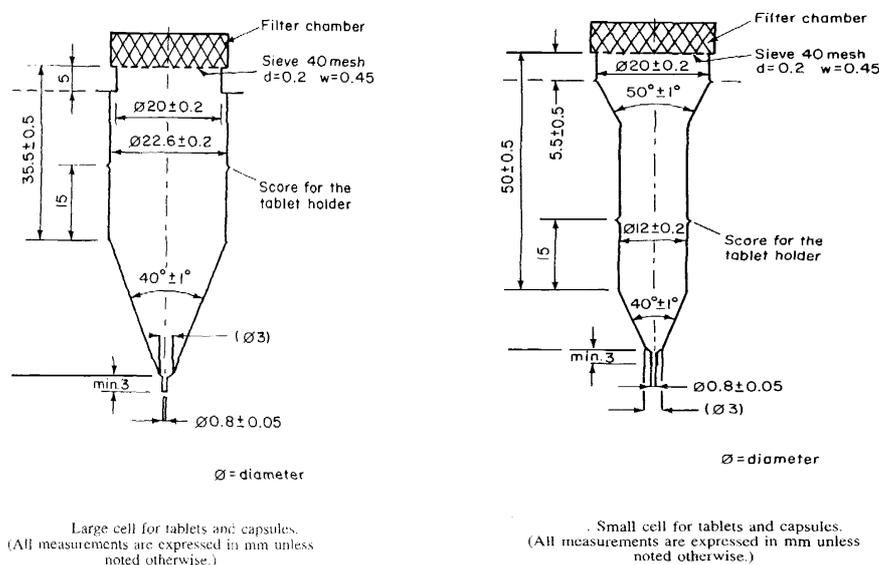
**Figura № 6** Aparato 3 (Cilindro oscilante)

### 3.5.4 APARATO 4 (Celda de flujo)

El equipo se compone de un depósito y una bomba para el medio de disolución, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene el medio de disolución a  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ . La bomba desplaza el medio de disolución a través de la celda de flujo en dirección ascendente y debe suministrar un flujo constante.

La celda de flujo debe ser de un material transparente e inerte, está montada verticalmente con un sistema de filtro que impide que se escapen partículas no disueltas de la parte superior de la celda; el diámetro estándar de la celda se

ubica ente 12 mm y 22,6 m; la base cónica de la celda está generalmente llena de pequeñas perlas de vidrio de aproximadamente 1 mm de diámetro y una de esas perlas de aproximadamente 5 mm, está ubicada en el ápice para proteger el tubo de entrada del fluido; se dispone de un portatabletas para colocar formas farmacéuticas especiales, por ejemplo, tabletas estratificadas. La celda se sumerge en un baño de agua y se mantiene la temperatura a  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ .



**Figura № 7** Aparato 4 (Celda de flujo)

### 3.5.5 MEDIO DE DISOLUCIÓN

Antes de seleccionar el medio se recomienda tener datos físicos y químicos de la sustancia a ser analizada. Dos propiedades claves de la droga son la solubilidad y el estado de la estabilidad de la droga como función del pH. Se debe evaluar la influencia de las soluciones amortiguadoras, valor de pH y surfactantes en la solubilidad y estabilidad de la droga.

Generalmente, cuando se busca un medio de disolución la meta es tener una capacidad de humectación adecuada la cual se define como el volumen de

medio requerido por lo menos de tres veces al requerido para formar una solución saturada de la droga. Un medio que falla en proveer condiciones de humectación pueden ser aceptables si se demuestra que es discriminatorio ó bien si es debidamente justificado.

Usar una mezcla de solventes acuoso-orgánico como medio de disolución no es adecuado; sin embargo se acepta cuando se justifica apropiadamente. El agua purificada es usada a menudo como medio de disolución pero no es el ideal por diferentes razones:

- Primero, la calidad del agua puede variar dependiendo de la fuente del agua y no se controla el valor de pH del agua.
- Segundo, el valor de pH puede variar de día a día y puede también cambiar a lo largo de la disolución dependiendo del principio activo y los excipientes.

Las características de disolución de una formulación oral deben evaluarse en el rango de pH fisiológico (1.2-6.8), (1.2 a 7.5 en formulaciones de liberación modificada).

Durante el desarrollo del método puede ser útil medir el pH antes y después de la disolución para encontrar algún cambio de pH durante la prueba. Cuando sea posible la selección de las condiciones más apropiadas para la prueba de rutina es basada en la capacidad discriminatoria, tolerancia, estabilidad del analito en el medio de prueba y la relevancia del desempeño in vivo.

Los medios típicos para la disolución son: ácido clorhídrico diluido, soluciones amortiguadoras en el rango fisiológico de pH (1.2-7.5), fluido gástrico simulado o fluido intestinal (con o sin enzimas), agua y surfactantes (con o sin ácidos ó buffers), sales biliares.

La molaridad de las soluciones amortiguadoras y ácidos pueden influenciar el efecto de solubilización, por lo que este es un factor que puede ser evaluado. Para compuestos pobremente solubles se pueden utilizar medios acuosos lo cuales pueden tener cierto porcentaje de surfactante como sodio lauril sulfato,

polisorbato, óxido de laurildimetilamina los cuales son usados para mejorar la solubilidad de la droga o como agentes humectantes.

El uso de surfactantes y su concentración deben ser justificados demostrando perfiles de diferentes concentraciones. Los surfactantes pueden ser usados como agentes humectantes ó para solubilizar el principio activo.

### **3.5.6 VOLUMEN**

Normalmente el volumen es de 500 a 1000 mL, el volumen más común es de 900mL. Puede aumentarse hasta 2 ó 4 litros usando vasos largos dependiendo de la concentración de la droga y de su capacidad de humectación.

### **3.5.7 AGITACIÓN**

Al usar el aparato 2 en cápsulas ó tabletas con una formulación de liberación inmediata se suele usar velocidades entre los 50 a 75 rpm. Otras velocidades son aceptables con una justificación adecuada.

Rangos fuera de las 25 y 150 rpm son usualmente inapropiados por la inconsistencia de la hidrodinámica debajo de las 25 rpm y por la turbulencia arriba de 150 rpm.

Rangos de agitación entre las 25 y 50 rpm son generalmente aceptables para las suspensiones. En formas de dosis que exhiben la formación de una montaña bajo la paleta a 50 rpm esta puede ser reducida incrementando la velocidad de la paleta a 75 rpm. Se pueden usar las 100 rpm en productos de liberación prolongada siempre que se justifique su uso.

### **3.5.8 TIEMPO DE MUESTREO**

Para las formas de dosificación de liberación inmediata la duración del procedimiento es típicamente entre 30 a 60 minutos. Conceptos regulatorios e industriales en la comparación y desarrollo de los productos pueden requerir

tiempos de muestreo adicionales los cuales pueden ser un requerimiento en el registro y aprobación del producto.

Un número suficiente de tiempos de muestreo debe ser seleccionado para caracterizar adecuadamente el aumento y las fases de mesetas en la curva de disolución. De acuerdo a Biopharmaceutics Classification System con referencia a diferentes guías dadas por la FDA, los principios activos altamente solubles ó altamente permeables formulados con productos de fácil disolución están sujetos a perfiles de comparación.

Si demuestran liberar el 85% ó más del principio activo en 15 minutos. Para este tipo de productos un punto de muestreo es suficiente. Sin embargo, la mayoría de compuestos no cabe en esta categoría.

Sin embargo tiempos de muestreo en el rango de 15, 20, 30, 45 y 60 minutos son usuales para la mayoría de productos de liberación inmediata.

### 3.5.9 TIPOS DE MUESTREO

- **Muestreo manual** – Hacer uso de jeringas plásticas o de vidrio a las cuales se les puede colocar una cánula de acero inoxidable la cual es usualmente curva para permitir el muestreo adentro del vaso y un colocar un filtro al final de la cánula.

- **Automuestreo** – Es una alternativa útil, específicamente si la prueba incluye diferentes puntos de muestreo. Algunos laboratorios desarrollan la prueba de disolución usando el muestreo manual, por lo que el automuestreo requiere validarse con el muestreo manual.

Existen diferentes marcas de automuestreadores incluyendo los sistemas semiautomáticos y el sistema completamente automatizado.

Se deben desarrollar chequeos de funcionamiento y mantenimiento como se describe en el procedimiento estándar de operación así también los documentos de metrología son útiles para confiar en la operación de estos equipos.

### **3.5.10 FILTROS**

Se hace necesaria la filtración de las muestras de disolución para prevenir que partículas sin disolverse entren a la muestra y luego se disuelvan. Además, remueve excipientes sin solubilizarse que puedan causar turbidez. La humectación previa de los filtros con el medio puede ser necesaria. Algunas veces se hace necesario humedecer el filtro con el medio con anterioridad a la toma de la muestra. Los filtros pueden estar en línea ó al final de la sonda muestreadora o bien en ambos.

El tamaño del poro varía entre 0.45 a 70  $\mu\text{m}$ .

Si la interferencia de los excipientes es alta, si el filtrado tiene una apariencia turbia ó si se tapa el filtro, se puede buscar una alternativa en el tipo de filtro o tamaño de poro los cuales deben ser evaluados.

Así también se debe evaluar la absorción de la droga en el filtro. Si ocurre esta absorción, la cantidad de filtrado inicial descartado podría necesitar que sea elevado. Si continúa el problema se debe buscar un filtro de material adecuado.

### **3.5.11 PROCEDIMIENTO**

Colocar el volumen del medio de disolución indicado en el aparato, calentar y equilibrar el medio de disolución a una temperatura de  $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ . Colocar una tableta, cápsula o suspensión en el aparato sin provocar burbujas de aire, operar el aparato inmediatamente a la velocidad y tiempos indicados en la monografía del producto. En el caso de utilizar el Aparato 2 la muestra se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta. Cuando transcurra el tiempo establecido, tomar la alícuota necesaria para la determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canasta ó paleta y a no menos de 10 cm de la pared del vaso. Filtrar inmediatamente.

### **3.5.12 INTERPRETACIÓN**

A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, el requerimiento es cumplido si la cantidad de principio activo disuelto para los ensayos unitarios resulta conforme a la tabla de aceptación (Ver anexo № 3) Continuar el ensayo a través de tres fases a menos que el resultado sea cualquiera de dos  $S_1$  o  $S_2$ .

La cantidad Q, es el equivalente de disolver el principio activo especificado en la monografía individual, expresado como porcentaje de la cantidad indicada: 5, 15 y 25%.

**CAPITULO IV**  
**DISEÑO METODOLOGICO**

## 4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

### 4.1 Tipo de Estudio

- Experimental: se realizó en un Laboratorio Farmacéutico Nacional donde se fabrican las tabletas.
- Bibliográfico: los fundamentos de la experimentación se basaron en las investigaciones bibliográficas realizadas y en la documentación recolectada.
- Retrospectivo: trabajos previos de investigación realizados, servirán de referencia para efectuar algunas técnicas experimentales que contribuyan con el progreso del trabajo ejecutado.
- Prospectivo: el resultado del estudio servirá de utilidad en subsiguientes indagaciones que apliquen la determinación de parámetros de desempeño de otros métodos de disolución de tabletas de diferentes principios activos.

### 4.2 Investigación Bibliográfica

Para el desarrollo del presente trabajo, la investigación bibliográfica se llevó a cabo en:

- Biblioteca “Dr. Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador (UES).
- Biblioteca de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM).
- Biblioteca del Laboratorio Nacional, donde se llevo a cabo la parte experimental.
- Internet.

La Farmacopea de los Estados Unidos y la Conferencia Internacional Tripartita sobre Armonización clasifica a los métodos en cuatro categorías I, II, III y IV (Ver anexos Nº 1 y Nº 2)

El presente estudio, pertenece a la categoría III denominada Métodos analíticos para la determinación de las características de desempeño, en el cual por

factores técnicos, se han seleccionado la determinación de los parámetros de linealidad del método, linealidad del sistema, precisión y exactitud, con lo que se logrará proporcionar una mayor confiabilidad en los resultados del método y una mayor seguridad en la utilización del producto.

El Protocolo de Determinación de parámetros de desempeño (Ver anexo Nº 4) consiste en un plan escrito que indica cómo la evaluación se condujo, incluyendo los parámetros de prueba, las características del producto, equipo de análisis y puntos de decisión en lo que constituye un resultado de prueba aceptable (criterios de aceptación).

Una vez finalizado el estudio, el protocolo y los resultados se utilizaron para documentar que la metodología se comporta según lo previsto.

#### **4.3 Investigación de campo**

**Universo:** 3 Lotes de tabletas de alopurinol de 300 mg.

LOTE No. 1 = 110402

LOTE No. 2 = 110403

LOTE No. 3 = 110516

Con un peso promedio de 817.62 mg por tableta con 300 mg. de alopurinol

#### **Muestra**

- Tabletatas de Alopurinol de 300 miligramos pertenecientes a cada uno de los lotes, tomadas al azar con ayuda de un procedimiento de muestreo según la Tabla Militar Estándar 105 E (Ver anexo Nº 5)

- Placebo adicionado (cantidad de placebo analítico + analito equivalente a 600 tabletas de alopurinol 300 mg.)

Muestreo de Unidades discretas (comprimidos)

Nivel de Inspección II

Inspección normal

Cada uno de los lotes estaba comprendido por 10,000 unidades, de las cuales según la tabla Militar estándar (Ver anexo № 5), corresponde con el nivel de inspección II, a la letra L, teniendo un tamaño de muestra de 200 unidades por lote para realizar las pruebas.

#### **4.4 Parte experimental**

##### **4.4.1 PARTE I**

##### **- Realización de la prueba de disolución de las tabletas de alopurinol de 300 miligramos, mediante espectrofotometría ultravioleta visible.**

- Características de las tabletas de Alopurinol

«Las tabletas de Alopurinol contienen no menos de 93,0% y no más de 107,0% de la cantidad declarada de Alopurinol (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O). » <sup>(9)</sup>

##### **Equipo**

- Balanza analítica Shimadzu modelo AX200
- Ultra sonido Ultrasonik Ney modelo 57H
- Disolutor Electrolab modelo TDT-08L
- Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu

##### **Materiales**

- Vasos de precipitado con capacidad de 50 mL
- Probeta de Nalgene de 1000 mL
- Balones volumétricos de 25.0 mL, 50.0 mL, 100.0 mL y 200.0 mL
- Pipetas volumétricas de 3.0 mL y 5.0 mL
- Micro espátula
- Embudo cónico
- Papel filtro Whatman # 1
- Jeringas con capacidad de 10 mL

- Papel glassin
- Pipetas Volumétricas de 1.0 y 3.0 mL
- Balones volumétricos de 25.0 mL, 50.0 mL, 100.0 mL, 200.0 mL (todo material de vidrio lavado antes de cada uso con jabón alcalino, agua desmineralizada)

### **Reactivos**

(Ver anexo Nº 9)

- Agua Desmineralizada
- Acido clorhídrico 0.01 N
- Hidróxido de Sodio 1.0 N

### **Estándares de Trabajo**

- Alopurinol al 98.9% de pureza.

## **PRUEBA DE DISOLUCIÓN <sup>(9)</sup>**

### **Procedimiento**

#### **- Preparación de solución estándar**

Se preparó la solución madre transfiriendo 26.6 mg. de alopurinol pesados con exactitud a un balón volumétrico de 200.0 mL y llevar a volumen con el medio de disolución. [0,2 mg/mL]. Luego se tomó una alícuota de 1.0 mL y se transfirió a un balón volumétrico de 10.0 mL [13.15 µg/ mL]

#### **- Preparación de la muestra**

#### **Condiciones de la prueba**

**Medio:** HCl 0.01 N

**RPM:** 75

**Cantidad:** 900 mL

**Tiempo:** 45 minutos

**Q =** 80%

**Temperatura:** 37° C ± 0.5° C

**Método:** II (Paleta)

Se preparó el medio de disolución (HCl 0.01 N), como se explica en el anexo № 8, luego se calentó a una temperatura de 37°C aproximadamente.

Se procedió armar el aparato (equipo disolutor) y establecer las condiciones de la prueba anteriormente mencionadas.

Una vez se alcanzó la temperatura de 37°C en el baño del aparato, se transfirieron 900 mililitros del medio previamente preparado a cada uno de los vasos.

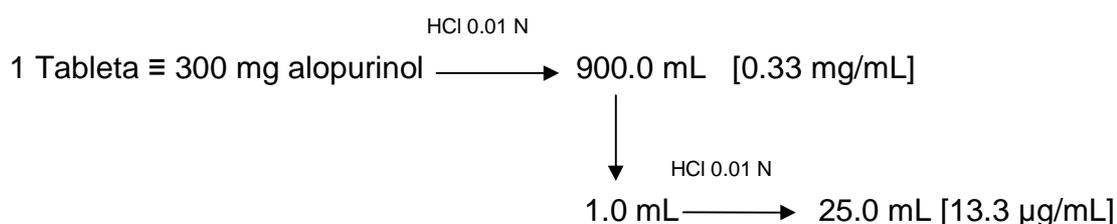
Se pesaron individualmente cada una de las tabletas y se colocó cada una en los vasos del equipo disolutor correspondientes.

Transcurrido el tiempo de la disolución, se procedió a tomar una alícuota de aproximadamente 10 mL de cada una de las soluciones muestras provenientes de cada uno de los seis vasos, para transferirlos a vasos de precipitado de 50 mL y se filtró con papel Whatman #1, luego se tomó una alícuota de 1.0 mL de las soluciones filtradas y se transfirieron a un balón volumétrico de 25.0 mL, para aforar con ácido clorhídrico 0.01N. [13.3 µg/mL]

La concentración final obtenida con la concentración de estándar difiere un poco debido a las cascadas de dilución, que se llevaron a la cantidad que más cerca posible.

Las soluciones de estándar y muestras se leyeron en un espectrofotómetro ultravioleta visible, a una longitud de onda de 250 nm, utilizando como blanco ácido clorhídrico 0.01 N.

Los resultados pueden observarse en el anexo № 6



Cálculos

$$\text{Concentración de muestra} = \frac{(\text{Abs.mx})(\text{C st})(\text{FD})}{(\text{Abs.st})}$$

Donde:

Abs. mx = Absorbancia de la muestra

C st = Concentración del estándar

Abs. st = Absorbancia del estándar

FD = Factor de dilución de la muestra (se obtiene de la división de los volúmenes realizados entre las alícuotas tomadas).

La concentración que se obtiene corresponde a los miligramos por tableta, luego, se calculó el porcentaje de lo rotulado de cada tableta individualmente, por regla de tres, asumiendo que los 300 mg. equivalen al 100% y que la cantidad individual será "X".

#### Concentración Muestra

$$C_{mx_1} = \frac{(0.721)(13.15 \mu\text{g/mL})(22.50)}{(0.677)}$$

$$C_{mx_1} = 315.10 \text{ mg.}$$

300.0 mg	→	100 %
Concentración muestra obtenida	→	X

$$X_1 = 105.03 \%$$

#### 4.4.2 PARTE II

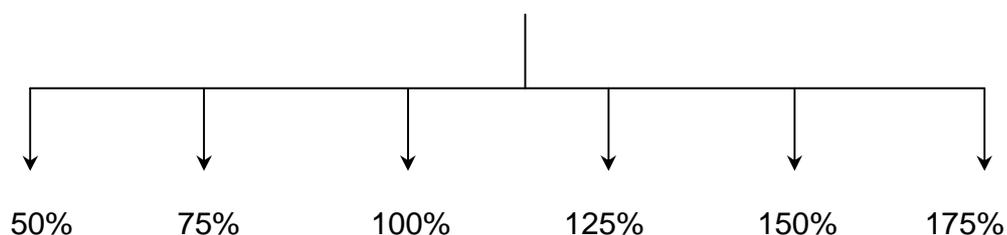
##### Parámetros de desempeño

##### - LINEALIDAD DEL SISTEMA

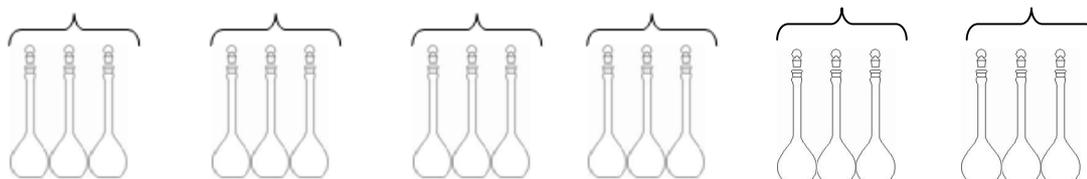
##### Esquema de dilución

Se prepararon soluciones patrón, individuales de alopurinol por triplicado

(Ver anexo № 7)



Luego, se tomaron de cada solución patrón alícuotas de 3.0 mL y se transfirieron a balones volumétricos de 50.0 mL



Cada solución se leyó en el espectrofotómetro ultravioleta visible a una longitud de onda de 250 nm y los resultados se agruparon y trabajaron con una hoja de cálculo de Microsoft Excel, como se muestra en la Tabla No. 1

##### Cristalería grado "A"

- Balones volumétricos de 50.0 mL
- Pipetas volumétricas de 3.0 mL

##### Equipo

- Balanza analítica Shimadzu modelo AX200

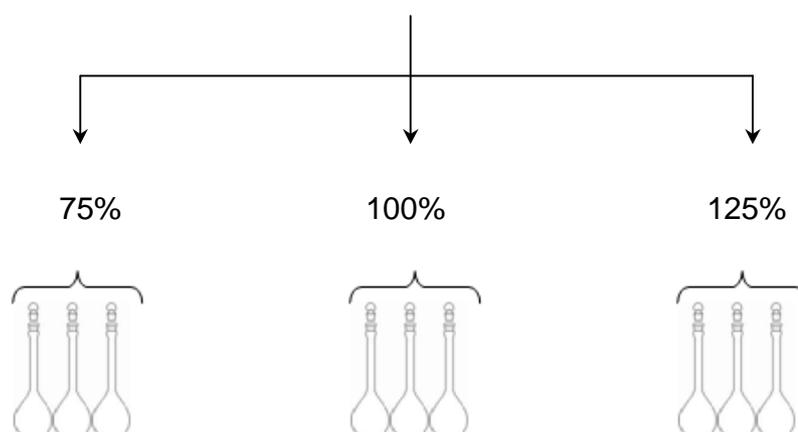
- Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu  
(Ver certificados en anexo Nº 12)

Medio de dilución: HCl 0.01 N

### - LINEALIDAD DEL MÉTODO

#### Esquema de dilución

Se prepararon pesadas independientes de solución de placebo adicionado de tres niveles de concentración por triplicado, como se explica en el anexo Nº 7



Cada una de las soluciones se colocó en el aparato disolutor y se ejecutó la prueba de disolución tal como que se detalla en la página 49. Transcurrido el tiempo de la prueba se tomaron alícuotas de 10 mL de cada una de las soluciones en los vasos, se filtraron y se transfirieron a buretas de 10.0 mL, de las cuales se colocaron 7.0 mL en balones volumétricos de 25.0 mL.

Cada solución se leyó en el espectrofotómetro ultravioleta visible a una longitud de onda de 250 nm. y los resultados se agruparon y trabajaron con una hoja de cálculo de Microsoft Excel, como se muestra en la Tabla Nº 2

**Cristalería grado “A”**

- Balones volumétricos de 25.0 mL
- Buretas de 10.0 mL

**Equipo**

- Balanza analítica Shimadzu modelo AX200
- Ultra sonido Ultrasonik Ney modelo 57H
- Disolutor Electrolab modelo TDT-08L
- Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu

(Ver certificados en anexo № 12)

**- PRECISIÓN**

Se realizó la prueba de disolución tal como se explica en la página 49, en dos diferentes días, con dos lotes diferentes, y los datos obtenidos se agruparon y trabajaron en una hoja de cálculo en Microsoft Excel, tal como se muestra en la tabla № 3

**Equipo**

- Balanza analítica Shimadzu modelo AX200
- Ultra sonido Ultrasonik Ney modelo 57H
- Disolutor Electrolab modelo TDT-08L
- Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu

(Ver certificados en anexo № 12)

**Cristalería grado “A”**

- Vasos de precipitado con capacidad de 50 mL
- Probeta de 1000 mL
- Balones volumétricos de 25.0 mL, 50.0 mL, 100.0 mL y 200.0 mL
- Pipetas volumétricas de 3.0 mL y 5.0 mL

**Otros**

- Micro espátula
- Embudo cónico
- Papel filtro Whatman # 1
- Jeringas con capacidad de 10 mL
- Papel glassin
- Pipetas Volumétricas de 1.0 y 3.0 mL
- Balones volumétricos de 25.0 mL, 50.0 mL, 100.0 mL, 200.0 mL (todo el material de vidrio lavado previamente a su uso con jabón alcalino y agua desmineralizada)

**Reactivos**

- Agua Desmineralizada
- Acido clorhídrico 0.01 N
- Hidróxido de Sodio 1.0 N

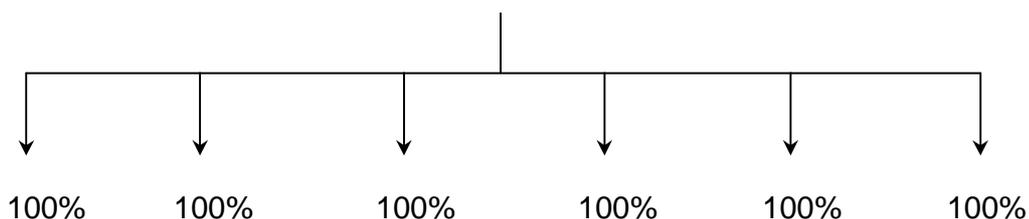
(Ver anexo № 8)

**Estándares de Trabajo**

- Alopurinol al 98.9% de pureza

**- EXACTITUD**

Se prepararon pesadas independientes de 6 concentraciones al 100% de solución de placebo adicionado (como se explica en el anexo № 7)



Luego, se realizó la prueba de disolución tal como se explica en la página 49, se analizaron las muestras y se leyeron en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 250 nm.

Los datos obtenidos se agruparon y trabajaron en una hoja de cálculo en Excel, tal como se muestra en la Tabla Nº 4

**- Preparación de reactivos**

(Ver anexo Nº 8)

**CAPITULO V**  
**RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

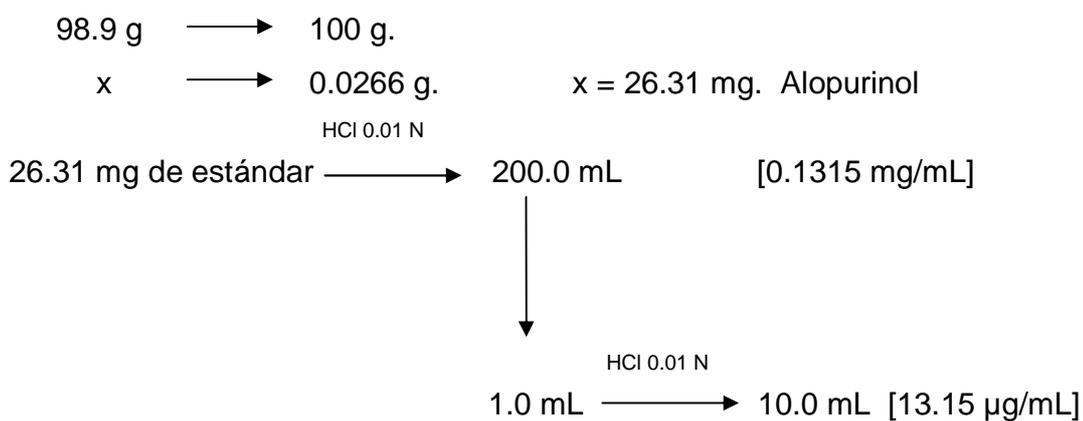
- Resultados de la prueba de disolución de las tabletas de alopurinol de 300 miligramos, mediante espectrofotometría ultravioleta visible.

### Preparación de solución estándar

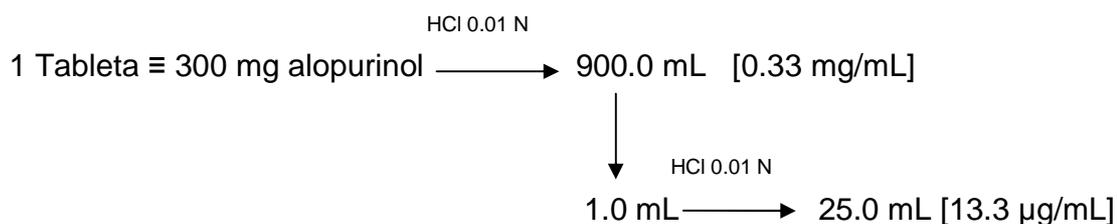
Compensación de pureza del estándar

Pureza Alopurinol = 98.9%

Peso práctico = 26.6 mg.



### - Preparación de la muestra



Cálculos

$$\text{Concentración de muestra} = \frac{(\text{Abs.mx})(C \text{ st})(FD)}{(\text{Abs.st})}$$

Donde:

Abs. mx = Absorbancia de la muestra

C st = Concentración del estándar

Abs. st = Absorbancia del estándar

FD = Factor de dilución de la muestra (se obtiene de la división de los volúmenes realizados entre las alícuotas tomadas).

La concentración que se obtiene corresponde a los miligramos por tableta, luego, se calculó el porcentaje de lo rotulado de cada tableta individualmente, por regla de tres, asumiendo que los 300 mg. equivalen al 100% y que la cantidad individual será "X".

### Concentración Muestra

$$C_{mx_1} = \frac{(0.766)(13.15 \mu\text{g/mL})(22.50)}{(0.691)}$$

$$C_{mx_1} = 327.98 \text{ mg.}$$

300.0 mg	→	100 %
Concentración muestra obtenida	→	X

$X_1 = 109.33 \%$

### Pruebas de Alopurinol <sup>(9)</sup>

#### - Identificación y ensayo

El espectro de absorción de la muestra corresponde al espectro de absorción del estándar presentando máxima absorción cerca de 250 nm.

#### Procedimiento

##### Preparación del estándar

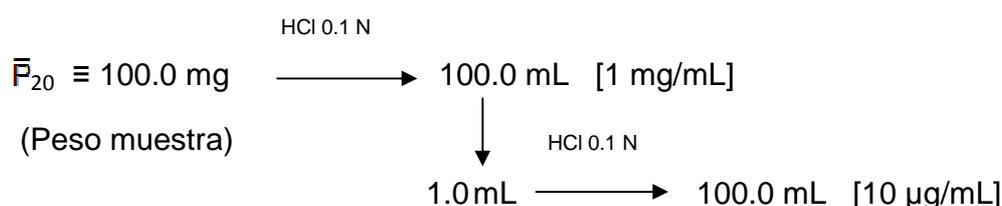
Se pesaron 40.4 mg de estándar de alopurinol, luego se transfirieron a un balón volumétrico de 200.0 mL, se agregaron 40 mL de ácido clorhídrico 0.1 N y se colocó en el aparato ultrasonido durante 5 minutos aproximadamente. Transcurrido dicho tiempo se aforó con HCl 0.1 N, se filtró la solución resultante



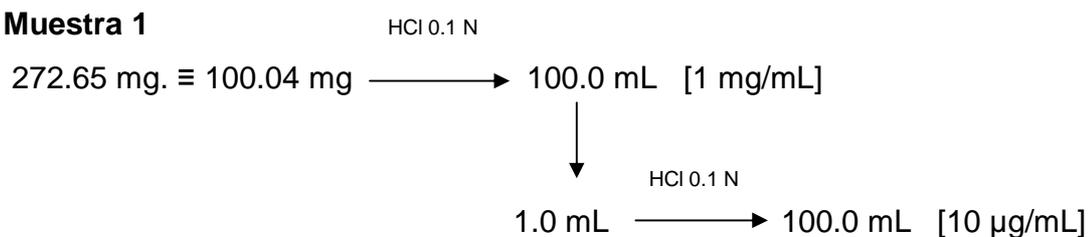
NaOH 1.0 N y 40 mL de HCl 0.1 N, se llevó al aparato ultrasonido durante 5 minutos, posteriormente se diluyó con HCl 0.1 N, se mezcló y se filtró.

De esta solución se tomó una alícuota de 1.0 mL y se llevó a un balón volumétrico de 100.0 mL, finalmente se aforó con HCl 0.1 N y se mezcló.

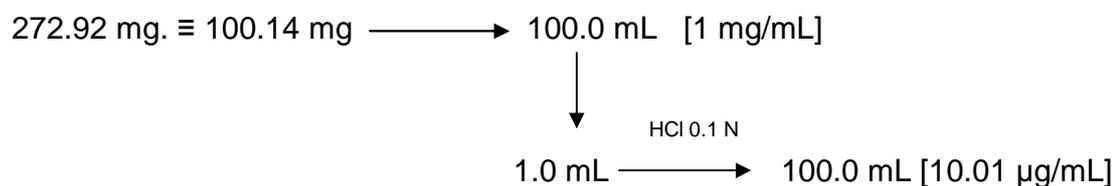
[10 µg/mL].



#### Muestra 1



#### Muestra 2



El método aplicado se basó en la determinación de la cantidad de luz monocromática absorbida por las especies, partículas o moléculas de la sustancia activa, a la longitud de onda de 250 nm, medidas en una celda de cuarzo de 1 cm. de espesor, utilizando como blanco, una solución de HCl 0.1 N para ajustar a 0 unidades de absorbancia al instrumento.

### Cálculos

$$\text{Concentración de muestra} = \frac{(\text{Abs.mx})(\text{C st})(\text{FD})}{(\text{Abs.st})}$$

Donde:

Abs. mx = Absorbancia de la muestra

C st = Concentración del estándar

Abs. st = Absorbancia del estándar

FD = Factor de dilución de la muestra (se obtiene de la división de los volúmenes realizados entre las alícuotas tomadas).

$$\begin{aligned} \text{Factor de dilución} &= (\text{Volúmenes realizados}) / \text{Alícuotas tomadas} \\ &= (100) (100) / (1) (1000) \\ &= 10 \end{aligned}$$

#### - Concentración muestra 1

$$C_{mx_1} = \frac{(0.605)(10.1 \mu\text{g/mL})(10)}{(0.572)}$$

$$C_{mx_1} = 106.83 \text{ mg. en peso muestra}$$

#### - Concentración muestra 2

$$C_{mx_2} = \frac{(0.578)(10.1 \mu\text{g/mL})(10)}{(0.572)}$$

$$C_{mx_2} = 102.06 \text{ mg. en peso muestra}$$

Luego, tenemos que:

$$C_{mx_1} \longrightarrow 272.65 \text{ mg.}$$

$$X_1 \longrightarrow 817.62 \text{ mg.}$$

$$X_1 = 320.36 \text{ mg/tableta}$$

$$300.00 \text{ mg.} \longrightarrow 100.0 \%$$

$$320.36 \text{ mg.} \longrightarrow \% \text{ S/R}$$

$$106.78\%$$

$$C_{mx_2} \longrightarrow 272.92 \text{ mg.}$$

$$X_2 \longrightarrow 817.62 \text{ mg.}$$

$$X_2 = 305.75 \text{ mg/tableta}$$

300.00 mg.	—————>	100.0 %	
305.75 mg.	—————>	% S/R	101.92 %

**Promedio de % S/R = 104.35 %**

- **Friabilidad**

Se realizó la prueba de friabilidad de las tabletas de alopurinol, tomando 10 unidades de cada lote y utilizando el equipo friabilizador, luego se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Friabilidad} = \frac{(Pi) - (Pf)}{(Pi)} \times 100$$

Donde:

Pi = peso inicial de las 10 tabletas

Pf = peso final de las 10 tabletas

$$\text{Friabilidad} = \frac{(8.4812) - (8.4446)}{(8.4812)} \times 100$$

**Friabilidad = 0.43 %**

### 5.1 PARTE III

Tratamiento estadístico de los resultados experimentales obtenidos.

**Tabla Nº 1 Resultados para linealidad del sistema**

Absorbancias obtenidas

Concentración	Alopurinol	Factor de respuesta	Conc. Real	% recuperado
6	0.348	0.058	5.930	98.837
6	0.349	0.058	5.948	99.138
6	0.349	0.058	5.948	99.138
9	0.521	0.058	9.046	100.513
9	0.522	0.058	9.064	100.713
9	0.522	0.058	9.064	100.713
12	0.690	0.058	12.090	100.751
12	0.690	0.058	12.090	100.751
12	0.691	0.058	12.108	100.901
15	0.849	0.057	14.954	99.693
15	0.853	0.057	15.026	100.173
15	0.853	0.057	15.026	100.173
18	1.000	0.056	17.674	98.187
18	1.005	0.056	17.764	98.687
18	1.010	0.056	17.854	99.187
21	1.191	0.057	21.114	100.542
21	1.193	0.057	21.150	100.713
21	1.193	0.057	21.150	100.713

Lote de tabletas número 110516

$$\sum x = 5.93 + \dots + 21.15 = 243$$

$$\sum y = 0.348 + \dots + 1.193 = 13.829$$

$$\sum x^2 = (5.93)^2 + \dots + (21.15)^2 = 3753.329$$

$$\sum y^2 = (0.348)^2 + \dots + (1.193)^2 = 12.08$$

$$\sum (xy) = (5.93 \times 0.348) + \dots + (21.15 \times 1.193) = 212.9413$$

- Calcular el valor de la pendiente

$$b = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

**Donde:**

b= pendiente.

n = número de eventos.

x = Concentración en µg/mL.

y= Absorbancia de la muestra a 250 nm.

Σ = sumatoria.

$$b = \frac{(212.9413) - \frac{(243)(13.829)}{(18)}}{(3753.329) - \frac{(243)^2}{(18)}} = 0.055$$

- Intercepto

$$a = \frac{\sum y - b \sum x}{n}$$

**Donde:**

a= intercepto

n = número de eventos

x = Concentración en µg/mL

y= Absorbancia de la muestra a 250 nm

Σ = sumatoria

$$a = \frac{(13.829) - (0.055)(243)}{(18)} = 0.02577$$

- Coeficiente de Correlación

$$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right)}}$$

$$r = \frac{292.9413 - \frac{(243)(13.829)}{18}}{\sqrt{\left(3753.329 - \frac{(243)^2}{18}\right) \left(12.08^2 - \frac{(13.829)^2}{18}\right)}} = 0.99712$$

- **Coefficiente de determinación**

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

$$r^2 = \frac{(18)(212.9413) - (243)(13.829)^2}{(18(3753.329) - (243)^2)(18(12.08) - (13.829)^2)} = 0.999424$$

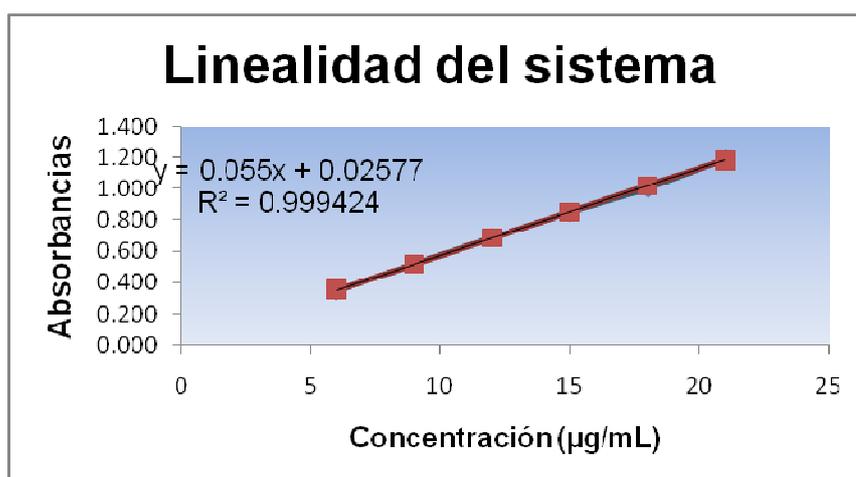
- **Coefficiente de variación**

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = \frac{0.01}{0.76827} \times 100$$

$$CV = 1.30 \%$$

Con las absorbancias presentadas en la tabla No. 1 se obtuvieron los resultados siguientes:  $b = 0.055$ ,  $a = 0.02577$ ,  $r = 0.99712$ ,  $r^2 = 0.999424$  y un  $CV = 1.30\%$ , con los cuales podemos concluir que el parámetro de linealidad del sistema, se encuentra dentro de los criterios de aceptación, los cuales son:  $r^2 \geq 0.98$ ,  $CV \leq 3.0\%$ .



**Figura No 8** Gráfico para el parámetro de linealidad del sistema.

**Tabla № 2 Resultados para linealidad del método**

Absorbancias obtenidas

LINEALIDAD DEL MÉTODO				
Concentración (µg/mL)	Porcentaje %	Absorbancias	Conc. real	% Recuperado
9	75	0.5220	9.2272	102.5250
9	75	0.5153	9.1075	101.1948
9	75	0.4937	9.1200	101.3337
12	100	0.6900	12.2292	101.9096
12	100	0.6873	12.1809	101.5076
12	100	0.6613	12.1219	101.0162
15	125	0.8520	14.9452	99.6344
15	125	0.8373	14.8612	99.0745
15	125	0.8420	14.9452	99.6344

Lote de tabletas número 110516

$$\sum X = 9.2272 + \dots + 14.9452 = 108.7383$$

$$\sum y = 0.5220 + \dots + 0.8420 = 6.1359$$

$$\sum x^2 = (9.2272)^2 + \dots + (14.9452)^2 = 1363.7$$

$$\sum y^2 = (0.5220)^2 + \dots + (0.8420)^2 = 4.33961$$

$$\sum (xy) = (9.2272 \times 0.5220) + \dots + (14.9452 \times 0.8420) = 76.9281$$

- Pendiente

$$b = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

$$b = \frac{76.9281 - \frac{(108.7383)(6.1359)}{9}}{1363.7 - \frac{(108.7383)^2}{9}} = 0.05597$$

- Intercepto

$$a = \frac{\sum y - b \sum x}{n}$$

$$a = \frac{(6.1359) - (0.05597)(108.7383)}{9} = 0.0055$$

- Coeficiente de correlación

$$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right)}}$$

$$r = \frac{(76.9281) - \frac{(108.7383)(6.1359)}{9}}{\sqrt{\left(1363.7 - \frac{(108.7383)^2}{9}\right) \left(4.33961 - \frac{(6.1359)^2}{9}\right)}} = 0.9995549$$

- Coeficiente de determinación

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

$$r^2 = \frac{(9)(76.9281) - ((108.7383)(6.1359))^2}{((9)(1363.7) - (108.7383)^2)(9(4.33961) - (6.1359)^2)} = 0.9991100$$

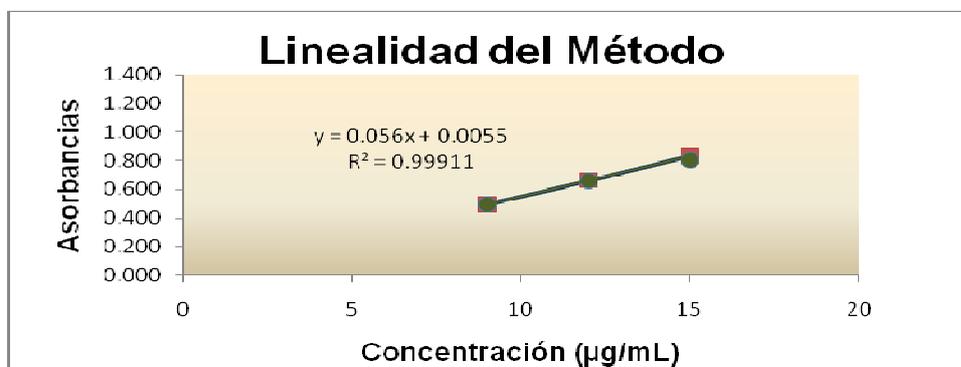
- Coeficiente de variación

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = \frac{0.0179}{0.68176} \times 100$$

$$CV = 2.625 \%$$

Con las absorbancias presentadas en la tabla No. 2 se obtuvieron los resultados siguientes:  $b = 0.05597$ ,  $a = 0.0055$ ,  $r = 0.9995549$ ,  $r^2 = 0.9991100$  y un  $CV = 2.625\%$ , con los cuales podemos concluir que el parámetro de linealidad del método, se encuentra dentro de los criterios de aceptación, los cuales son:  $r^2 \geq 0.98$ ,  $CV \leq 3.0\%$ .



**Figura Nº 9** Gráfico para el parámetro de linealidad del Método.

**Tabla Nº 3** Resultados para precisión

PARÁMETRO PRECISIÓN				
Prueba de disolución Día 1			Lote: 110402	
No.	Peso (mg.)	mg/tab.	Absorbancia	Porcentaje %
1	841.3	304.5935	0.7880	101.53
2	840.9	299.9550	0.7760	99.98
3	841.7	290.6781	0.7520	96.90
4	840.1	301.1147	0.7790	100.37
5	841.3	292.2242	0.7560	97.41
6	840.5	286.4261	0.7410	95.48
St	26.2	-	0.760	-
Prueba de disolución Día 2			Lote: 110403	
No.	Peso (mg.)	mg/tab.	Absorbancia	Porcentaje %
1	842.1	304.9406	0.7890	101.65
2	841.9	300.3027	0.7770	100.10
3	840.7	291.0270	0.7530	97.01
4	841.5	301.0757	0.7790	100.36
5	842.0	293.7324	0.7600	97.91
6	841.6	286.0026	0.7400	95.33
St	25.9	-	0.766	-

**CÁLCULOS DÍA 1****- Media aritmética**

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = \frac{0.7880 + \dots + 0.7410}{6} = 0.7653$$

**- Desviación estándar**

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{(6)(3.5161) - (4.5920)^2}{(6)(6-1)}} = 0.01838$$

**- Coeficiente de variación**

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = \frac{0.01838}{0.7653} \times 100$$

$$CV = 2.40 \%$$

**CÁLCULOS DÍA 2****- Media aritmética**

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = \frac{0.7890 + \dots + 0.7400}{6} = 0.7663$$

**- Desviación estándar**

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{(6)(3.5253) - (4.5980)^2}{(6)(6-1)}} = 0.01844$$

**- Coeficiente de variación**

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = \frac{0.01844}{0.7663} \times 100 = 2.41\%$$

Con los datos presentados en la tabla № 3 se obtuvieron los resultados siguientes: CV día 1 = 2.40%, CV día 2 = 2.41%, con los cuales podemos concluir que el parámetro de precisión, se encuentra dentro del criterio de aceptación  $CV \leq 3.0\%$ , es decir, el método es preciso.

**Tabla № 4 Resultados para Exactitud**

PARÁMETRO EXACTITUD		Lote: 110403	
No.	Absorbancias	mg dis/tab	% Recuperación
1	0.788	304.5935	101.531
2	0.776	299.9550	99.985
3	0.780	301.5012	100.500
4	0.779	301.1147	100.372
5	0.756	292.2242	97.408
6	0.760	293.7704	97.923
St	26.1 mg	-	-

**- Media aritmética**

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

$$\bar{y} = \frac{101.531 + \dots + 97.923}{6} = 99.62$$

**- Desviación estándar**

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{(6)(59577.7) - (597.719)^2}{(6)(6 - 1)}} = 1.61$$

- **Coefficiente de variación**

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

$$CV = \frac{1.61}{99.62} \times 100 = 1.62 \%$$

- **Intervalo de confianza**

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

$$IC(\mu) = 99.62 \pm 2.5706 \frac{1.61}{\sqrt{6}}$$

$$IC = [ 97.93 - 101.31 ]$$

Con los datos presentados en la tabla № 4, se obtuvieron los resultados siguientes: CV = 1.62%, IC = [97.93 – 101.31], con los cuales podemos concluir que el parámetro de exactitud, se encuentra dentro del criterio de aceptación  $CV \leq 3.0\%$  y un IC que debe incluir el 100%, es decir, el método es exacto.

Los resultados obtenidos en cumplimiento a los objetivos planteados en la investigación se agruparon en la siguiente tabla:

**TABLA Nº 5 RESUMEN DE RESULTADOS**

<b>Parámetro</b>	<b>Criterios</b> (9)	<b>Resultados</b>
<b>Linealidad del sistema</b> Lote utilizado:110516	$r \geq 0.99$ $r^2 \geq 0.98$ $CV \leq 3\%$	Coeficiente de correlación = 0.999712 Coeficiente de determinación = 0.999424 Coeficiente de Variación = 1.30%
<b>Linealidad del Método</b> Lote utilizado:110516	$r \geq 0.99$ $r^2 \geq 0.98$ $CV \leq 3\%$	Coeficiente de correlación = 0.99955 Coeficiente de determinación = 0.99911 Coeficiente de Variación = 2.625%
<b>Precisión</b> Lotes utilizados: 110402 y 110403	$CV \leq 3\%$	Coeficiente de Variación Día 1 = 2.40% Coeficiente de Variación día 2 = 2.41%
<b>Exactitud</b> Lote utilizado:110403	$CV \leq 3\%$ El intervalo de confianza debe incluir el 100%	Coeficiente de Variación = 1.62% Intervalo de confianza IC = [97.93 – 101.31]

La ecuación de la recta del rango de concentraciones estudiadas para la linealidad del sistema se expresa según  $y = 0.055 X + 0.02577$  con un coeficiente de determinación lineal de 0.999424 que puede observarse en la figura № 8 de la página 67, que corresponde a la gráfica de Linealidad del sistema, en donde se demuestra que el método analítico cumple con el parámetro de linealidad del sistema.

Por otra parte, la ecuación de la recta del rango de concentraciones estudiadas para la linealidad del método se expresa según  $y = 0.056 X + 0.0055$  con un coeficiente de determinación lineal de 0.99911 que puede observarse en la figura № 9 de la página 70, que corresponde a la gráfica de Linealidad del método, en donde se demuestra que el método analítico cumple con el parámetro de linealidad del método.

Para el estudio de la precisión, se obtuvo un coeficiente de variación de 2.40% lo que indica que el método presenta una buena precisión para el análisis del producto terminado alopurinol, ya que para métodos químicos y espectrofotométricos debe presentarse un  $CV \leq 3\%$ .

El rango seleccionado en el estudio de la exactitud, donde los valores de porcentaje de recobro estuvieron dentro de los límites establecidos para los métodos químicos y espectrofotométricos que deben de estar en un rango del 97.0% - 103.0% y el valor del coeficiente de variación también fue menor al 3% indican que el método presenta una exactitud adecuada.

Según la farmacopea de los Estados Unidos en su edición 32 <sup>(9)</sup>, los métodos se clasifican en cuatro categorías I, II, III y IV (Ver anexo № 1)

El presente estudio, pertenece a la categoría III denominada Métodos analíticos para la determinación de las características de desempeño, la cual se muestra únicamente el parámetro de precisión y los demás pueden requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba, razón por la cual se completó este estudio con la linealidad del método, linealidad del sistema y exactitud, garantizando que se cumple con las exigencias de la misma.

**CAPITULO VI**  
**CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

1. La determinación de parámetros de desempeño es parte importante y fundamental en el desarrollo de una técnica analítica, ya que permite verificar si la metodología en estudio, cumple con los propósitos previamente establecidos, además de ser una herramienta para completar la validación de los métodos.
2. En las determinaciones de la linealidad del sistema y linealidad del método, los resultados obtenidos comprueban que los datos son directamente proporcionales, por lo que se concluye que la metodología es satisfactoria.
3. La precisión del método de disolución se cumple obteniéndose valores conforme a los criterios de aceptación, lo que indica que el método es preciso.
4. En el estudio de la exactitud, los resultados obtenidos indican valores que cumplen conforme a los criterios de aceptación, garantizando que la metodología es exacta.
5. Para el estudio de la prueba de disolución de tabletas de alopurinol 300 miligramos, se comprobó que los parámetros de desempeño determinados espectrofotométricamente cumplen con las especificaciones establecidas, concluyendo que dicho método satisface los requerimientos para la aplicación analítica deseada, es decir es un método seguro y confiable.

6. El protocolo de determinación de parámetros de desempeño del método analítico se utiliza para evidenciar y garantizar documentalmente que el método de análisis aplicado es confiable y seguro.
7. Para esta investigación se utilizó la farmacopea de los Estados Unidos en su edición 32 debido a que es con la que se cuenta en la biblioteca del laboratorio farmacéutico nacional.

**CAPITULO VII**  
**RECOMENDACIONES**

## 7. RECOMENDACIONES

1. Realizar la determinación de parámetros de desempeño del método de disolución de tabletas de alopurinol 300 miligramos, cada tres años y de ser posible, debe completarse para que posteriormente sea validada totalmente.
2. Que la ejecución del protocolo de determinación de parámetros de desempeño debe realizarse por el personal capacitado que aporte la destreza, habilidad y facilidad en la adecuada interpretación de los resultados además de la aplicación adecuada de los procedimientos, para garantizar que los resultados sean confiables.
3. Que los futuros farmacéuticos conozcamos y nos perfeccionemos en el tema, ya que es de suma importancia para un óptimo desempeño en esta área.
4. Comparar el método analítico evaluado en el laboratorio farmacéutico nacional con el método oficial de la farmacopea de los Estados Unidos en su edición 34, ya que actualmente solo se cuenta con la edición 32.
5. Utilizar este trabajo de investigación como guía para la determinación de parámetros de desempeño de otros métodos de disolución.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFIA

1. Alabi Méndez, S. M. Validación de un Método Analítico por HPLC para la evaluación del contenido de Sertralina en tabletas. Tesis para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia-Biología. Universidad Alberto Masferrer, San Salvador, El Salvador. 2005. p. 41-50.
2. Clarke`s Isolation and Identification of Drugs in pharmaceuticals body fluids, and post-mortem material. Second Edition. The pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1986. p. 327,328.
3. Del Valle M. L., Tenorio López F. A., Pastelin H. G. Validación de un método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de aminofilina en solución inyectable. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 2005. v.36:004.
4. Fernández S., Aguilera C. Y., Lacarrere M. I., Jiménez E. Validación de los métodos analíticos para la identificación y cuantificación del dextrometorfano Jarabe. Rev. Cubana Farm. 2002; 36(1):28-34
5. Gennaro A., Remington Farmacia, 20<sup>a</sup> ed., Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica Panamericana S.A., 2000. Vol II. p. 1511,1512
6. Goodman, Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 10<sup>a</sup>. ed. México D.F. 2003, Mc Graw Hill, v. I p. 697-700.

7. International Conference of Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical for Human Use, Validation of Analytical procedures: Methodology, ICH-Q2B, Geneva 1996.
  
8. Rivas, M. E., Rodríguez R., S. A. Validación del Método Analítico por Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) de un jarabe multivitamínico con ciproheptadina. Tesis para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia. San Salvador, El Salvador. 2007. p. 25-27, 49-55.
  
9. The United States Pharmacopial Convention, Inc. United States Pharmacopeia of the United States of America, (USP) 32a. ed. 2006, Twinbrook, Parkway, Roekville. p.1909-2091, 3895-3898.
  
10. Vasquez Sosa, M. Validación de un método para evaluar el comportamiento de disolución de diclofenaco suspensión. Tesis para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia. San Salvador, El Salvador. 2007. p.35-47.
  
11. Velandia Castellanos, J. Validación de un método analítico para la cuantificación de Bacitracina en el laboratorio de Control de Calidad de una Industria farmacéutica Veterinaria. Tesis para optar al grado de Licenciatura en Microbiología Industrial. Bogotá, Colombia. 2008. p. 22-25.

12. <http://www.fda.gov/cder/audiences/iact/1713bp1.htm>

13. <http://www.conacyt.gob.sv/>

## **ANEXOS**

## ANEXO N° 1

**CUADRO N° 1 DATOS REQUERIDOS PARA ENSAYOS DE VALIDACIÓN  
SEGÚN LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS <sup>(9)</sup>**

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO ANALÍTICO	ENSAYO CATEGORIA I	ENSAYO CATEGORIA II		ENSAYO CATEGORIA III	ENSAYO CATEGORIA IV
		CUANTITATIVO	CUALITATIVO		
EXACTITUD	SI	SI	*	*	NO
PRESICIÓN	SI	SI	NO	SI	NO
ESPECIFICIDAD	SI	SI	SI	*	SI
LIMITE DE DETECCIÓN	NO	NO	SI	*	NO
LIMITE DE CUANTIFICACIÓN	NO	SI	NO	*	NO
LINEALIDAD	SI	SI	NO	*	NO
INTERVALO	SI	SI	*	*	NO

\* PUEDEN REQUERIRSE, DEPENDIENDO DE LA NATURALEZA DE LA PRUEBA ESPECÍFICA

## ANEXO N° 2

**CUADRO N° 2 DATOS REQUERIDOS PARA ENSAYOS DE VALIDACIÓN  
SEGÚN ICH <sup>(9)</sup>**

TIPO DE PROCEDIMIENTO ANALÍTICO	IDENTIFICACIÓN	PRUEBA DE IMPUREZAS		ENSAYO (DISOLUCIÓN, CONTENIDO/POTENCIA)
		CUANTITATIVA	LÍMITES	
EXACTITUD	-	+	-	+
PRESICIÓN	-	+	-	+
REPETIBILIDAD	-	+	-	+
PRESICIÓN INTERMEDIA	-	+ (1)	-	+ (1)
ESPECIFICIDAD (2)	+	+	+	+
LIMITE DE DETECCIÓN	-	- (3)	+	-
LIMITE DE CUANTIFICACION	-	+	-	-
LINEALIDAD	-	+	-	+
INTERVALO	-	+	-	+

- SIGNIFICA QUE ESTA CARACTERÍSTICA NO SE EVALÚA NORMALMENTE.

+ SIGNIFICA QUE ESTA CARACTERÍSTICA SE EVALÚA NORMALMENTE.

(1) EN CASOS DONDE LA REPRODUCIBILIDAD (PRESICIÓN ENTRE LABORATORIOS SEGÚN LA ICH), SE HA LLEVADO A CABO, POR LO QUE LA PRESICIÓN INTERMEDIA NO ES NECESARIA.

(2) DEFICIENCIA DE ESPECIFICIDAD DE UN PROCEDIMIENTO ANALÍTICO EL CUAL PODRÍA SER COMPENSADO MEDIANTE OTRO Y OTROS PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.

(3) PUEDE NECESITARSE EN ALGUNOS CASOS.

### ANEXO N° 3

**CUADRO N° 3 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN <sup>(9)</sup>**

<b><i>Etapa</i></b>	<b><i>Cantidad aprobada</i></b>	<b><i>Criterio de aceptación</i></b>
<b><i>S<sub>1</sub></i></b>	6	<i>Ninguna unidad es menor que Q + 5%</i>
<b><i>S<sub>2</sub></i></b>	6	<i>El promedio de 12 unidades (S<sub>1</sub> + S<sub>2</sub>) es igual o mayor que Q, y ninguna unidad es menor que Q - 15%</i>
<b><i>S<sub>3</sub></i></b>	12	<i>El promedio de 24 unidades (S<sub>1</sub> + S<sub>2</sub> + S<sub>3</sub>) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que Q - 15% y ninguna unidad es menor que Q -25 %</i>

**ANEXO Nº 4**

**PROTOCOLO DE DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS DE DESEMPEÑO  
DEL MÉTODO DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ALOPURINOL 300  
MILIGRAMOS.**

## ANEXO N° 4

<b>Protocolo de determinación de parámetros de desempeño del método. DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 1 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

**1. Objetivo:** Garantizar y demostrar la eficacia del método de disolución de tabletas de alopurinol aplicando espectrofotometría ultravioleta visible.

**2. Alcance:** Método de disolución de tabletas de alopurinol aplicando espectrofotometría ultravioleta visible.

### **3. Responsabilidades:**

- Es responsabilidad del departamento de Buenas Prácticas de Manufactura la autorización del protocolo para su ejecución.
- Es responsabilidad del Jefe del Departamento de Control de calidad revisar y velar por el cumplimiento del protocolo de determinación de parámetros de desempeño.
- Cada analista realizará los pasos establecidos en este protocolo, deberá reportar los datos obtenidos por medio de un análisis estadístico y garantizará que las condiciones de operación del equipo sean adecuadas antes de utilizarlo.

### **4. Parámetros a estudiar**

- a) Linealidad del sistema
- b) Linealidad del método
- c) Precisión
- d) Exactitud

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 2 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

### 5. Muestras

- Tabletas de alopurinol
- Estándar de alopurinol 98.9% de pureza
- Placebo de alopurinol

### 6.0 Equipo

- Balanza analítica Shimadzu modelo AX200
- Ultra sonido Ultrasonik Ney modelo 57H
- Disolutor Electrolab modelo TDT-08L
- Espectrofotómetro UV-1800 Shimadzu

### Materiales

- Vasos de precipitado con capacidad de 50 mL
- Probeta de Nalgene de 1000 mL
- Balones volumétricos de 25.0 mL, 50.0 mL, 100.0 mL y 200.0 mL
- Pipetas volumétricas de 3.0 mL y 5.0 mL
- Micro espátula
- Embudo cónico
- Papel filtro Whatman # 1
- Jeringas con capacidad de 10 mL
- Papel glassin
- Pipetas Volumétricas de 1.0 y 3.0 mL

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 3 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

- Balones volumétricos de 25.0 mL, 50.0 mL, 100.0 mL, 200.0 mL (todo material de vidrio lavado antes de cada uso con jabón alcalino, agua desmineralizada)

#### **Reactivos**

- Agua Desmineralizada
- Acido clorhídrico 0.01 N
- Hidróxido de Sodio 1.0 N

#### **Estándares de Trabajo**

Alopurinol 98.9% de pureza

#### **7. Determinación de parámetros de desempeño**

El método aplicado se basa en la determinación de la cantidad de luz monocromática absorbida por las especies, partículas o moléculas de la sustancia activa, a la longitud de onda de 250 nm, medidas en una celda de cuarzo de 1 cm. De espesor, utilizando como blanco, una solución de HCl 0.1 N para ajustar a 0 unidades de absorbancia al instrumento.

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 4 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

### **7.1 Preparación de soluciones estándares de alopurinol**

#### **- Solución estándar al 50% de alopurinol**

Pesar exactamente 20.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, ajustar para obtener 100% de pureza, transferir a un balón volumétrico de 200.0 mL, adicionar 40 mL de HCl 0.01 N y agitar durante 5 minutos hasta disolución, aforar con HCl 0.01 N, homogenizar.

Tomar con una pipeta volumétrica, 3.0 mL de esta solución y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL, aforar con HCl 0.01 N (Concentración 6 µg/mL).

#### **- Solución estándar al 75% de alopurinol)**

Pesar exactamente 30.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, ajustar para obtener 100% de pureza, transferir a un balón volumétrico de 200.0 mL, adicionar 40 mL de HCl 0.01 N y agitar durante 5 minutos hasta disolución, aforar con HCl 0.01 N, homogenizar. Tomar 3.0 mL de esta solución y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL, aforar con HCl 0.01 N (Concentración 9 µg/mL)

#### **- Solución estándar al 100% de alopurinol)**

Pesar exactamente 40.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, ajustar para obtener 100% de pureza, transferir a un balón volumétrico de 200.0 mL, adicionar 40 mL de HCl 0.01 N y agitar durante 5 minutos hasta disolución, aforar con HCl 0.01 N, homogenizar. Tomar 3.0 mL de esta solución y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL, aforar con HCl 0.01 N (Concentración 12 µg/mL)

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 5 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

**- Solución estándar al 125% de alopurinol)**

Pesar exactamente 50.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, ajustar para obtener 100% de pureza, transferir a un balón volumétrico de 200.0 mL, adicionar 40 mL de HCl 0.01 N y agitar durante 5 minutos hasta disolución, aforar con HCl 0.01 N, homogenizar. Tomar 3.0 mL de esta solución y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL, aforar con HCl 0.01 N  
(Concentración 15 µg/mL)

**- Solución estándar al 150% de alopurinol)**

Pesar exactamente 60.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, ajustar para obtener 100% de pureza, transferir a un balón volumétrico de 200.0 mL, adicionar 40 mL de HCl 0.01 N y agitar durante 5 minutos hasta disolución, aforar con HCl 0.01 N, homogenizar. Tomar 3.0 mL de esta solución y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL, aforar con HCl 0.01 N  
(Concentración 18 µg/mL)

**- Solución estándar al 175% de alopurinol)**

Pesar exactamente 70.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, ajustar para obtener 100% de pureza, transferir a un balón volumétrico de 200.0 mL, adicionar 40 mL de HCl 0.01 N y agitar durante 5 minutos hasta disolución, aforar con HCl 0.01 N, homogenizar. Tomar 3.0 mL de esta solución y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL, aforar con HCl 0.01 N  
(Concentración 21 µg/mL)

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 6 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

## 7.2 Preparación de soluciones placebo adicionado de alopurinol

### - Solución placebo adicionado al 75% de alopurinol

Pesar exactamente 30.0 mg de alopurinol en una balanza analítica, ajustar para obtener 100% de pureza, adicionar 810 mg de placebo analítico y transferir al vaso del aparato disolutor con 900 mL de HCl 0.01 N.

Operar con las condiciones de la prueba y transcurrido el tiempo de disolución, tomar una alícuota de 10 mL y transferirla a una bureta de 10.0 mL, de la cual se toman 7.0 mL y colocar en un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con HCl 0.01 N (Concentración 9.33 µg/mL)

### - Solución placebo adicionado al 100% de alopurinol

Pesar exactamente 40.0 mg de alopurinol en una balanza analítica, ajustar para obtener 100% de pureza, adicionar 800 mg de placebo analítico y transferir al vaso del aparato disolutor con 900 mL de HCl 0.01 N.

Operar con las condiciones de la prueba y transcurrido el tiempo de disolución, tomar una alícuota de 10 mL y transferirla a una bureta de 10.0 mL, de la cual se toman 7.0 mL y colocar en un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con HCl 0.01 N (Concentración 12.4 µg/mL)

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 7 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

**- Solución placebo adicionado al 125% de alopurinol**

Pesar exactamente 50.0 mg de alopurinol en una balanza analítica, ajustar para obtener 100% de pureza, adicionar 790 mg de placebo analítico y transferir al vaso del aparato disolutor con 900 mL de HCl 0.01 N.

Operar con las condiciones de la prueba y transcurrido el tiempo de disolución, tomar una alícuota de 10 mL y transferirla a una bureta de 10.0 mL, de la cual se toman 7.0 mL y colocar en un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con HCl 0.01 N (Concentración 15.5 µg/mL)

**7.3 Parámetro: linealidad del sistema**

**- Procedimiento**

Preparar seis soluciones patrón de alopurinol de concentraciones 6, 9, 12, 15, 18 y 21 µg/mL, cada una por triplicado, correspondientes a porcentaje de principio activo de 50%, 75%, 100%, 125%, 150% y 175% respectivamente, de la concentración de lectura, leer cada una de las soluciones preparadas en el espectrofotómetro y agrupar los datos obtenidos, luego calcular el valor de la pendiente (b), la ordenada en el origen (a), el coeficiente de correlación (r), el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) y el coeficiente de variación. Los cálculos se realizarán en un programa de Excel empleando las siguientes fórmulas:

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 8 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

**- Pendiente.**

$$b = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

Donde:

b= pendiente.

n = número de eventos.

x = Concentración en µg/mL.

y= Absorbancia de la muestra a 250 nm.

Σ = sumatoria.

**- Intercepto.**

$$a = \frac{\sum y - b \sum x}{n}$$

Donde:

a= intercepto

n = número de eventos

x = Concentración en µg/mL

y= Absorbancia de la muestra a 250 nm

Σ = sumatoria

**- Coeficiente de Correlación.**

$$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right)}}$$

**- Coeficiente de determinación**

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 9 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

**- Coeficiente de variación**

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

**Criterios de aceptación**

Cantidad adicionada vs. cantidad recuperada

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

$$CV \leq 3 \%$$

**7.4 Parámetro: linealidad del método**

**- Procedimiento**

Preparar tres pesadas independientes de solución de placebo adicionado de tres niveles de concentración, 75%, 100% y 125%, luego colocar en el aparato disolutor y ejecutar la prueba como sigue a continuación:

**Condiciones de la prueba**

Medio: HCl 0.01 N

RPM: 75

Cantidad: 900 mL

Tiempo: 45 minutos

Q = 80%

Temperatura: 37° C ± 0.5° C

Método: II (Paleta)

Preparar el medio de disolución HCl 0.01 N, luego calentar a una temperatura de 37°C aproximadamente.

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 10 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

Proceder a armar el aparato disolutor y establecer las condiciones de la prueba anteriormente mencionadas.

Una vez se alcanzada la temperatura de 37°C en el baño del aparato, transferir 900 mL del medio previamente preparado a cada uno de los vasos.

Colocar las pesadas de placebo adicionado mencionadas en los vasos del aparato disolutor correspondientes y poner en marcha el equipo.

Transcurrido el tiempo de la prueba tomar alícuotas de 10 mL de cada una de las soluciones en los vasos, filtrar y transferir a buretas de 10.0 mL, luego tomar alícuotas de 7.0 mL en balones volumétricos de 25.0 mL y aforar con ácido clorhídrico 0.01N. [13.3 µg/mL]. Leer en un espectrofotómetro ultravioleta visible, a una longitud de onda de 250 nm, utilizando como blanco acido clorhídrico 0.01 N.

Calcular el valor de la pendiente (b), la ordenada en el origen (a), el coeficiente de correlación (r), el coeficiente de determinación (r<sup>2</sup>) y el coeficiente de variación con las siguientes fórmulas:

- **Pendiente.**

$$b = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

- **Intercepto.**

$$a = \frac{\sum y - b \sum x}{n}$$

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 11 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

- **Coefficiente de Correlación.**

$$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right)}}$$

- **Coefficiente de determinación**

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

- **Coefficiente de variación**

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

**Criterios de aceptación:**

Cantidad adicionada vs. Cantidad recuperada

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

$$CV \leq 3\%$$

### 7.5 Parámetro: precisión

Llevar a cabo con dos pruebas de disolución en dos días diferentes con dos diferentes lotes, agrupar los datos y realizar los cálculos correspondientes, mediante las fórmulas:

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 12 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

### **CÁLCULOS DÍA 1**

- Media aritmética

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

- Desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

- Coeficiente de variación

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

### **CÁLCULOS DÍA 2**

- Media aritmética

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

- Desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

- Coeficiente de variación

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

**Criterio**

$$CV \leq 3 \%$$

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 13 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

### 7.6 Parámetro: Exactitud

Preparar pesadas independientes de 6 concentraciones al 100% de solución de placebo adicionado. Luego, realizar la prueba de disolución y transcurrido el tiempo de disolución, leer las muestras en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 250 nm agrupar los datos y realizar los cálculos mediante las fórmulas:

**- Media aritmética**

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

**- Desviación estándar**

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

**- Coeficiente de variación**

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100$$

**- Intervalo de confianza**

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

**Criterio de aceptación**

$$CV \leq 3 \%$$

<b>DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE ALOPURINOL APLICANDO ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA VISIBLE.</b>	Código: PVFQ- 20110701	Pág.: 14 de 14
	Depto.: Control de Calidad	
	Fecha: Julio 2011	
Referencia Bibliográfica: USP 32-NF 27.		

## 8. Resultados

Conforme a los establecidos.

## 9. Conclusión

De acuerdo con los resultados analíticos obtenidos de los ensayos realizados y lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos USP-32, documentos ICH Q2B, al aplicar el método de análisis para verificar los parámetros de desempeño de la prueba de disolución en tabletas de Alopurinol, cumplen con todos los requerimientos establecidos en los libros oficiales, y los parámetros de linealidad del sistema, linealidad del método, precisión y exactitud.

### Elaborado por:

Inés García F. \_\_\_\_\_ Julio 2011

### Revisado por:

Lic. Bárbara Palacios F. \_\_\_\_\_ Julio 2011

### Autorizado por:

Lic. Claudia de Alas F. \_\_\_\_\_ Julio 2011

**ANEXO N° 5**  
**TABLA MILITARY STANDAR**

Letras código del tamaño de muestra

Tamaño de Lote	Niveles de Inspección Especial				Niveles de Inspección General		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 a	A	A	A	A	A	A	B
9 a	A	A	A	A	A	B	C
16 a	A	A	B	B	B	C	D
26 a	A	B	B	C	C	D	E
51 a	B	B	C	C	C	E	F
91 a	B	B	C	D	D	F	G
151 a	B	C	D	E	E	G	H
281 a	B	C	D	E	F	H	J
501 a	C	C	E	F	G	J	K
1 201 a	C	D	E	G	H	K	L
3 201 a	C	D	F	G	J	L	M
10 001 a	C	D	F	H	K	M	N
35 001 a	D	E	G	J	L	N	P
150 061 a	D	E	G	J	M	P	Q
500 001 y más	D	E	H	K	N	Q	R

## Planes de muestreo simple para inspección normal (tabla general)

Categoría de lote	Número de lotes	Tamaño de muestra	Límite de calidad aceptable, LCA, en porcentaje de ítems no conformes o no conformidades por 100 ítems (inspección normal)																				
			0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Q	1 250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
R	2 000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

- ↓ = use el primer plan de muestreo debajo de la flecha. Si el tamaño de la muestra es igual o excede el tamaño del lote lleve a cabo inspección 100 %.
- ↑ = use el primer plan de muestreo arriba de la flecha
- Ac = Número de aceptación
- Re = Número de rechazo

## ANEXO N° 6

### CUADRO N° 5 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN

No.	Peso de tabletas (mg)	Absorbancias	mg/tab disueltos	Porcentaje sobre lo rotulado
1	842.6	0.721	315.10 mg	105.03 %
2	851.8	0.746	326.03 mg	108.67 %
3	838.4	0.746	326.03 mg	108.67 %
4	842.0	0.754	329.53 mg	109.84 %
5	831.3	0.738	322.53 mg	107.51 %
6	857.2	0.723	315.98 mg	105.33 %
<b>Peso de Estándar (mg)</b>	39.76	0.677	-	-
<b>LOTE:</b> 110402 <b>Fecha Fab:</b> 04/11 <b>Fecha Vence:</b> 04/13 <b>Observaciones:</b> APROBADO con criterio S <sub>1</sub> (Ver anexo N° 3)				

## ANEXO N° 7

### PREPARACIÓN DE SOLUCIONES ESTÁNDAR Y PLACEBO ADICIONADO

#### Preparación de soluciones estándar

##### - Solución estándar al 50% de alopurinol

Se pesaron 20.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, se ajustó para obtener 100% de pureza, luego se transfirió a un balón volumétrico de 200.0 mL y se adicionó 40 mL de HCl 0.01 N.

Se agitó durante 5 minutos hasta disolución y se aforó con HCl 0.01 N, luego se homogenizó la solución. Posteriormente se tomó con una pipeta volumétrica, 3.0 mL de esta solución y se transfirieron a un balón volumétrico de 50.0 mL, luego se aforó con HCl 0.01 N

(Concentración 6 µg/mL)

##### - Solución estándar al 75% de alopurinol

Se pesaron 30.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, se ajustó para obtener 100% de pureza, luego se transfirió a un balón volumétrico de 200.0 mL y se adicionó 40 mL de HCl 0.01 N.

Se agitó durante 5 minutos hasta disolución y se aforó con HCl 0.01 N, luego se homogenizó la solución. Posteriormente se tomó con una pipeta volumétrica, 3.0 mL de esta solución y se transfirieron a un balón volumétrico de 50.0 mL, luego se aforó con HCl 0.01 N

(Concentración 9 µg/mL)

**- Solución estándar al 100% de alopurinol**

Se pesaron 40.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, se ajustó para obtener 100% de pureza, luego se transfirió a un balón volumétrico de 200.0 mL y se adicionó 40 mL de HCl 0.01 N.

Se agitó durante 5 minutos hasta disolución y se aforó con HCl 0.01 N, luego se homogenizó la solución. Posteriormente se tomó con una pipeta volumétrica, 3.0 mL de esta solución y se transfirieron a un balón volumétrico de 50.0 mL, luego se aforó con HCl 0.01 N

(Concentración 12 µg/mL)

**- Solución estándar al 125% de alopurinol**

Se pesaron 50.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, se ajustó para obtener 100% de pureza, luego se transfirió a un balón volumétrico de 200.0 mL y se adicionó 40 mL de HCl 0.01 N.

Se agitó durante 5 minutos hasta disolución y se aforó con HCl 0.01 N, luego se homogenizó la solución. Posteriormente se tomó con una pipeta volumétrica, 3.0 mL de esta solución y se transfirieron a un balón volumétrico de 50.0 mL, luego se aforó con HCl 0.01 N

(Concentración 15 µg/mL)

**- Solución estándar al 150% de alopurinol**

Se pesaron 60.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, se ajustó para obtener 100% de pureza, luego se transfirió a un balón volumétrico de 200.0 mL y se adicionó 40 mL de HCl 0.01 N.

Se agitó durante 5 minutos hasta disolución y se aforó con HCl 0.01 N, luego se homogenizó la solución. Posteriormente se tomó con una pipeta volumétrica, 3.0 mL de esta solución y se transfirieron a un balón volumétrico de 50.0 mL, luego se aforó con HCl 0.01 N

(Concentración 18 µg/mL)

#### **- Solución estándar al 175% de alopurinol**

Pesar exactamente 70.0 mg de Alopurinol en una balanza analítica, ajustar para obtener 100% de pureza, transferir a un balón volumétrico de 200.0 mL, adicionar 40 mL de HCl 0.01 N y agitar durante 5 minutos hasta disolución, aforar con HCl 0.01 N, homogenizar. Tomar 3.0 mL de esta solución y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL, aforar con HCl 0.01 N  
(Concentración 21 µg/mL)

#### **Preparación de soluciones de placebo adicionado de alopurinol**

##### **- Solución placebo adicionado al 75% de alopurinol**

Se pesaron exactamente 30.0 mg de alopurinol en una balanza analítica, se realizó el ajuste para obtener 100% de pureza, luego se adicionó 810 mg de placebo analítico y se transfirieron al vaso del aparato disolutor con 900 mL de HCl 0.01 N. Luego se operó con las condiciones de la prueba y transcurrido el tiempo de disolución, se tomó una alícuota de 10 mL y se transfirió a una bureta de 10.0 mL, de la cual se tomaron 7.0 mL y se colocaron en un balón volumétrico de 25.0 mL y se aforó con HCl 0.01 N (Concentración 9.33 µg/mL)

##### **- Solución placebo adicionado al 100% de alopurinol**

Se pesaron exactamente 40.0 mg de alopurinol en una balanza analítica, se realizó el ajuste para obtener 100% de pureza, luego se adicionó 800 mg de placebo analítico y se transfirieron al vaso del aparato disolutor con 900 mL de HCl 0.01 N. Luego se operó con las condiciones de la prueba y transcurrido el tiempo de disolución, se tomó una alícuota de 10 mL y se transfirió a una bureta de 10.0 mL, de la cual se tomaron 7.0 mL y se colocaron en un balón volumétrico de 25.0 mL y se aforó con HCl 0.01 N (Concentración 12.4 µg/mL)

**- Solución placebo adicionado al 125% de alopurinol**

Se pesaron exactamente 50.0 mg de alopurinol en una balanza analítica, se realizó el ajuste para obtener 100% de pureza, luego se adicionó 790 mg de placebo analítico y se transfirieron al vaso del aparato disolutor con 900 mL de HCl 0.01 N. Luego se operó con las condiciones de la prueba y transcurrido el tiempo de disolución, se tomó una alícuota de 10 mL y se transfirió a una bureta de 10.0 mL, de la cual se tomaron 7.0 mL y se colocaron en un balón volumétrico de 25.0 mL y se aforó con HCl 0.01 N (Concentración 15.5 µg/mL)

**ANEXO N° 8**  
**PREPARACION DE REACTIVOS <sup>(9)</sup>**

**- Ácido clorhídrico 1 N (HCl 1.0 N)**

Tomar cuidadosamente 85 mL de ácido clorhídrico concentrado y transferirlo a un balón volumétrico de 1000.0 mL que contenga previamente 300 mL de agua desmineralizada, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. Rotular la solución.



**Acido clorhídrico 0.1 N (HCl 0.1 N)**

Tomar cuidadosamente 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado y transferirlo a un balón volumétrico de 1000.0 mL que contenga previamente 300 mL de agua desmineralizada, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. Rotular la solución.



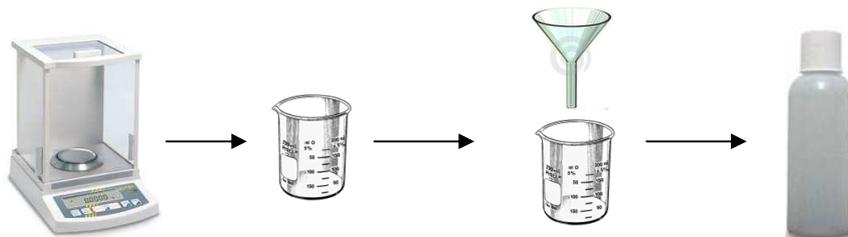
### **Acido clorhídrico 0.01 N (HCl 0.01 N)**

Tomar cuidadosamente 0.85 mL de ácido clorhídrico concentrado y transferirlo a un balón volumétrico de 1000.0 mL que contenga previamente 200 mL de agua desmineralizada, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. Rotular la solución.



### **- HIDRÒXIDO DE SODIO 1 N (NaOH 1.0 N)**

Disolver 162 g de hidróxido de sodio previamente pesados en una balanza analítica, en 150 mL. de agua exenta de dióxido de carbono, enfriar la solución a temperatura ambiente y filtrar a través de papel filtro endurecido. Transferir 54,5 mL. del filtrado transparente a un envase de poliolefina hermético y diluir con agua exenta de dióxido de carbono a 1000 mL.



### **- AGUA EXENTA DE DIÓXIDO DE CARBONO**

Es agua purificada que se ha calentado a ebullición vigorosamente durante 5 minutos o más y se ha dejado enfriar protegiéndola de la absorción de dióxido de carbono de la atmósfera, o bien agua purificada que tiene una resistividad no menor de 18 Mohm-cm.

**ANEXO No. 9**  
**MONOGRAFÍA DE TABLETAS DE ALOPURINOL (9)**

## Alopurinol, Tabletas

» Las Tabletas de Alopurinol contienen no menos de 93,0 por ciento y no más de 107,0 por ciento de la cantidad declarada de alopurinol (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O).

**Envasado y almacenamiento**—Conservar en envases bien cerrados.

**Estándares de referencia USP** (11)—*ER Alopurinol USP*.

**Identificación**—Extraer una cantidad de Tabletas finamente pulverizadas, que equivalga aproximadamente a 50 mg de alopurinol, mediante trituración con 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N. Filtrar, acidificar el filtrado con ácido acético 1 N, recolectar el alopurinol precipitado (dejar transcurrir 10 a 15 minutos para que se produzca suficiente precipitación), lavar el precipitado con 3 mL de alcohol deshidratado, en porciones, y finalmente lavar con 4 mL de éter etílico anhidro. Permitir que se seque al aire durante 15 minutos, luego secar a 105° durante 3 horas: el residuo así obtenido cumple con los requisitos de la prueba de *Identificación en Alopurinol*.

**Disolución** (711)—

*Medio*: ácido clorhídrico 0,01 N; 900 mL.

*Aparato* 2: 75 rpm.

*Tiempo*: 45 minutos.

**Solución madre del estándar**—Preparar una solución madre transfiriendo aproximadamente 40 mg de ER Alopurinol USP, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 200 mL. Agregar 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N, someter a ultrasonido durante aproximadamente 2 minutos, agitar mecánicamente durante aproximadamente 10 minutos, diluir a volumen con *Medio de Disolución* y mezclar.

**Solución estándar**—Diluir la *Solución madre del estándar* con *Medio de Disolución* para obtener una solución con una concentración similar a la esperada en el análisis.

**Procedimiento**—Determinar la cantidad disuelta de C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O mediante la absorción UV a la longitud de onda de máxima absorbancia, aproximadamente a 250 nm, de porciones filtradas de la solución en análisis, diluida apropiadamente con *Medio de Disolución*, en comparación con la *Solución estándar*.

**Tolerancias**—No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O se disuelve en 45 minutos.

**Uniformidad de unidades de dosificación** (905): cumplen con los requisitos.

**Valoración**—[NOTA—No permitir que la *Fase móvil* permanezca en la columna durante la noche. Después de llevar a cabo el procedimiento, lavar el sistema con agua durante no menos de 20 minutos y luego lavar con metanol durante 20 minutos.]

**Fase móvil**—Preparar una solución filtrada y desgasificada de fosfato monobásico de amonio 0,05 M.

**Solución de estándar interno**—El día de su uso, disolver aproximadamente 50 mg de hipoxantina en 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N, agitar mecánicamente hasta disolución (aproximadamente 10 minutos), diluir con agua hasta 50 mL y mezclar.

**Preparación estándar**—El día de su uso, transferir aproximadamente 50 mg de ER Alopurinol USP, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N, agitar mecánicamente durante 10 minutos, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir 4,0 mL de esta solución y 2,0 mL de *Solución de estándar interno* a un matraz volumétrico de 200 mL, diluir con *Fase móvil* a volumen y mezclar.

**Preparación de valoración**—Pesar y reducir a polvo fino no menos de 20 Tabletas. Transferir una porción del polvo, pesada con exactitud, que equivalga aproximadamente a 50 mg de alopurinol, a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N, agitar mecánicamente durante 10 minutos, agregar agua a volumen y mezclar. [NOTA—A partir de este momento, realizar el resto de la *Valoración* sin demora.] Filtrar y descartar los 10 primeros mL del filtrado. Transferir 4,0 mL del filtrado y 2,0 mL de *Solución de estándar interno* a un matraz volumétrico de 200 mL, diluir con *Fase móvil* a volumen y mezclar.

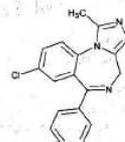
**Sistema cromatográfico** (ver *Cromatografía* (621))—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 254 nm y una columna de 4 mm × 30 cm rellena con material L1. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1,5 mL por minuto. Inyectar en el cromatógrafo la *Preparación estándar* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,6 para hipoxantina y 1,0 para alopurinol; la resolución, *R*, entre el analito y el estándar interno no es menor de 5; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 3,0%.

**Procedimiento**—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 15 µL) de la *Preparación estándar* y de la *Preparación de valoración*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de alopurinol (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O) en la porción de Tabletas tomada, por la fórmula:

$$2,5C(R_U/R_S)$$

en donde *C* es la concentración, en µg por mL, de ER Alopurinol USP en la *Preparación estándar*; y *R<sub>U</sub>* y *R<sub>S</sub>* son los cocientes entre las respuestas de los picos de alopurinol y de hipoxantina obtenidos a partir de la *Preparación de valoración* y de la *Preparación estándar*, respectivamente.

## Alprazolam



C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub> 308,76

4*H*-[1,2,4]Triazolo[4,3- $\alpha$ ][1,4]benzodiazepine, 8-chloro-1-methyl-6-phenyl-

8-Cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-s-triazolo[4,3- $\alpha$ ][1,4]benzodiazepina [28981-97-7].

» El Alprazolam contiene no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>.

**Precaución**—*Deberá tenerse cuidado a fin de evitar inhalar partículas de Alprazolam o que éstas entren en contacto con la piel.*

**Envasado y almacenamiento**—Conservar en envases impermeables y almacenar a temperatura ambiente controlada.

**Estándares de referencia USP** (11)—*ER Alprazolam USP*. *ER Compuesto Relacionado A de Alprazolam USP*. *ER 2-Amino-5-clorobenzofenona USP*.

**Identificación**—

**A**: *Absorción en el Infrarrojo* (197M).

**B**: El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la *Preparación de valoración* se corresponde con el del cromatograma de la *Preparación estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

**Pérdida por secado** (731)—Secar a 105° durante 1 hora: no pierde más de 0,5% de su peso.

**Residuo de incineración** (281): no más de 0,5%.

**Metales pesados, Método II** (231): 0,002%.

**Compuestos relacionados**—

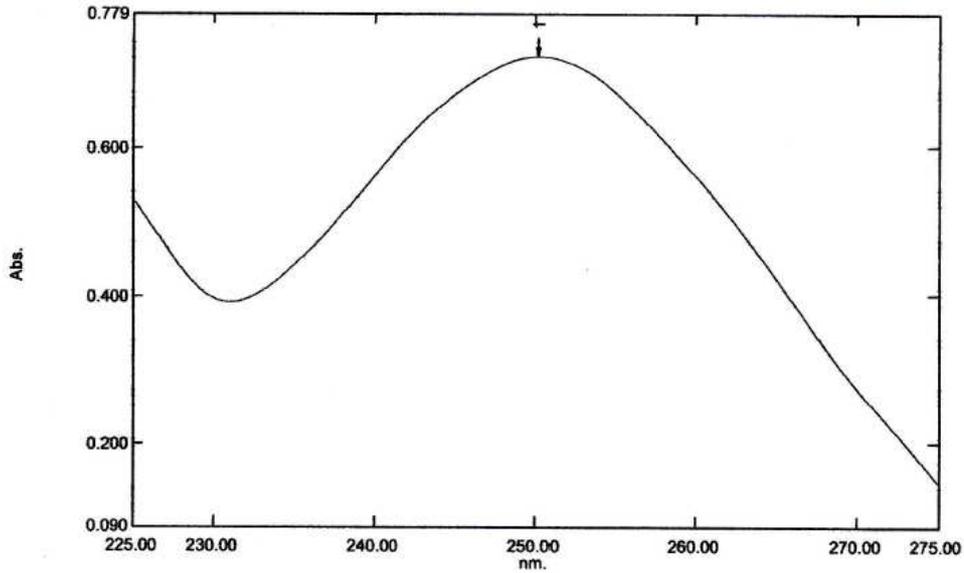
*Diluyente, Solución amortiguadora, Fase móvil y Preparación estándar*—Preparar según se indica en la *Valoración*.

**Solución de aptitud del sistema**—Disolver en *Diluyente* cantidades adecuadas de ER Alprazolam USP, ER Compuesto Relacionado A de Alprazolam USP y ER 2-Amino-5-clorobenzofenona USP para obtener una concentración final de 20 µg por mL de cada uno.

**ANEXO Nº 10**  
**ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE ALOPURINOL**  
**PRUEBA DE DISOLUCIÓN**

Data Set:

### Disolución



No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.25	0.677	ST
2	●	230.95	0.366	

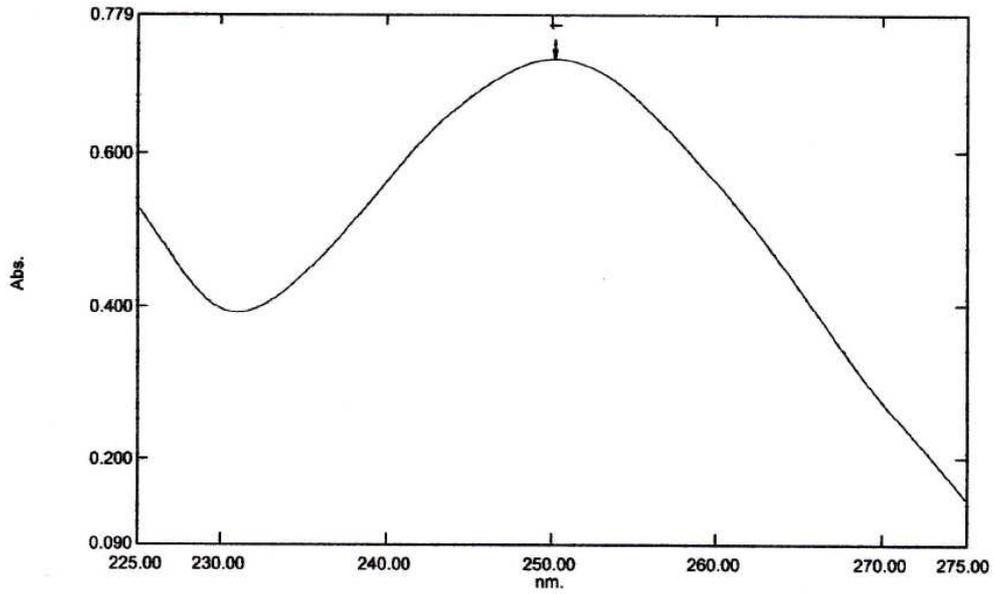
**Figura Nº 1** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución  
Solución estándar

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

**Nota:** Se anexan todos los espectros y absorbancias obtenidas en el equipo espectrofotómetro ultravioleta visible, para evidenciar los datos recolectados en el trabajo de investigación.

Data Set:

### Disolución



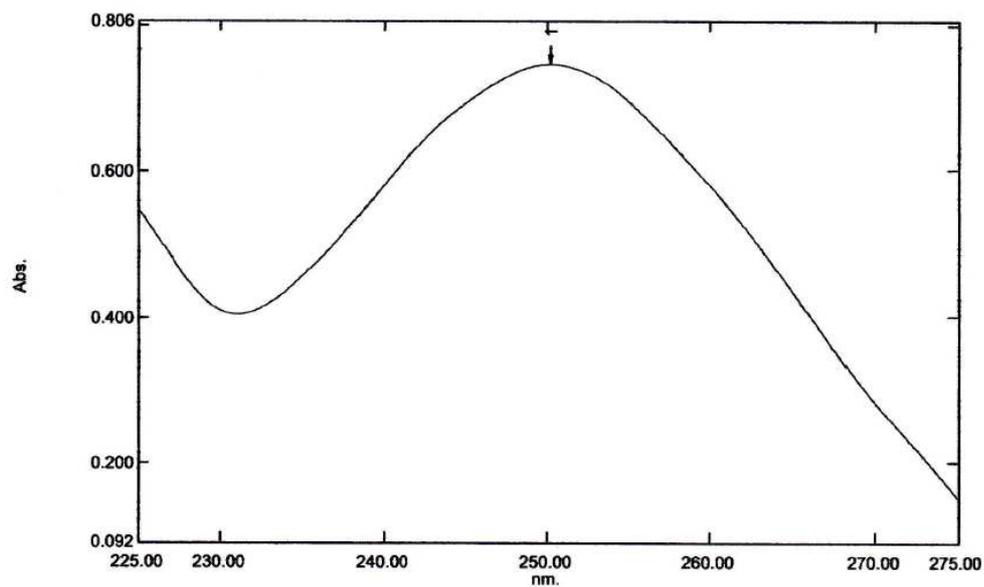
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.20	0.721	DISO 1
2	●	230.95	0.392	

**Figura No. 2** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución  
Solución disolución 1

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set:

### Disolución



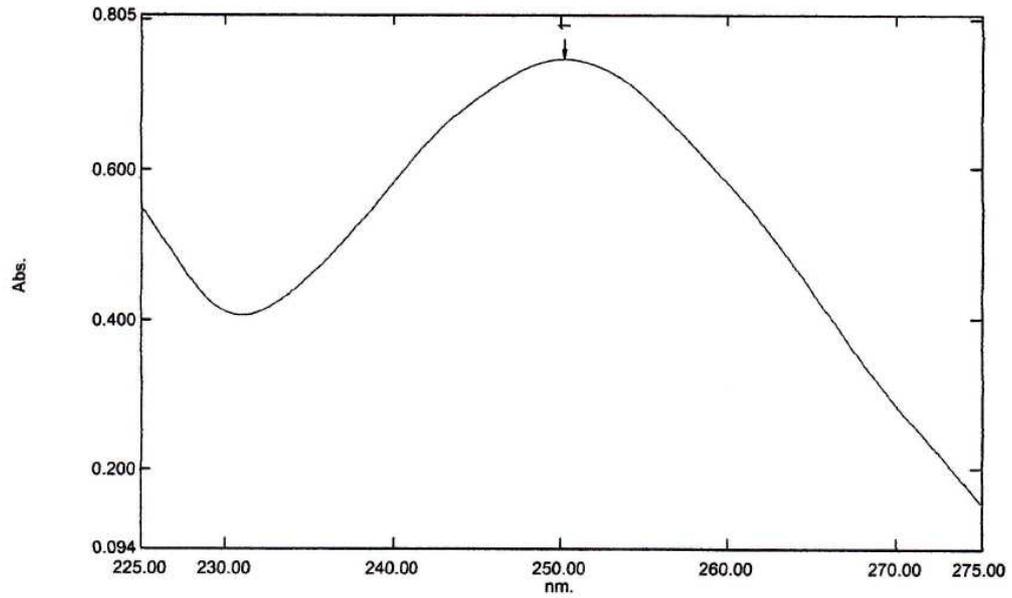
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.20	0.746	DISO 2
2	●	231.00	0.405	

**Figura Nº 3** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución  
Solución disolución 2

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set:

### Disolución



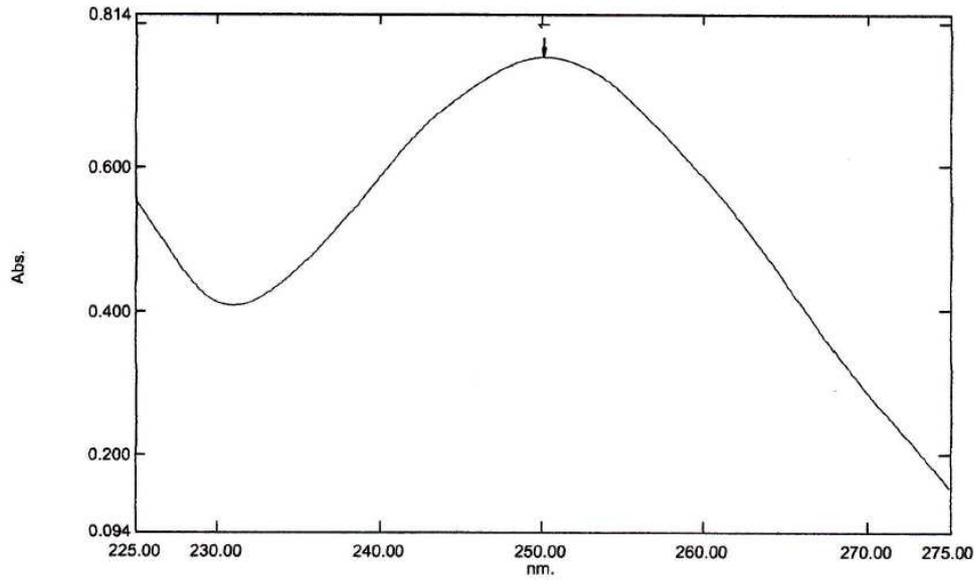
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊙	250.25	0.746	DISO 3
2	⊙	230.95	0.406	

**Figura Nº 4** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución  
Solución disolución 3

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set:

### Disolución

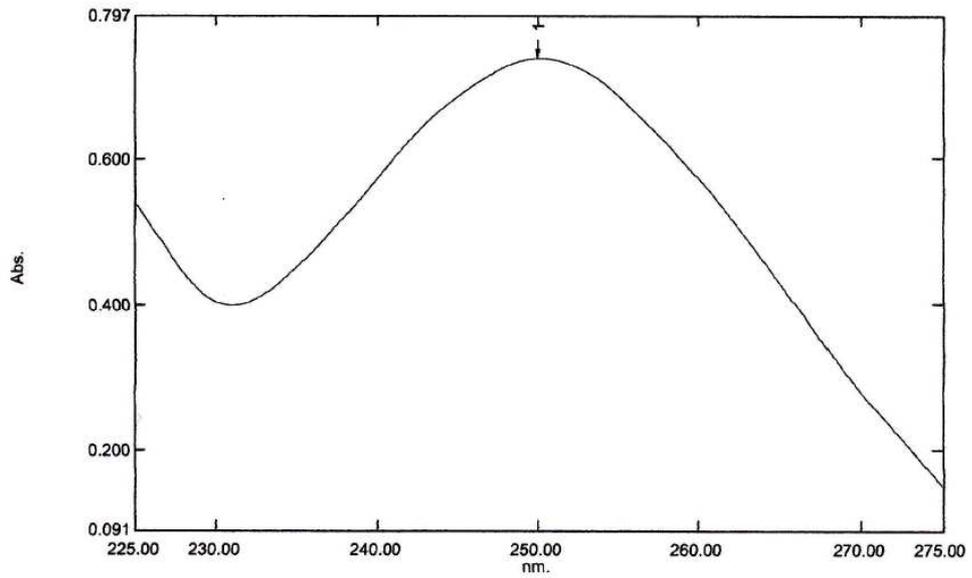


No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊙	250.10	0.754	DISO 4
2	⊙	230.95	0.409	

**Figura Nº 5** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución  
Solución disolución 4

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set: **Disolución**



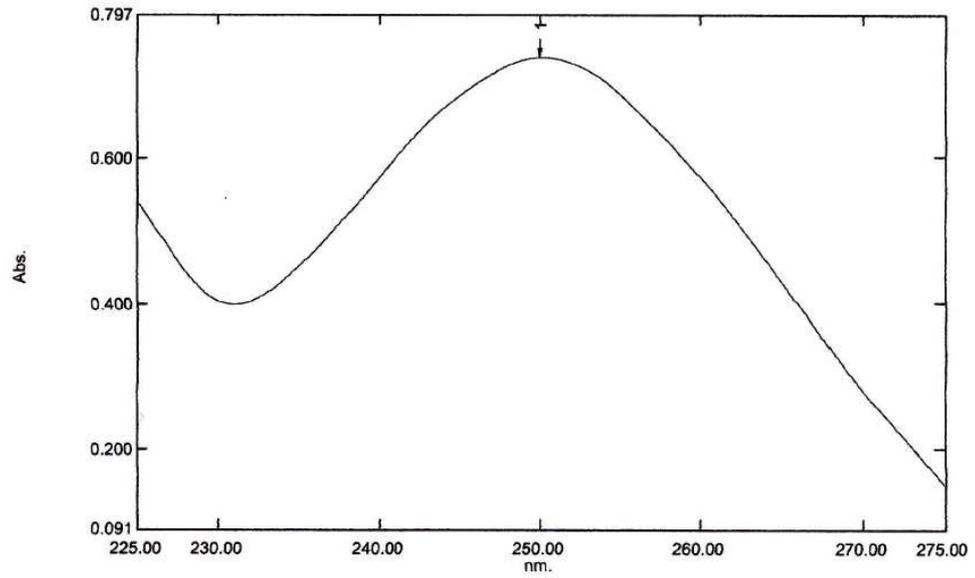
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊙	250.00	0.738	DISO 5
2	⊕	230.95	0.400	

**Figura Nº 6** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución  
Solución disolución 5

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set:

### Disolución



No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.40	0.723	DISO 6
2	●	231.10	0.393	

**Figura Nº 7** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución  
Solución disolución 6

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

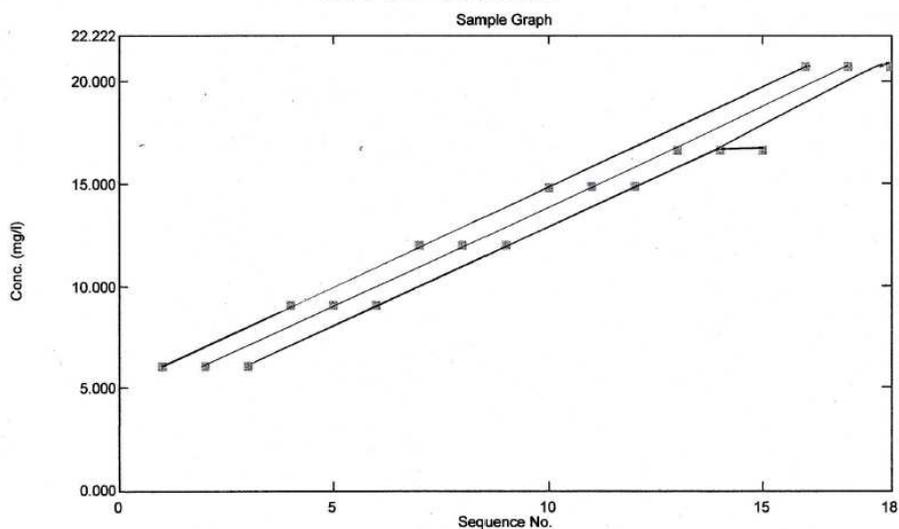
**ANEXO N° 11**  
**ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE ALOPURINOL**  
**LINEALIDAD DEL SISTEMA**

**LINEALIDAD DEL SISTEMA**

07:53:46 a.m.

File Name:

**ALLOPURINOL**



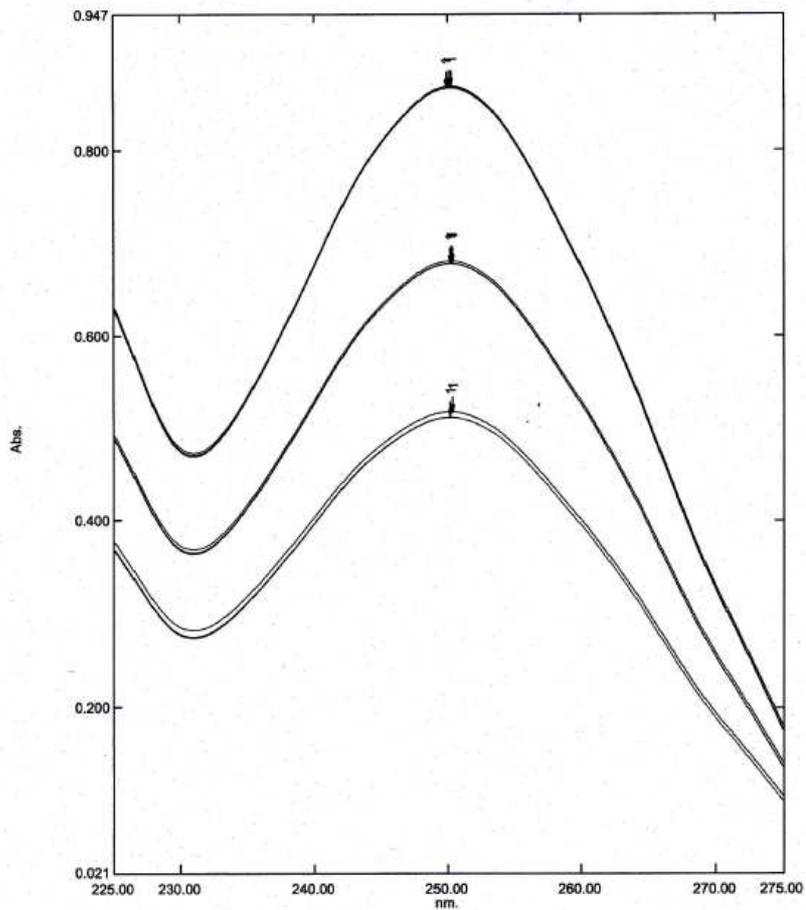
Sample Table

	Sample ID	Type	Conc	WL250.0	FD	Comments
1	CONC 1 (MX1)	Unknown	6.055	0.348	1.000	50%
2	CONC 1 (MX2)	Unknown	6.071	0.349	1.000	50%
3	CONC 1 (MX3)	Unknown	6.073	0.349	1.000	50%
4	CONC 2 (MX1)	Unknown	9.053	0.521	1.000	75%
5	CONC 2 (MX2)	Unknown	9.083	0.522	1.000	75%
6	CONC 2 (MX3)	Unknown	9.085	0.522	1.000	75%
7	CONC 3 (MX1)	Unknown	12.008	0.690	1.000	100%
8	CONC 3 (MX2)	Unknown	12.008	0.690	1.000	100%
9	CONC 3 (MX3)	Unknown	12.014	0.691	1.000	100%
10	CONC 4 (MX1)	Unknown	14.761	0.849	1.000	125%
11	CONC 4 (MX2)	Unknown	14.842	0.853	1.000	125%
12	CONC 4 (MX3)	Unknown	14.874	0.855	1.000	125%
13	CONC 5 (MX1)	Unknown	16.647	0.957	1.000	150%
14	CONC 5 (MX2)	Unknown	16.650	0.957	1.000	150%
15	CONC 5 (MX3)	Unknown	16.649	0.957	1.000	150%
16	CONC 6 (MX1)	Unknown	20.722	1.191	1.000	175%
17	CONC 6 (MX2)	Unknown	20.743	1.193	1.000	175%
18	CONC 6 (MX3)	Unknown	20.752	1.193	1.000	175%

**Figura N° 8** Espectro de absorción ultravioleta de parámetro linealidad del sistema

Lote de tabletas: 110516 F.F.: 05/2011 F.V.: 05/2013

**ANEXO Nº 12**  
**ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE ALOPURINOL**  
**LINEALIDAD DEL MÉTODO**

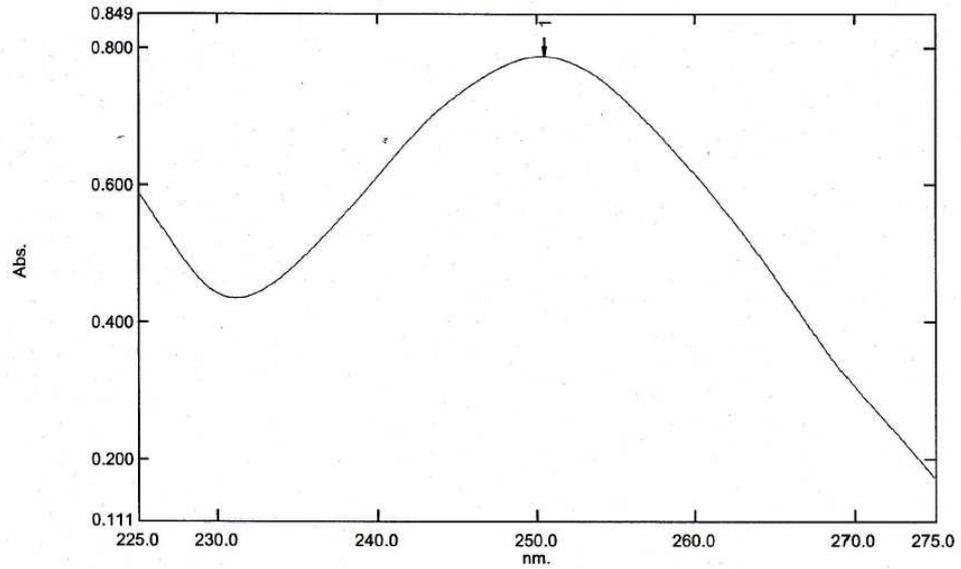


**Figura No. 9** Espectros de absorción ultravioleta de parámetro linealidad del método

Lote de tabletas: 110516 F.F.: 05/2011 F.V.: 05/2013

**ANEXO Nº 13**  
**ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE ALOPURINOL**  
**PARÁMETRO PRECISIÓN**

Data Set: **ALOPURIKEM**



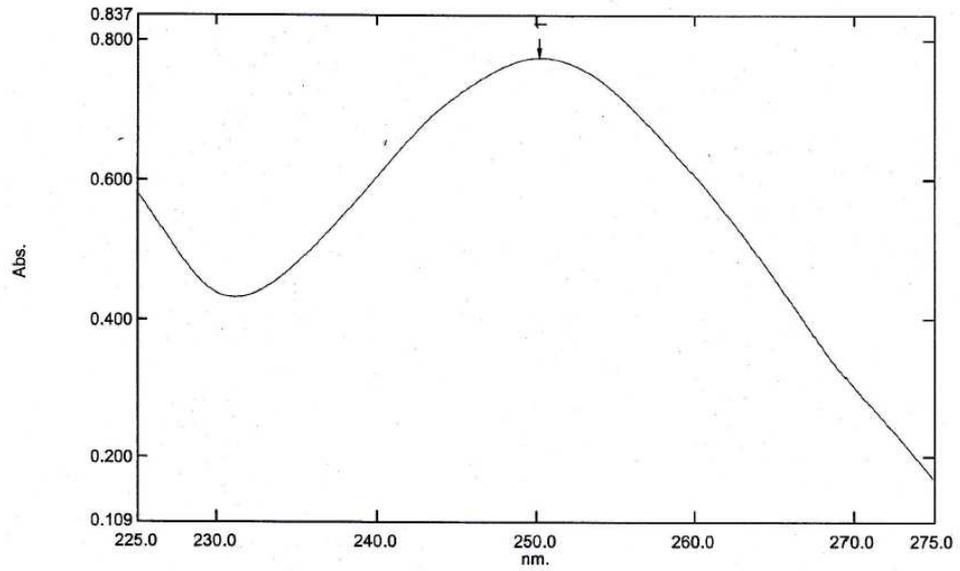
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.5	0.788	D1
2	●	231.0	0.436	

**Figura No. 10** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro precisión

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set:

### ALOPURIKEM



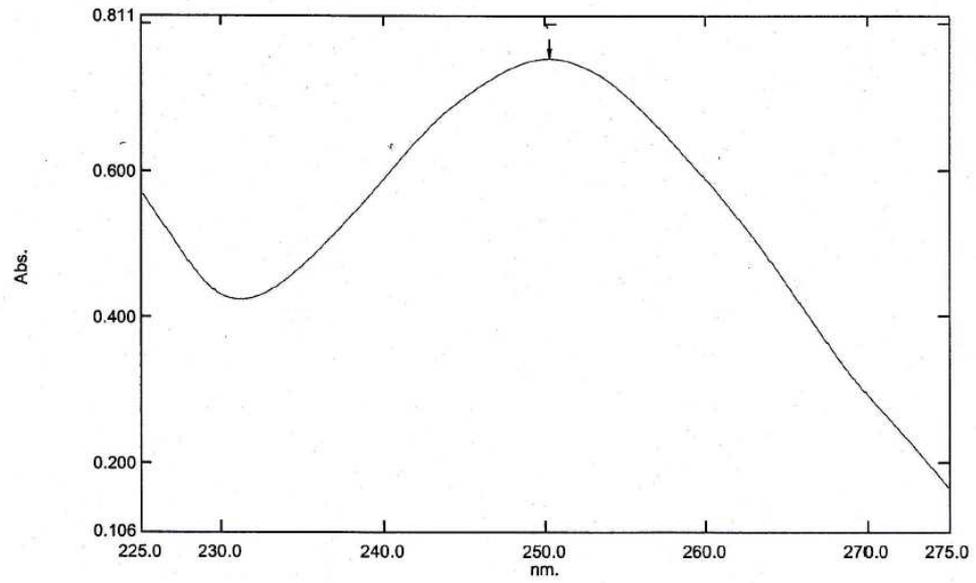
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.3	0.776	D2
2	●	231.2	0.431	

**Figura No. 11** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro precisión

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set:

### ALOPURIKEM



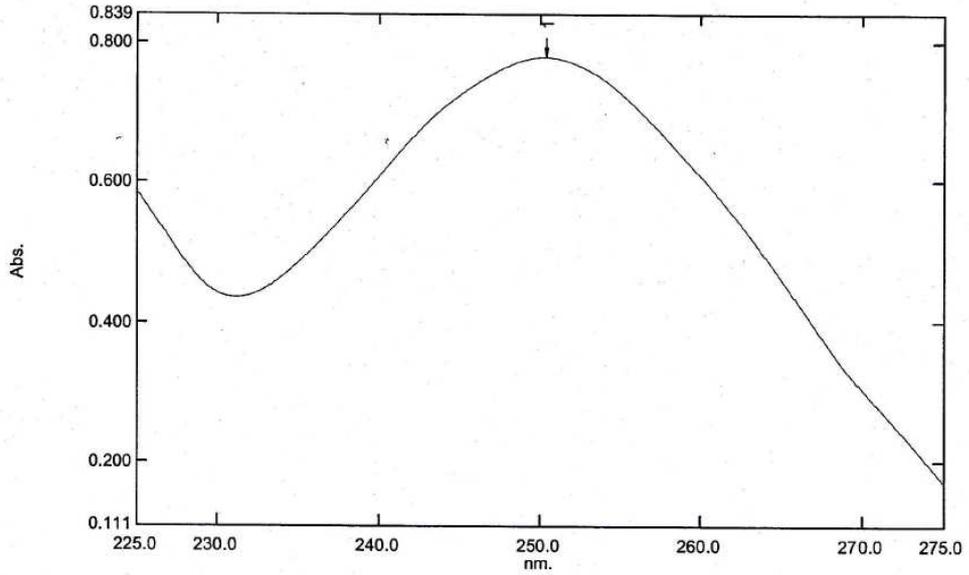
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊙	250.3	0.752	Disln 3
2	⊕	231.1	0.424	

**Figura No. 12** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro precisión

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set:

### ALOPURIKEM

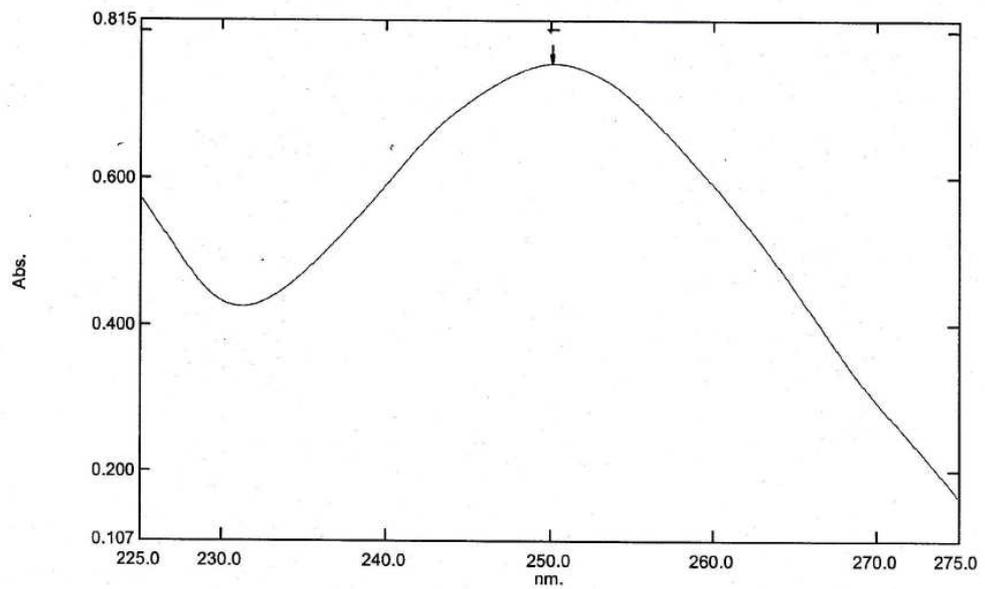


No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.4	0.779	Diso 4
2	●	231.2	0.435	

**Figura No. 13** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro precisión

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set: **ALOPURIKEM**

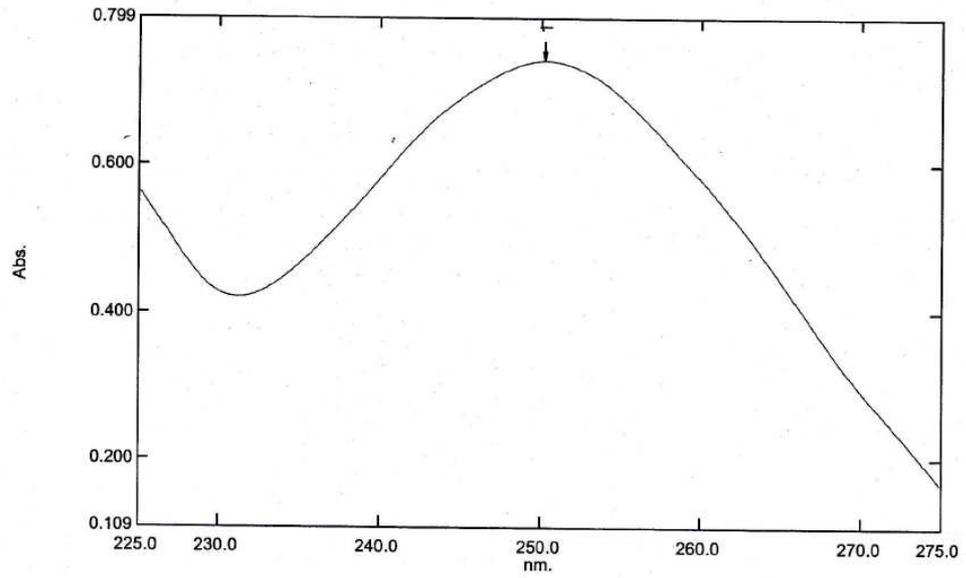


No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	☉	250.1	0.756	D5
2	☽	231.2	0.426	

**Figura No. 14** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro precisión

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set: **ALOPURIKEM**



No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	• ●	250.3	0.741	D6
2	• ⊕	231.4	0.420	

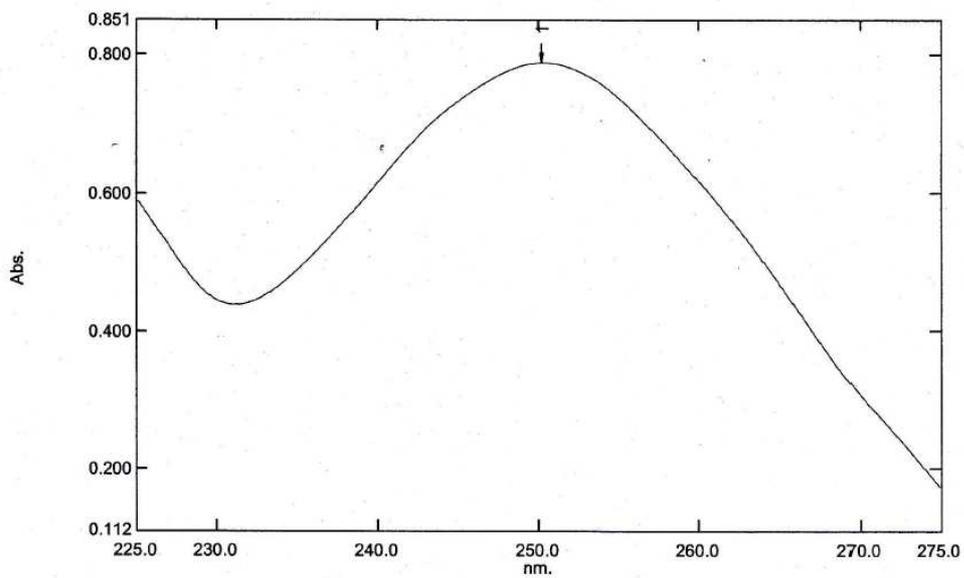
**Figura No. 15** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro precisión

Lote de tabletas: 110402 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

**ANEXO Nº 14**  
**ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE ALOPURINOL**  
**PARÁMETRO EXACTITUD**

Data Set:

### **ALOPURIKEM**

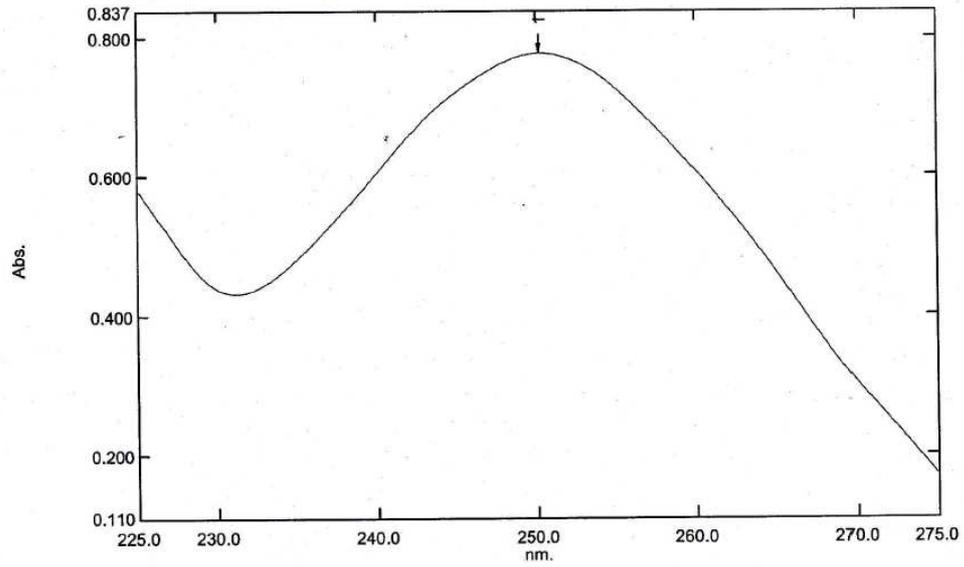


No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.3	0.789	Disln 1
2	⊕	231.1	0.438	

**Figura No. 16** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro exactitud

Lote de tabletas: 110403 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set: **ALOPURIKEM**



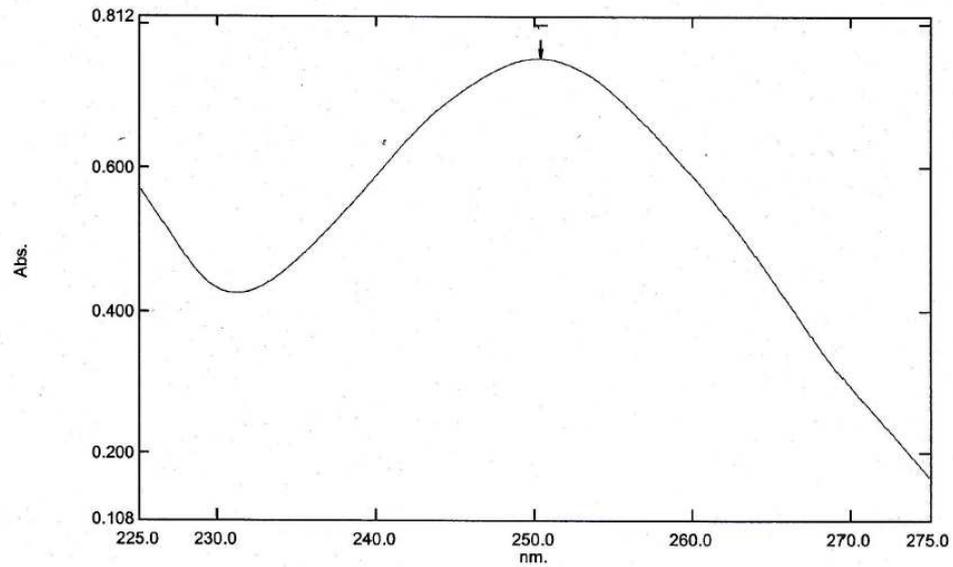
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.3	0.777	Diso 2
2	⬇	231.1	0.432	

**Figura No. 17** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro exactitud

Lote de tabletas: 110403 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set:

### ALOPURIKEM



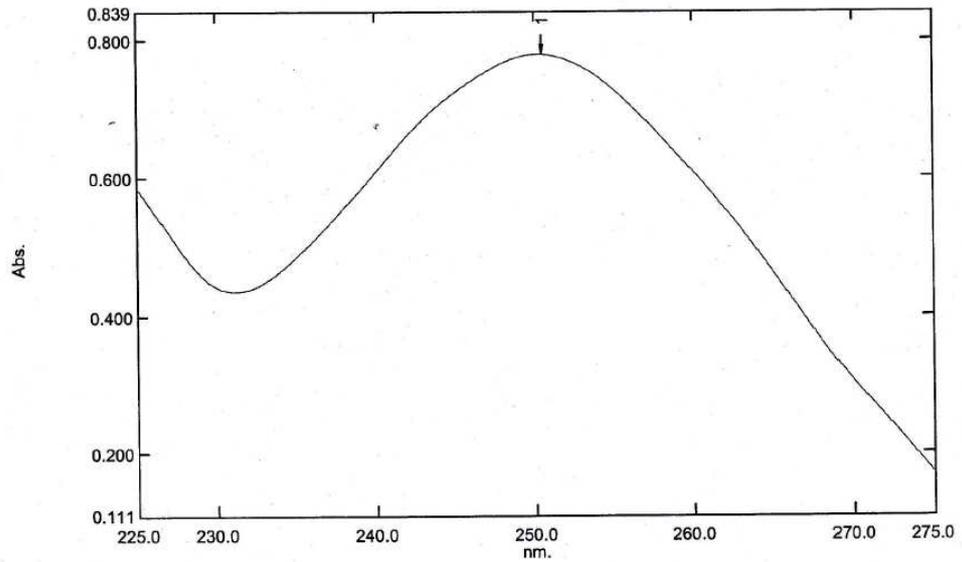
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊙	250.4	0.753	Diso 3
2	⊕	231.2	0.425	

**Figura No. 18** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro exactitud

Lote de tabletas: 110403 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set:

**ALOPURIKEM**



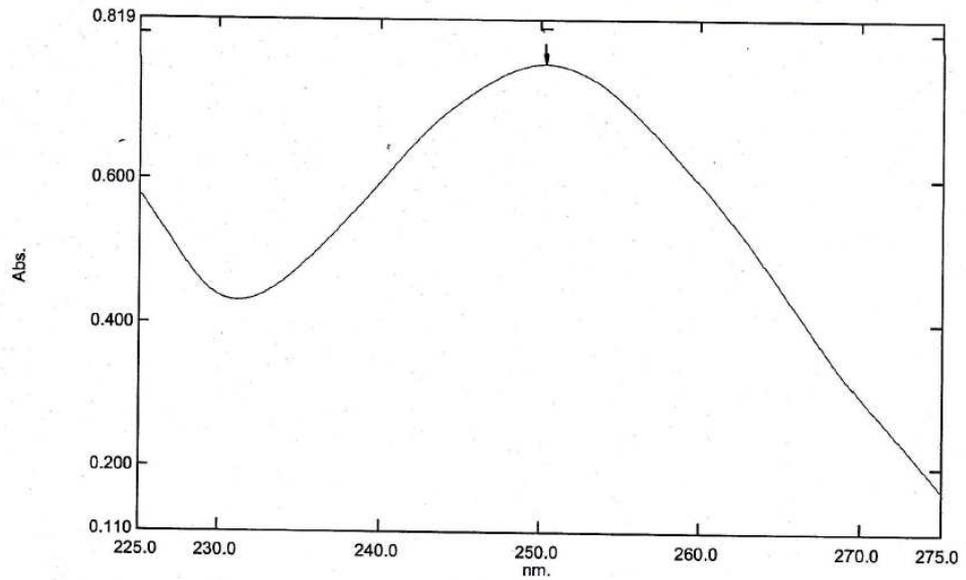
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.6	0.779	D4
2	●	231.0	0.436	

**Figura No. 19** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro exactitud

Lote de tabletas: 110403 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set:

### ALOPURIKEM

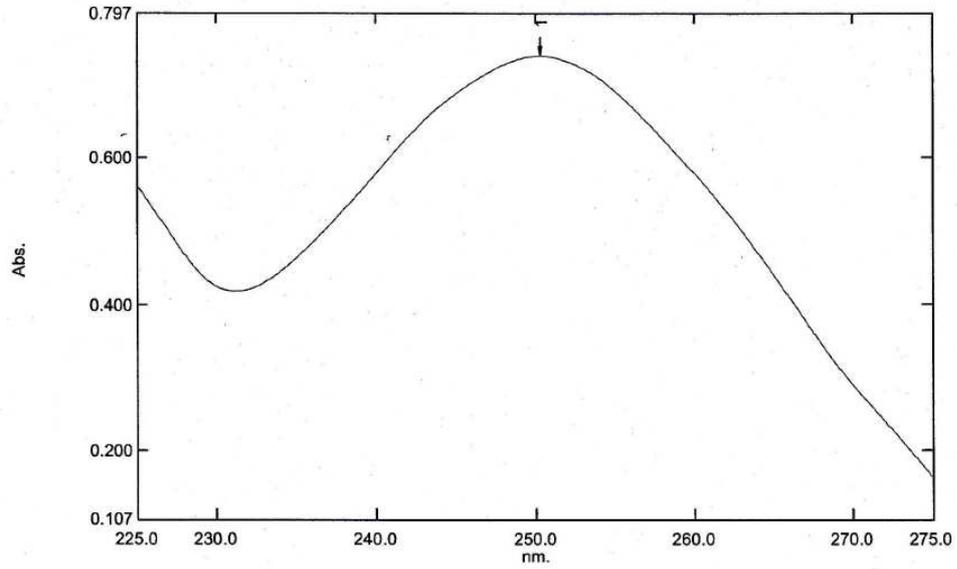


No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	250.3	0.760	Diso
2	●	231.2	0.430	

**Figura No. 20** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro exactitud

Lote de tabletas: 110403 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

Data Set: **ALOPURIKEM**



No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊙	250.3	0.740	Diso 6
2	⊙	231.3	0.418	

**Figura No. 21** Espectro de absorción ultravioleta de prueba de disolución para el parámetro exactitud

Lote de tabletas: 110403 F.F.: 04/2011 F.V.: 04/2013

**ANEXO No.15**  
**CERTIFICADOS DE INSTALACIÓN DE LOS EQUIPOS UTILIZADOS**

# CSE

COMPANÍA DE SERVICIOS Y EQUIPOS

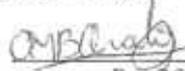
Urbanización Santa Teresa, Polígono C-2, No. 5  
 Santa Tecla, El Salvador, C.A.  
 TELS.: 2288-8333 y 2288-8360 FAX: 2287-0828  
 E-MAIL: cse-general@telcel.net

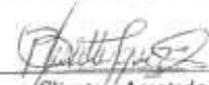
Nº 011132

## REPORTE DE SERVICIO

<b>CLIENTE</b> Laboratorios MEDIXEN		<b>FECHA</b> 26-Marzo-2009	
<b>ENCARGADO</b> Lic. Barbara Lissette Palacios		GARANTIA <input type="checkbox"/> CONTRATO de SERVICIO <input type="checkbox"/> SERVICIO A COBRAR <input type="checkbox"/> INSTALACION <input checked="" type="checkbox"/> SERVICIO AL CLIENTE <input type="checkbox"/> OTROS <input type="checkbox"/>	
<b>EQUIPO(S)</b> Disolutor	<b>MARCA/MODELO</b> Electrolab/TDT08L		
<b>No. SERIE</b> 0903065			
<b>No. INVENTARIO</b>			
<b>DIAGNOSTICO</b> Instalación de Equipo			
<b>ACCION</b>			
- Se instalo equipo en mesa de trabajo - Se verifico nivel de Equipo - Se hizo llenado de baño, se verifico fugas ok - Se instalo mangueras de entrada y salida de bombeo ok - Se conecto controlador de temperatura y sensor externo de temperatura ok - Se encendio equipo, se verifico funcionamiento de velocidades y temperatura, se creo protocolo y se hizo una disolucion de Prueba ok - Se explico funcionamiento y programación de equipo. Este queda funcionando.			
<b>COMENTARIOS ADICIONALES</b> Se recomienda usar UPS para proteger equipo de variaciones de voltaje.		<b>MATERIALES UTILIZADOS</b>	

ORIGINAL - CLIENTE

 Alicia Barahona.  
 Por CSE

  
 Cliente Aceptado

# CSE

COMPañIA DE SERVICIOS Y EQUIPOS

Urbanización Santa Teresa, Polígono C-2, No. 5  
 Santa Tecla, El Salvador, C.A.  
 TELS.: 2288-8333 y 2288-8360 FAX: 2287-0828  
 E-MAIL: cse-general@telcel.net

Nº 011087

## REPORTE DE SERVICIO

<b>CLIENTE</b> LIS-MEDIKEM		<b>FECHA</b> 19 Mayo 2007	
<b>ENCARGADO</b> Lic. Barbara Palacios		<b>GARANTIA</b> <input checked="" type="checkbox"/>	
<b>EQUIPO(S)</b> UV-1800		<b>CONTRATO de SERVICIO</b> <input type="checkbox"/>	
<b>MARCA/MODELO</b> Espectrofotometro.		<b>SERVICIO A COBRAR</b> <input type="checkbox"/>	
<b>No. SERIE</b> _____		<b>INSTALACION</b> <input type="checkbox"/>	
<b>No. INVENTARIO</b> _____		<b>SERVICIO AL CLIENTE</b> <input type="checkbox"/>	
		<b>OTROS</b> <input type="checkbox"/>	
<b>DIAGNOSTICO</b> Instalacion de software			
<b>ACCION</b> * Se instalo software UV probe 231. en pc * se configuro software con UV184P * Se hizo prueba de comunicacion.			
<b>COMENTARIOS ADICIONALES</b>		<b>MATERIALES UTILIZADOS</b>	
_____ _____ _____		_____ _____ _____	

ORIGINAL - CLIENTE

  
 \_\_\_\_\_  
 Por CSE

  
 \_\_\_\_\_  
 Cliente - Aceptado

# CSE

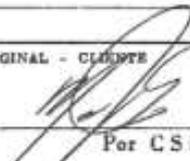
COMPAÑIA DE SERVICIOS Y EQUIPOS  
 Urbanización Santa Teresa, Polígono C-2, No. 5  
 Santa Tecla, El Salvador, C.A.  
 TELS.: 2288-8333 y 2288-8360 FAX: 2287-0828  
 E-MAIL: csc-general@telesal.net

## REPORTE DE SERVICIO

Nº 009522

<b>CLIENTE</b> Laboratorios Medikem		<b>FECHA</b> Enero 28 2008
<b>ENCARGADO</b> Lic. Patry de Rodriguez		<b>GARANTIA</b> <input type="checkbox"/>
<b>EQUIPO (S)</b> Balanza		<b>CONTRATO de SERVICIO</b> <input type="checkbox"/>
<b>MARCA/MODELO</b> Shimadzu / AX-200		<b>SERVICIO A COBRAR</b> <input type="checkbox"/>
<b>No. SERIE</b> D43261241	3	<b>INSTALACION</b> <input checked="" type="checkbox"/>
<b>No. INVENTARIO</b>		<b>SERVICIO AL CLIENTE</b> <input type="checkbox"/>
		<b>OTROS</b> <input type="checkbox"/>
<b>DIAGNOSTICO</b> Instalacion		
<b>ACCION</b> - Puesta en mesa de trabajo - Ajuste de la nivelacion - Conexion a regulador de voltaje (115Vac) - Capacitacion de usuarios para el uso, manejo y cuidados del equipo - Entrega del manual de usuario		
<b>COMENTARIOS ADICIONALES</b>		<b>MATERIALES UTILIZADOS</b>
_____ _____ _____		_____ _____ _____

ORIGINAL - CLIENTE

  
 Por CSE

  
 Cliente - Aceptado

# CSE

COMPANIA DE SERVICIOS Y EQUIPOS

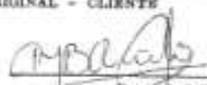
Urbanización Santa Teresa, Polígono C-2, No. 5  
 Santa Tecla, El Salvador, C.A.  
 TELS.: 2268-8333 y 2268-8360 FAX: 2287-0828  
 E-MAIL: cse-general@refesal.net

Nº 011133

## REPORTE DE SERVICIO

<b>CLIENTE</b> Laboratorios MEDIKEN		<b>FECHA</b> 26-Marzo-2009
<b>ENCARGADO</b> Lic. Barbara Lissette Palacios		<b>GARANTIA</b> <input type="checkbox"/>
<b>EQUIPO (S)</b> Friabilizador		<b>CONTRATO de SERVICIO</b> <input type="checkbox"/>
<b>MARCA/MODELO</b> Electrolab / EF-2		<b>SERVICIO A COBRAR</b> <input type="checkbox"/>
<b>No. SERIE</b> 0903047		<b>INSTALACION</b> <input checked="" type="checkbox"/>
<b>No. INVENTARIO</b>		<b>SERVICIO AL CLIENTE</b> <input type="checkbox"/>
		<b>OTROS</b> <input type="checkbox"/>
<b>DIAGNOSTICO</b> Instalación de Equipo		
<b>ACCION</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se instalo equipo en mesa de trabajo</li> <li>- Se verifico funcionamiento de equipo.</li> <li>- Se dio explicación de funcionamiento y uso de equipo.</li> <li>- Se realizo prueba de Friabilidad .ox</li> <li>- Equipo queda instalado y funcionando</li> </ul>		
<b>COMENTARIOS ADICIONALES</b>		<b>MATERIALES UTILIZADOS</b>

ORIGINAL - CLIENTE

  
 Alicia Barahona.  
 Por CSE

  
 Cliente - Aceptado