

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**INTERCAMBIALIDAD TERAPÉUTICA DE TABLETAS DE ALOPURINOL DE 300 mg
ELABORADAS EN LABORATORIOS NACIONALES COMPARADAS CON EL
PRODUCTO INNOVADOR A TRAVÉS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN**



Evelyn Ana Lucía Rustrián Borrayo

Química Farmacéutica
Guatemala, Octubre 2010

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Para optar al título de
Química Farmacéutica

Guatemala, Octubre de 2010

Junta Directiva

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	Vocal V

DEDICATORIA.

A mi Padre Celestial

Por estar en cada instante de mi vida, que nunca me has desamparado cubriéndome con tus manos llenas de amor y guiándome en cada paso que doy. Porque aun tengo presente aquella promesa que me dijiste en mi escuela dominical cuando era niña "mira que te mando que te esfuerces, seas valiente, no temas ni desmayes porque yo soy Jehová tu Dios que estaré siempre contigo" no tenía idea en ese tiempo de la magnitud de tu promesa hoy comprendo y te doy las gracias por haberme permitido alcanzar este triunfo.

A mi patria

Orgullosa de haber nacido en mi linda Guatemala y como contribución en el logro de un mejor país.

A mis padres:

Anabella Borrayo y Walter Rustrián, como una recompensa al trabajo que con amor han hecho, hacer de mí una profesional y una mujer con principios sólidos, por el apoyo incondicional que me han brindado. A ti mamita por ser mi admiración y fortaleza en los momentos de angustia, que al escuchar tus palabras alentadoras "tranquila hija que todo pasa y vas a salir bien" realmente me llenan de paz, a ti papi por ser ejemplo, enseñarme que todo tiene solución y hacer perseverante. Los amo mucho.

A mis abuelitos:

Irene el tesoro más grande de mi vida, gracias por apoyarme y tener fe en mí, le doy gracias a Dios que hoy estés conmigo celebrando este gran triunfo.

Roberto con especial cariño

Carlota † y Demetrio † que desde el cielo me están viendo.

A mis hermanos:

David y Marielos con cariño, instándolos que sigan adelante porque queremos dos profesionales más y con plena convicción que lo logran.

A mis tías:

Xiomara Borrayo con especial cariño, gracias por tus sabios consejos, por el apoyo que siempre me has brindado y por ser una gran amiga en la que puedo confiar.

Carmelita Borrayo, Aura, Norma y Lourdes Rustrián en agradecimiento especial por sus consejos, cariño y apoyo. Hector Rustrián † que desde el cielo me estás viendo.

A mi prima:

Massiel con cariño, por llegar siempre en el momento preciso.

A mis amigos: Yanisa, Paola, Vicky, Marielita, Marco, Gustavo y Eddy por los momentos compartidos. Juanito especialmente por apoyarme siempre en todos estos años.

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por darme la vida y la oportunidad de lograr esta meta.

A mi alma mater:

Universidad de San Carlos de Guatemala, por haber adquirido los conocimientos que me hacen hoy una profesional.

A mis catedráticos

Por haber contribuido a mi formación profesional, especialmente:

Licda. Julieta de Pezzarossi †, Licenciadas; Lillian Irving, Julia Bolaños, Aylin Santizo, Suly Cruz, Lucrecia Martínez, Maritza Sandoval, Licenciados; Estuardo Serrano y Pablo Oliva.

A mi asesora y revisor

Licda. Lucrecia Martínez, y Lic. Estuardo Serrano, por su guía y apoyo en la realización de esta investigación.

Al departamento de Farmacia Industrial

Por su invaluable apoyo en la realización de esta investigación

Al Departamento de Análisis Instrumental

Por su colaboración al permitirme utilizar sus instalaciones.

ÍNDICE

Contenido	Página
1. RESUMEN	9
2. INTRODUCCION	10
3. ANTECEDENTES	11
4. JUSTIFICACIÓN	20
5. OBJETIVOS	
5.1. Objetivos Generales	21
5.2. Objetivos Específicos	21
6. HIPÓTESIS	22
7. MATERIALES Y MÉTODOS	23
7.1. Universo de Trabajo y Muestra	23
7.2. Medios	23
7.2.1. Recursos Humanos	24
7.3. Recursos y materiales	24
7.4. Métodos	24
7.4.1. Procedimiento	24
7.4.2. Método de análisis e interpretación de resultado	27
7.4.3. Diseño de la investigación	29
7.4.4. Diseño metodológico	30

8. RESULTADOS	
8.1 Comparación de porcentajes de disolución	
8.2. Curvas medias de velocidades de disolución	31
8.3. Comparación de perfiles de disolución mediante el factor diferencia y el factor similitud	32
9. DISCUSION DE RESULTADOS	33
10. CONCLUSIONES	37
11. RECOMENDACIONES	38
12. REFERENCIAS	39
13. ANEXOS I	
13.1. DATOS DEL ESTANDAR SECUNDARIO DE ALOPURINOL	43
13.2 Gráfica de la curva de calibración de alopurinol	43
13.3. Gráfica de Barrido del estándar de alopurinol	44
13.4. Concentración y absorbencias de curva de calibración	45
13.5. Promedio de concentraciones y absorbencias de los lotes del innovador y fabricantes genéricos	45
13.6 Cálculos de los perfiles de disolución mediante el factor diferencia	46
13.7. Cálculos de los perfiles de disolución mediante el factor similitud	48
13.8. Promedio de disoluciones de cada fabricante	49
13.8.1. Promedio de concentraciones y porcentajes de disolución del medicamento innovador	50
13.8.1.1. Desviaciones estándar y coeficientes de variación del Producto innovador a cada tiempo	49
13.8.2. Promedio de concentraciones y porcentajes de disolución del fabricante "A"	51
13.8.2.1. Desviaciones estándar y coeficientes de variación del fabricante "A" para cada tiempo	53

13.8.3. Promedio de concentraciones y porcentajes de disolución del fabricante "B"	55
13.8.3.1. Desviaciones estándar y coeficientes de variación del fabricante "B" para cada tiempo	56
13.8.4. Promedio de concentraciones y porcentajes de disolución del fabricante "C"	57
13.8.4.1. Desviaciones estándar y coeficientes de variación del fabricante "C" para cada tiempo	58
13.9. Anexos II	60
13.10. Definiciones	60
13.11. Información farmacológica del alopurinol	65

1. RESUMEN

Los estudios de bioequivalencia a través de los perfiles de disolución permiten comparar dos o más formulaciones de un mismo principio activo para establecer su similitud. Aunque pudiera pensarse que esta práctica se utiliza primordialmente para evaluar la bioequivalencia de medicamentos genéricos, la realidad es que es un procedimiento mucho más extendido, ya que durante el desarrollo de un medicamento, el ensayo de disolución se utiliza como herramienta para identificar los factores críticos de la formulación que pueden tener impacto sobre la biodisponibilidad. En la etapa comercial, también se realizan ya que pueden surgir cambios en la composición de los excipientes o en el proceso de fabricación que también suponen la obligación de establecer bioequivalencia a fin de demostrar la similitud entre ambos. Por tanto el objetivo de realizar un estudio que involucre los factores que pueden modificar la disolución de un fármaco, es garantizar la realización de cambios que no conlleven a estudios *in vivo*.^{12.1}

En el presente trabajo se evaluaron los perfiles de disolución de tres marcas guatemaltecas de tabletas de alopurinol de 300 mg comparado con el producto innovador. Mediante este estudio *in vitro* se determinó la velocidad (cantidad/tiempo) y extensión (cantidad total), a la cual el fármaco se liberó a partir de su forma farmacéutica siendo estas tabletas de liberación rápida. Por ello, el objetivo del estudio fue determinar la intercambiabilidad terapéutica de las tabletas de alopurinol fabricadas en Guatemala comparadas con el medicamento innovador a través de perfiles de disolución. Todas las muestras tenían la misma forma farmacéutica, concentración, presentación y fueron tratadas de igual forma. Para evaluar los perfiles de disolución se utilizó el enfoque de modelo independiente por medio de los factores de similitud y diferencia. Se demostró que los factores de diferencia obtenidos para los lotes A, B, y C, se encuentran dentro de los límites establecidos (0-15). Con respecto al factor similitud únicamente el producto C cumplió con las especificaciones (50-100), por lo que el producto C se considera un genérico intercambiable, lo cual indica que son productos eficaces en su absorción y aseguran un tiempo de liberación similar al obtenido por el producto innovador. Las diferencias de los productos evaluados es variable, lo que indica que estas diferencias pueden ser reflejo de variaciones en formulación, excipientes, tiempo de mezclado, tamaño de partícula que repercuten en la bioequivalencia de los productos genéricos evaluados.

2. INTRODUCCIÓN

El problema actual, es saber si dos medicamentos tienen el mismo efecto terapéutico, especialmente si se tiene en cuenta las falsificaciones, el contrabando, las adulteraciones, la gran cantidad de medicamentos multifuentes de dudosa calidad y otros problemas existentes, no sólo en Guatemala, sino a nivel internacional, especialmente en los países tercermundistas.^{12.3.}

Considerando el debate nacional e internacional que existe sobre la calidad diferencial entre los medicamentos genéricos y los medicamentos innovadores, que contienen el o los mismo(s) principios activos conviene precisar que para proteger la salud pública, las autoridades fijan exigencias de calidad en el registro sanitario, para garantizar que los productos farmacéuticos, incluyendo los medicamentos multifuentes (genéricos), cumplan con las mismas normas de calidad, eficacia y seguridad exigidas a los productos farmacéuticos innovadores. Por consiguiente, se establecen marcos normativos para demostrar que los medicamentos multifuentes son terapéuticamente equivalentes e intercambiables con sus productos innovadores. Debido a que la bioequivalencia es el principal mecanismo usado para vincular el producto multifuente a la documentación original del innovador en su seguridad y eficacia.

En la práctica, la demostración de bioequivalencia es generalmente el método más adecuado para establecer equivalencia terapéutica entre dos productos farmacéuticos, suponiendo que contienen excipientes que se sabe que no alteran la eficacia ni la seguridad.^{12.4}

Por lo que basados en estudios anteriores de intercambiabilidad terapéutica a través del Sistema de Clasificación de Bioequivalencia y la USPXXXII, se realizó el presente trabajo de investigación en la que se pretende demostrar, que las tabletas de Alopurinol de 300 mg, fabricadas por laboratorios nacionales son terapéuticamente intercambiables con el medicamento innovador a través de perfiles de disolución y de esa forma garantizar su fiabilidad en el tratamiento para lo cual está indicado.

3. ANTECEDENTES

- 3.1. En 1977 la agencia reguladora norteamericana FDA (Food and Drug Administration) estableció la determinación farmacocinética para bioequivalencia basada en la cantidad total de fármaco absorbida, medida como el AUC (área bajo la curva) y en la velocidad de absorción medida como la C_{max} (concentración máxima). Hasta entonces los fármacos genéricos habían sido comercializados sin este tipo de estudios y habían surgido problemas de seguridad y eficacia con genéricos como; digoxina, fenitoína, antidepresivos tricíclicos e hipoglucemiantes orales. A partir 1984 la FDA dejó de exigir datos de eficacia y seguridad en ensayos clínicos para la aprobación de productos genéricos lo que propició la comercialización de gran número de los mismos. Los parámetros para definir la bioequivalencia se utilizaron a principios de los años 90 y se basan en que no existe una diferencia mayor de un 20% entre dos formulaciones. Algunos autores han sugerido que se debería considerar un intervalo más estrecho para fármacos de estrecho rango terapéutico y un intervalo más amplio para fármacos con una alta variabilidad.^{12.1}
- 3.2. Caridad M. García Peña, Rafael Diego León, Mirta Castiñera Díaz, Mina Fernández Cervera y Vivian Martínez Espinoza. Cuba 2007. **Método analítico por cromatografía líquida de alta resolución para el ensayo de disolución de las tabletas de clonazepam 2 mg sin lactosa.** Se desarrolló y validó un método para evaluar la disolución de las tabletas de clonazepam 2 mg sin lactosa por cromatografía líquida de alta resolución, con detección ultravioleta a 254 nm. Se comprobó la condición de insaturación del clonazepam en el medio de disolución empleado y se evaluaron los parámetros de especificidad, linealidad y precisión, así como la influencia de la filtración y la estabilidad del principio activo. La curva de linealidad se realizó en el rango de 1,2 a 2,6 µg/mL con un coeficiente de correlación igual a 0,99418; la prueba estadística para el intercepto y la pendiente se consideró no significativa. En el estudio de estabilidad del principio activo en el medio de disolución se demostró

que era estable en el medio por más del doble del tiempo de duración del ensayo de disolución^{12.3}

3.3. **Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Administración de Alimentos y Medicamentos. Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (sus siglas en inglés CDER)** Agosto 2000. Establece que en determinadas circunstancias, se puede documentar la Bioequivalencia de calidad del producto utilizando enfoques in-vitro, para productos farmacéuticos altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, administrados oralmente.

La documentación de bioequivalencia utilizando un enfoque in-vitro (estudios de disolución) es apropiada en base al sistema de clasificación biofarmacéutica para fármacos aprobados a partir del 1962.^{12.4}

3.4. A nivel latinoamericano son múltiples los estudios realizados a medicamentos genéricos como innovadores para establecer si son terapéuticamente intercambiables.

3.4.1. Aceituno A. PhD. Facultad de Farmacia. Universidad de Valparaíso, Chile Junio 2007. **Bioequivalencia & Biodisponibilidad:** Desarrollo de una labor científica y regulatoria para generar un número de criterios que permitan juzgar si una formulación puede ser sustituida por otra sin un cambio de rotulo o sin necesidad de tratamientos clínicos, se basa principalmente en la demostración de Bioequivalencia^{12.6}

3.4.2. González C. Sánchez C. Hernández S. Cuba 2005. **“Experiencia cubana en estudios de bioequivalencia e intercambiabilidad terapéutica de genéricos”**. Es amplio y mantenido a través del tiempo el desarrollo nacional en la realización de estudios de equivalencia terapéutica *in vitro* de disolución e *in-vivo* de biodisponibilidad y bioequivalencia y se ha alcanzado una favorable infraestructura y especialización. Se dispone de un cuerpo regulador

vigente en el país que le brinda el respaldo a estos estudios en todas las áreas requeridas.^{12.7}

- 3.4.3. González C. Cuba 2004. **Respaldo de reglamentación cubana para la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos.** La reglamentación farmacéutica cubana ha desarrollado consecuentemente las bases para el control de los genéricos y consta de normativas vigentes emitidas por diferentes niveles de autoridades y en particular por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), como su Autoridad Reguladora de Medicamentos Nacional (ARM), sobre todo los aspectos que respaldan las características requeridas para que estos productos farmacéuticos sean intercambiables desde el punto de vista terapéutico en la práctica clínica.^{12.8}
- 3.4.4. Martínez M. Rodríguez D, Pérez N. y Chang A. Cuba 2004. CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE MEDICAMENTOS **“Zanc” 150 mg y ranitidina de producción nacional: Liberación in-vitro**” Se realizaron los perfiles disolución de tres lotes de Ranitidina de marca (Glaxo-Wellcome), medicamento líder del principio activo ranitidina (DCI) y de tres lotes de ranitidina 150 mg de producción nacional. Para el estudio de disolución se utilizó el método descrito por la USP 23. Los datos de porcentaje del principio activo liberado contra tiempo fueron sometidos a un estudio de ajuste a cuatro modelos comunes de perfiles de disolución mediante el programa Curve Espert. Todos los lotes estudiados cumplen con los criterios de la Food and Drug Administration (FDA) para los estudios de bioequivalencia.^{12.9}
- 3.4.5. Fernández A, García R, Castro M, León R y Alonso E. CENTRO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO DE MEDICAMENTOS. Cuba 2004.

- “Ensayos de Disolución para tabletas de pentoxifilina 400 mg de liberación controlada”** Se desarrollo y se validó un método por espectrofotometría ultravioleta para evaluar los perfiles de disolución de las tabletas de pentoxifilina de liberación controlada.^{12.10}
- 3.4.6. García S. 2000. México. **Comparación de perfiles de disolución de tabletas de patente y genérica de tolbutamina y metformina, medicamentos tratados en tratamiento de diabetes millitus.** Para este análisis se baso en NOM-1998. Establece las normas y procedimientos para demostrar que un medicamento genérico es intercambiable. Se realizaron pruebas farmacocinéticas como la medición de uniformidad de contenido, desintegración, cuantificación del principio activo.^{12.11}
- 3.4.7. Artau C, Fernandez A y Alonso E. Cuba 1998. **Técnica analítica para el control de calidad de las tabletas de Rinofen 80 mg.** Se desarrollo una técnica para el control de calidad de las tabletas de rinofen, con el empleo de la espectrofotometría UV y la cromatografía líquida de alta resolución, que incluye la identificación, disolución, uniformidad de dosis y valoración. Las tabletas cumplen con los índices de calidad establecidos en la técnica. Se estudió la especificidad, linealidad, precisión, exactitud y se corroboró la validez de los parámetros en ambos métodos.^{12.12}
- 3.4.8. Tauguinás A. Gruszycki M. Argentina 1998. **Estudio de calidad farmacéutica de comprimidos de ibuprofen 400.** El presente trabajo estuvo dirigido a evaluar la calidad farmacéutica de comprimidos de ibuprofen 400 mg que incluye los siguientes atributos; identificación, valoración del principio activo, uniformidad de peso y cinética de disolución, así como su validación. Los resultados obtenidos indican que los comprimidos ensayados cumplen con las especificaciones de calidad establecidas según las Normativas de Calidad para el producto. Se demuestra que la velocidad de

disolución del principio activo es mayor en los comprimidos del medicamento líder que en los de ibuprofén ensayados, para el medio de disolución utilizado.^{12,13}

- 3.4.9. Martínez A, Rodríguez E. Cuba 1995. **Disolución de oxacilina sódica monohidratada, capsulas de 250 mg.** Se analizaron 5 lotes de cápsulas a los que se le hicieron 3 replicas por lote, demostrándose que no existen diferencias significativas entre los lotes ni entre los resultados obtenidos por distintos analistas. Las capsulas de oxacilina sódica monohidratada 250 mg cumplen con el criterio de aceptación para la disolución, de acuerdo con lo establecido en la farmacopea de los Estados Unidos, edición XXIII de 1995, en el nivel S1.^{12,14.}

- 3.4.10. En Colombia se han realizado los siguientes estudios

3.4.10.1. Guía de biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos (Acta 51 de 1997 Comisión Revisora de Medicamentos).

3.4.10.2. Estudio de factibilidad para establecer los programas de biodisponibilidad y bioequivalencia de los medicamentos en el INVIMA (Convenio INVIMA-Industria farmacéutica / Agosto 2000).

3.4.10.3. Taller de biodisponibilidad y bioequivalencia (Asociación Latinoamericana de Industria Farmacéutica-ALIFAR / Octubre 2000)^{12,15}

- 3.4.11. Genéricos y Bioequivalencia, balance y perspectivas en América Latina. MECANISMOS PARA ASEGURAR LA CALIDAD DE GENÉRICOS EN PAISES DE AMERICA LATINA. En abril del 2004, Acción Internacional para la salud, convocó a expertos nacionales y

extranjeros para tratar el tema de la bioequivalencia en relación con los productos.

3.4.11.1. Argentina: Desde 1995, Argentina ha venido desarrollando una normativa que ha permitido establecer el Programa de Bioequivalencia que actualmente cuenta con 164 productos para estudios de biodisponibilidad, los que se clasifican en: a) Medicamentos de alto riesgo (63 productos); b) antirretrovirales (76 productos) y c) otros (25 productos). Como resultado de este programa se han retirado ocho productos a la fecha abril 2004 y se han aprobado 48 productos farmacéuticos, de los cuales 19 han sido aprobados con estudios in-vitro debido a las propiedades biofarmacéuticas de sus principios activos.^{12.16}

3.4.11.2. México: En México existen registrados aproximadamente 40000 medicamentos, de los cuales se comercializan alrededor de 3000. Los medicamentos se encuentran clasificados en dos grupos: medicamentos de marca y genéricos. Para el otorgamiento del registro sanitario, el cumplimiento de BPM es un requisito indispensable.^{12.17}

3.4.12. En Guatemala se han realizado los siguientes estudios;

3.4.12.1. Solares N. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMA. 2010. **Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol Genérico de Producción**

- 3.4.12.2. **Guatemalteca y el producto innovador.** Se realizó una comparación de perfiles de disolución de Albendazol genérico de tres marcas comerciales producidas por industrias guatemaltecas con el producto innovador, donde se demostró que los productos A y B genéricos se encuentra por encima de 15 por lo que no cumplen con el criterio de diferencia y con respecto al criterio de similitud se comprobó que dichos productos no cumplen ya que los valores están por debajo de 50. Sin embargo el producto C cumplió con los factores de diferencia y similitud.^{12.18}
- 3.4.12.3. Gandarias I. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA 2008. Intercambiabilidad de amoxicilina genérica a través de perfiles de disolución. Se estableció que la amoxicilina de los laboratorios nacionales es bioequivalente e intercambiable a la amoxicilina original e innovadora según la comparación de los perfiles de disolución propuesta.^{12.19}
- 3.4.12.4. Saquim S. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA 2007. **Equivalencia terapéutica entre aciclovir genérico y el innovador por medio de perfiles de disolución.** De los tres medicamentos estudiados se concluye que dos de los tres lotes son equivalentes terapéuticos o intercambiables con el medicamento innovador, de acuerdo a la comparación del factor similitud y los tres cumplen con el porcentaje de dilución obtenido para los cuarenta y cinco minutos en base a especificaciones

de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica XXIX ^{12.18}

- 3.4.12.5. Barrientos M. UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA 2003. **“Evaluación de la disponibilidad *in vitro* para celocoxib en preparados sólidos de administración oral”** en la que concluye que el producto genérico tiene biodisponibilidad igual que el de marca, según los perfiles de disolución. ^{12.21}
- 3.4.12.6. Kreitz. J. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA 2006. Se demostró la intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca al compararla con la original y se concluyo que la ranitidina producida en Guatemala no es equivalente terapéuticamente con la innovadora. Debido a las diferencias que presentan el comportamiento de las muestras analizadas, ya que la ranitidina genérica presenta un tiempo de disolución muy rápido a diferencia de la ranitidina original. ^{12.21}
- 3.4.12.7. Alarcón E. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA 2005 **“Evaluación de los perfiles de disolución de carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala”** en la cual se comparan los perfiles de disolución según los factores de similitud y diferencia para concluir que únicamente uno de los tres genéricos es equivalente al producto original. ^{12.22}

- 3.4.12.8. Castillo M. **“Evaluación de la disolución de tabletas y cápsulas que contienen como único ingrediente activo 500 mg de cefradoxilo que se comercializa en Guatemala”** Los resultados demuestran que las cápsulas y tabletas que contienen 500 mg de Cefradoxilo cumplen con el ensayo de disolución indicado en la farmacopea de Estados Unidos USP XXIV. Para el 80% de las marcas analizadas el porcentaje de principio activo disuelto en 6 unidades posológicas fue mayor que el valor límite especificado más el 5% mientras que para el 20% de las marcas la cantidad del principio activo disuelto en 12 unidades posológicas fue igual o mayor al valor límite especificado y no menor del 15% del valor especificado.^{12.23}
- 3.4.12.9. Arango M. en 1998. **“Estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos inyectables de diclofenaco sódico a doble ciego cruzado (*in vivo*)”** En el cual se realizó un estudio en 8 personas, con diclofenaco y complejo B Inyectado IM para después tomar muestras de sangre y determinar el diclofenaco en sangre. En este estudio se concluyó que los productos de diclofenaco genéricos eran equivalentes al producto de marca.^{12.24}

4. JUSTIFICACION

Actualmente es importante realizar los perfiles de disolución ya que se utiliza como una herramienta predictiva del desarrollo del producto *in-vivo*, cuando existe una correlación *invitro-invivo* y cuando se realiza cambios en la formulación y manufactura de los productos, ya que no solo permite determinar la liberación del fármaco a partir de su forma farmacéutica, sino también establecer que formulación permite mayor biodisponibilidad, por lo cual es muy útil en los análisis de control de calidad ya que se ha demostrado en diversas ocasiones el papel importante que juega este proceso en la eficacia de una forma farmacéutica sólida sobre la biodisponibilidad de los medicamentos y además permite distinguir en un momento dado los lotes buenos de los lotes defectuosos.

Es por eso que al realizar esta investigación sobre los perfiles de disolución de tabletas de alopurinol de 300 mg fabricadas por laboratorios nacionales, se demostró científicamente que estos medicamentos cumplen con los ensayos de control de calidad según las normativas de la Organización Mundial de la Salud y la USP XXXII, asegurando su eficacia en los pacientes que padecen de gota.

Mediante este estudio se asegura a la población guatemalteca el acceso de productos genéricos eficientes disminuyendo así la morbilidad por patologías como la artritis gotosa, tofos cutáneos y todas las complicaciones que esta conlleva.

Promoviendo la demanda de estos medicamentos, se espera que a mayor demanda y mayor prescripción de genéricos menores precios y a menores precios mayor acceso.

5. OBJETIVOS

5.1.OBJETIVO GENERAL

- ✓ Comprobar que las tabletas de alopurinol de 300 mg fabricadas en Guatemala, son terapéuticamente equivalentes y por lo tanto intercambiables, con el fármaco innovador.

5.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Determinar experimentalmente la cantidad de principio activo de diferentes marcas de alopurinol (genérico y referencia) de 300 mg, que se disuelven a diferentes tiempos en condiciones controladas.
- ✓ Evaluar los perfiles de disolución de tabletas de alopurinol de 300 mg, a través del modelo independiente usando el factor similitud y factor diferencia
- ✓ Comparar los perfiles de disolución de los fármacos genéricos e innovador mediante ensayos de disolución, recomendado por USP XXXII.
- ✓ Demostrar que el alopurinol de producción nacional posee los requerimientos necesarios para que realice su acción farmacológica.

6. HIPÓTESIS.

Las tres marcas de tabletas de alopurinol de 300 mg, elaboradas en Guatemala son terapéuticamente intercambiables con el medicamento innovador, evaluados a través de perfiles de disolución

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. UNIVERSO DE TRABAJO

7.1.1. UNIVERSO:

El proyecto se realizó en el Departamento de Farmacia Industrial y en el Laboratorio de Análisis Instrumental, de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de Universidad de San Carlos de Guatemala.

7.1.2. MUESTRA:

Según consulta realizada al Centro Guatemalteco de Información de medicamentos (CEGIMED), actualmente existen 16 laboratorios que fabrican alopurinol de 300 mg.^{12.17}

De las 16 marcas comerciales, se tomaron por conveniencia tres marcas nacionales, más la muestra de la casa innovadora que se expende en Guatemala, la cual sirvió como referencia.

De las 4 marcas de alopurinol de 300 mg, se tomaron 3 lotes diferentes de 12 tabletas, siendo 36 tabletas por lote, para hacer un total de 144 muestras analizadas. Estos productos fueron adquiridos de manera aleatoria en farmacias de la ciudad de Guatemala.

7.2. MEDIOS

7.2.1. RECURSOS HUMANOS:

- ✓ Autor: Br. Evelyn Ana Lucía Rustrián Borrayo, estudiante de la carrera Química Farmacéutica.

- ✓ Asesora: Licda. Lucrecia Martínez de Haase. Departamento de Farmacia Industrial.

- ✓ Revisor: Lic. Estuardo Serrano Vives, Jefe del Departamento de Farmacia Industrial. Director de la Escuela de Química Farmacéutica.

7.3. RECURSOS Y MATERIALES

7.3.1. MATERIALES

7.3.1.1.

EQUIPO:

- ✓ Disolutor No. 2 de paletas
- ✓ Espectrofotómetro UV-Visible
- ✓ Balanza analítica

7.3.1.2.

REACTIVOS:

- ✓ Ácido clorhídrico 0.1N
- ✓ Alopurinol estándar
- ✓ Alopurinol de marcas comerciales
- ✓ Agua destilada

7.3.1.3.

CRISTALERIA:

- ✓ Pipetas volumétricas
- ✓ Embudos
- ✓ Balones aforados de 1000 mL y 100 mL
- ✓ Beakers

7.4. MÉTODO

7.4.1. DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ALOPURINOL DE 300mg,

7.4.2. PROCEDIMIENTO

Basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica que indica que alopurinol es un fármaco de alta solubilidad y alta permeabilidad (clase I) y el ensayo de disolución 711 recomendado por la USP XXXII.

7.4.2.1. ESPECIFICACIONES:

Alopurinol tabletas contiene no menos del 93% y no más de 107% de la cantidad etiquetada.

7.4.2.2. PREPARACION DE REACTIVOS

Ácido Clorhídrico 0.1 N:

En un balón de 1000 mL se colocaron 200 mL de agua destilada y agregaron 8.3 mL de Ácido Clorhídrico fumante al 37%. Se aforó con agua destilada y se mezcló.

7.4.2.3. PREPARACION DEL ESTANDAR

Se preparó una solución de la estándar secundario de alopurinol en solución de ácido clorhídrico 0.1 N, el cual contenía 10 μ g/mL de alopurinol.

- ✓ Se pesó con exactitud 33 mg de estándar secundario de alopurinol en un balón de 100 mL
 - ✓ Agregándose aproximadamente 60 mL de ácido clorhídrico 0.1N
 - ✓ Posteriormente se mezcló para disolver y se aforó con ácido clorhídrico 0.1N
 - ✓ Tomándose 2.0 mL con pipeta volumétricos en un balón de 50 mL y llevándose a volumen con Ácido clorhídrico 0.1N
- 12.25

7.4.2.4. CURVA DE CALIBRACIÓN

Se prepararon 6 diluciones para realizar la curva de calibración a concentraciones del 25, 50, 75, 100, 150, 200 %, y posteriormente se determinó la absorbancia de cada una, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 250nm. Cumpliéndose la ley de Beer-Lambert que relaciona la medida de la absorbancia, el espesor de sustancia absorbida y la cantidad de sustancia que absorbe, lo que

indica que en el intervalo de concentración estudiado, por elevado valor del coeficiente de correlación alcanzado de : 0.9992, existe una relación directa entre las variables; concentración y absobancia.

7.4.2.5. DISOLUCION

7.4.2.5.1. Tabla No.1

Preparación del Espectrofotómetro

Equipo	Espectrofotómetro ultravioleta
Detector	250nm
Blanco	HCl 0.1N

Fuente USP XXX

7.4.2.5.2. Tabla No.2

Preparación del disolutor

Medio	900 mL Acido Clorhídrico
Aparato	2 (paletas)
Temperatura	37° C
Velocidad	75 rpm
Tiempo	10, 20, 30, 45, 60 minutos
Valor Q	75% a los 45 min

Fuente: USP XXX

7.4.2.5.3. Procedimiento:

Se estudiaron un total de 144 muestras de tabletas de alopurinol de 300 mg. En la tabla No. 3 se muestran los diferentes lotes con sus respectivas claves asignadas.

Fármaco y fabricante	Lote	Clave y lote	No. De tabletas
Alopurinol 300 mg Innovador	Innovador	I-1	12
		I-2	12
		I-3	12
Alopurinol 300 mg Genérico A	Fabricante A	A-1	12
		A-2	12
		A-3	12
Alopurinol 300mg Genérico B	Fabricante B	B-1	12
		B-2	12
		B-3	12
Alopurinol 300mg Genérico C	Fabricante C	C-1	12
		C-2	12
		C-3	12
TOTAL DE MUESTRAS			144

Tabla No.3

Fuente: Datos experimentales

De manera general para llevar a cabo los perfiles de disolución se empleó el disolutor No. 2 de paletas según la USP XXXII, TDT 08L fabricado por "Pharma Alliane Group", que posee control de temperatura ETC 11L de 8 cubetas, proporcionado por el Departamento de Farmacia Industrial y las lecturas se realizaron en el espectrofotómetro marca Varian modelo Cary 50 en el laboratorio de Análisis Instrumental

La prueba de disolución se realizó pesando individualmente cada una de las 12 tabletas a ensayar de cada lote.

Posteriormente se colocó cada tableta en el aparato con 900 mL de solución de Ácido clorhídrico 0.1N como medio de disolución, accionándolo a 75 rpm durante diferentes tiempos (10, 20, 30, 45 y 60 minutos) filtrando inmediatamente una porción de esta solución.

Posteriormente se tomó una alícuota de 2 mL con pipeta volumétrica del filtrado, para obtener una concentración equivalente a 0.013 mg/mL de

alopurinol a un matraz volumétrico de 50 mL, llevando a volumen con solución de Ácido Clorhídrico 0.1N y se mezcló

El método analítico para el estudio de los perfiles de disolución de las tabletas de alopurinol de 300 mg, se llevo a cabo en el espectrofotómetro en la región UV-VIS, a las longitudes de onda de máxima absorbanza de 250nm aproximadamente, se emplearon celdas de 1 cm y solución de ácido clorhídrico 0.1N como blanco de ajuste.

El cálculo del porcentaje de $C_5 H_4 N_4 O$, disuelto se obtuvo por medio de la siguiente fórmula:

Donde:

$$100CD(A_M/A_{ref})$$

- ✓ C= Cantidad por mililitro de alopurinol en la preparación de referencia.
- ✓ D= Factor de dilución de la muestra
- ✓ A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia
- ✓ A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

Tolerancia: No menos del 75 % (Q) de la cantidad etiquetada de alopurinol es disuelto en 45 minutos. ^{12.25}

METODO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

El modelo independiente es la forma más común y simple de comparar los perfiles de disolución, donde el factor de diferencia (f1), es el porcentaje de la diferencia entre las dos curvas a cada tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

Idealmente, un valor de cero para f1 indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 0 y 15 para f1 es considerado aceptable

El factor de similitud, f_2 , es inversamente proporcional a el promedio elevado al cuadrado de la diferencia entre los dos perfiles y determina la cercanía de los dos perfiles.

Un valor de 100 para f_2 indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 50 y 100 para f_2 es considerado aceptable.

El factor de similitud f_2 es el procedimiento que se usa más comúnmente para la comparación de los perfiles de disolución

Al utilizar el factor de similitud (f_2) se debe considerar:

- ✓ Por lo menos 12 unidades deben usarse en la determinación de cada perfil de disolución.
- ✓ Para usar datos de disolución promedio, el % del coeficiente de variación (CV) del primer punto no debe ser mayor del 15% y en los demás puntos no debe ser mayor del 10%.
- ✓ La determinación de la disolución de los productos de prueba y de referencia debe hacerse bajo las mismas condiciones de prueba. Los tiempos de disolución de los dos perfiles deben ser los mismos (ej., 15, 30, 45, y 60 min para productos de liberación inmediata, y 1, 2, 3, 5, y 8 horas para productos de liberación controlada)
- ✓ Debido a la prueba de f_2 es sensible al número de puntos de disolución, se recomienda que un solo punto se incluya después que se ha disuelto el 85% del fármaco.

Para poder analizar las curvas resultantes se obtuvo el promedio de las 12 muestras por cada lote de cada fabricante incluyendo el innovador y de esa forma extrapolar los datos y obtener una curva representativa de cada producto.

7.4.3. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se clasifica como descriptivo correlacional ya que identifica propiedades, características y puntos importantes de los fenómenos que se analizan, también evalúa la relación que vincula el comportamiento del fármaco en distintas variables. Por lo anterior mencionado este estudio es también de tipo aplicado.

El diseño experimental del estudio es de tipo bloques completos, los cuales podrán ser analizados por análisis de varianza de dos vías, si se rechaza la hipótesis nula se utilizará la prueba de Dunnett. El nivel de significancia estadística fue 0.05

7.4.4. DISEÑO DE BLOQUES AL AZAR

	Referencia Innovador	Genérico A	Genérico B	Genérico C
Lote 1	Perfil I1	Perfil A1	Perfil B1	Perfil C1
Lote 2	Perfil I 2	Perfil A2	Perfil B2	Perfil C2
Lote 3	Perfil I3	Perfil A3	Perfil B3	Perfil C3
	Perfiles de	Disolución	Promedio	

Tabla No.4

Fuente datos experimentales

7.4.5. DISEÑO METODOLÓGICO

Las muestras se obtuvieron por conveniencia a través de farmacias que expenden tabletas de alopurinol de 300 mg fabricadas por laboratorios que cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Fabricar alopurinol genérico en tableta.
- ✓ Concentración de alopurinol equivalente a 300mg
- ✓ Contar con registro sanitario para el producto emitido por el Ministerio de Salud en vigencia.

8. RESULTADOS

8.1. Tabla No. 5.

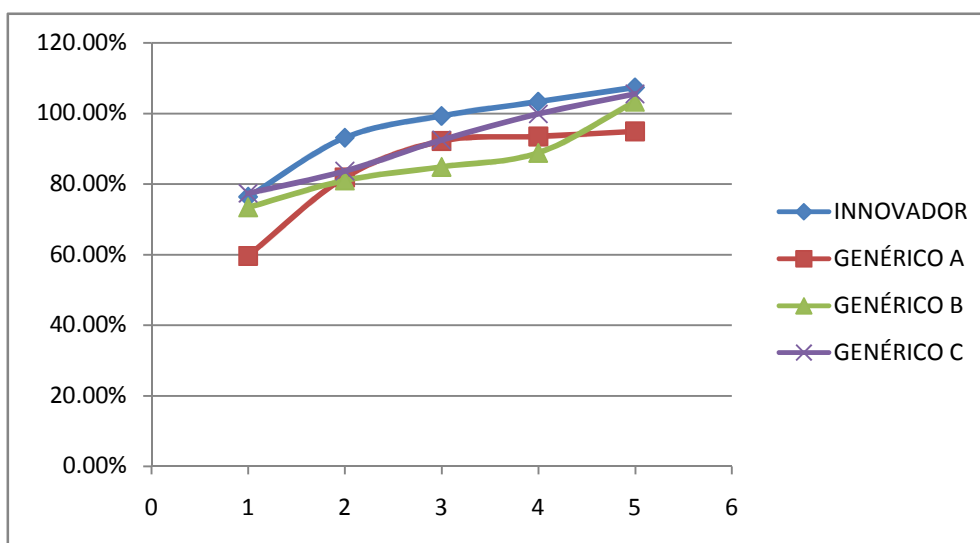
COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE LOS PORCENTAJES DE DISOLUCIÓN

Tiempo	Referencia	Alopurinol A	Alopurinol B	Alopurinol C
10 minutos	73.34 %	59.62%	73.35%	77.35%
20 minutos	93.10 %	81.83%	80.98%	83.66%
30 minutos	99.28%	92.16%	84.82%	92.46%
45 minutos	103.31%	93.46%	88.78%	99.84%
60 minutos	107.36%	94.90%	103.24%	105.49%

Fuente: Datos experimentales

8.2. Gráfica No.1.

CURVAS MEDIAS DE VELOCIDADES DE DISOLUCIÓN DE ALOPURINOL 300mg DE LAS CUATRO CASA FARMACÉUTICAS EVALUADAS.



Fuente: Datos experimentales

8.3. Tabla No. 6

COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN MEDIANTE EL FACTOR DE DIFERENCIA F_1 Y EL FACTOR DE SIMILITUD F_2

Producto	F_1 (0-15)	F_2 (50-100)	Resultado
Alopurinol A	11.99	46.09	No Cumple
Alopurinol B	10.17	48.00	No Cumple
Alopurinol C	4.42	62.42	Cumple

Fuente datos experimentales

9. DISCUSION DE RESULTADOS

El análisis de regresión demostró que el método presenta una respuesta, expresada como absorbancia, lineal con respecto a la concentración, con una pendiente de 39.36 y una intersección de 0.01624, y como criterio de bondad el coeficiente de correlación (r^2):0.9992, que indica que existe correlación entre las dos variables, y como estadística importante para evidenciar el error en los valores estimados en "y" se obtuvo la desviación estándar ya que como se sabe en cuanto menor sea el error estándar del valor estimado más cerca están los puntos de la regresión.^{12,26}

Los ensayos de perfiles de disolución se realizaron como prueba físico-química para evaluar la calidad y para la aceptación de igualdad de las tabletas de alopurinol de 300 mg de liberación rápida, tomando como base la velocidad de disolución del alopurinol innovador. Este tipo de ensayos presenta las ventajas y limitaciones propias de un ensayo *in-vitro*. Sin embargo se trabajó con un diseño adecuado a través del enfoque de modelo independiente que permitió garantizar la confiabilidad de los análisis e interpretación de los resultados.

Se calculó el porcentaje de liberación del ingrediente farmacéutico activo en cada punto y se encontró el valor medio de disolución así como la desviación estándar relativa en cada intervalo de tiempo para cada una de las curvas, donde las disoluciones fueron relativamente rápidas ya que todos los productos presentaron disoluciones mayores del 85% de la cantidad indicada del principio activo declarada en la etiqueta del medicamento, durante los 30 minutos.

El medicamento innovador inicia con un porcentaje de disolución 73.34%, posteriormente alcanza un porcentaje de 93.10 a los 20 minutos lo que indica que presenta una disolución muy rápida y sucesivamente fue aumentando conforme el tiempo, presentando en el tiempo 5, disoluciones del 107.96% (ver tabla No.5), el cual representa un exceso, este se justifica, por estabilidad del mismo y garantizar que en el tiempo de vida útil este se encuentre en el margen establecido para ejercer el efecto terapéutico, no obstante este exceso no es significativo a lo indicado por USPXXXII que no más del 107% de alopurinol indicado en la etiqueta, esto es válido ya que el principio activo no tiene un estrecho

margen terapéutico y se sabe que no requiere precauciones especiales en la exactitud de la dosificación

El producto A por el contrario se comporto con porcentajes de disolución relativamente bajos ya que en el tipo 5 no se logro el 100% (gráfica No.2) de la disolución por lo tanto los porcentajes de dilución de este producto estuvieron por debajo del innovador no cumpliéndose con los criterios de similitud pero si el de diferencia.

En la gráfica No. 1 la curva concentración-tiempo del producto B representa porcentajes en los diferentes intervalos de tiempo se comportan relativamente parecidos al innovador, pero de igual manera al realizar los cálculos de similitud no cumple sin embargo si cumple con el factor de diferencia.

Finalmente el producto C fue el que mejor se comporto en cuanto a sus perfiles ya que cumple con los criterios de similitud y diferencia.

Para los resultados obtenidos del factor de diferencia F_1 , permitió demostrar si son diferentes o no, las curvas del medicamento innovador y los genéricos a cada tiempo, además de servir como medida del error relativo entre dos curvas

Se esperaba valores de cero para el criterio de diferencia, porque indica la diferencia porcentual entre dos curvas en cada punto temporal, pero desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto se esperaban valores entre 0 y 15 para ser considerados aceptables. En el ensayo realizado los tres genéricos (producto A,B y C) si cumplen con el criterio de diferencia ya que presentaron valores de 11.99, 10.17 y 4.42 respectivamente (ver cálculos en anexos 13.3 y 13.4), por lo que se puede decir que los productos evaluados representan un porcentaje de diferencia aceptable.

En el factor de similitud, f_2 se evaluó la cercanía de dos perfiles y la similitud en dilución porcentual entre las dos curvas, se esperaba valores de 100 para f_2 lo cual indica que las dos curvas son iguales, pero desde el punto de vista práctico esto tampoco es posible, por lo tanto, valores entre 50 y 100 para f_2 se considera aceptable, sin embargo este criterio lo cumplió solamente genérico C que presento un factor de similitud de 62.42, ya que los genéricos A y B estuvieron por debajo de 50 (46, 48) (ver tabla No.6). Estos valores no son aceptables pero cabe mencionar que a pesar que no cumplieron con este criterio no estuvieron lejos de cumplir con el mismo.

Todos los lotes cumplen con el nivel de tolerancia indicado en la monografía, que no menos del 75% de la cantidad etiquetada de alopurinol es disuelto en 45 minutos, por lo tanto las diferencias que se presentan puede ser el resultado, que al caracterizar la disolución en un estado sólido de un principio activo podría no ser solo función de las dimensiones de la partícula como el tamaño, forma, área superficial entre otras, sino también de las propiedades micrométricas tales como distribución de tamaño de partícula y adicionalmente factores como el ángulo de contacto, humectabilidad y propiedades fisicoquímicas que afectan el desempeño de la disolución de los polvos.

Las diferencias obtenidas en cada producto en los análisis de disolución realizados a las 3 marcas de tabletas de Alopurinol de 300 mg guatemaltecas con respecto al producto innovador, pueden deberse a variaciones en las propiedades físico-químicas como la solubilidad y polimorfismo del principio activo, afectando la calidad de las materias primas usadas en la fabricación de dichas tabletas y por ende dar como resultado variaciones en el proceso de formulación y desarrollo de los productos los genéricos evaluados que repercuten en la biodisponibilidad y/o equivalencia de los mismos.^{12,29}

El alopurinol es un principio activo altamente soluble y permeable (clase I) por lo que el primer punto se tomo a partir de 10 minutos, ya que principios activos que se disuelvan rápidamente (clase 1 y 3) se deben de muestrear cada 5 o 10 minutos, aunque lo recomendable es tomar alícuotas del medio de disolución cada 15 minutos.¹²⁻¹⁵

De acuerdo con los resultados obtenidos para todos los lotes estudiados se cumple la condición establecida por la FDA para los estudios de bioequivalencia in vitro. En todos los casos en 45 minutos, se disolvió no menos del 85 % del principio activo declarado en las formulaciones; por tanto, los perfiles de todas las formulaciones de alopurinol se consideran equivalentes a nivel de liberación in vitro. Sin embargo estos parámetros no son suficientes para determinar si el producto es equivalente intercambiable por lo que fue necesario evaluarlos mediante los factores de diferencia y similitud, ya que ninguno de los lotes evaluados cumplieron con la especificación; que en los primeros 15 minutos se disuelve el 85%, esto se considera partiendo del tiempo de residencia o sea el vaciamiento gástrico medio (T50%) que es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de

disolución suaves en Ácido clorhídrico 0,1N se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales en medios múltiples, que fue lo que se realizó, ya que de haberse logrado esta disolución a los 15 minutos no habría razón de realizar los factores de diferencia y similitud, porque no presentaría problemas en la biodisponibilidad.

10. CONCLUSIONES

- 10.1. Los porcentajes de las tres marcas de tabletas de Alopurinol de 300 mg evaluadas, todas cumplen con la especificación que indica que no debe contener menos del 93% y no más de 107% de del principio activo.
- 10.2. Los perfiles de disolución de las muestras A y B presentaron porcentajes bajos en comparación al producto innovador ya que desde el primer tiempo la liberación del principio activo fue significativamente baja por lo que no se logró la disolución completa de los fármacos
- 10.3. El producto A y B no cumplen con factor similitud por lo que estas curvas no son similares, por tanto los lotes de dichos productos no son aceptables y no se consideran equivalentes terapéuticos. Esto es posible que se deba a los excipientes y al método de fabricación que afecta la biodisponibilidad de los productos analizados.
- 10.4. Se determinó que el producto D es un genérico intercambiable bioequivalente por lo que se asegura su eficacia terapéutica cumpliendo con su función farmacológica.
- 10.5. Se demostró mediante los perfiles de disolución que las dos de las tres marcas evaluadas de tabletas de alopurinol no cumplen con todas las especificaciones necesarias para llevar a cabo su acción farmacológica.
- 10.6. Experimentalmente las tres marcas de alopurinol evaluadas cumplen con especificación de tolerancia ya que no menos del 75% de la cantidad etiquetada de alopurinol se disolvió en 45 minutos.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1. La potencia y humedad de los estándares influyen en interpolación de los datos, por lo tanto se debe trabajar con estándares de certificación conocida ya que no solo es la mejor forma de estimar la tendencia del método analítico sino para evitar cambios en las concentraciones obtenidas.
- 11.2. Es importante evitar los errores constantes y para eso se debe utilizar un tamaño de muestra que sea grande, siempre y cuando se representativa al método que indica la USP y que permita la una lectura ideal.
- 11.3. Los perfiles de disolución deben de realizarse bajo las mismas condiciones desde la preparación de los medios de disolución, la toma de muestra en cada tiempo hasta el análisis espectrofotométrico para disminuir la probabilidad de sesgo en los resultados finales
- 11.4. Para corregir buena parte de las interferencias debida a la matriz los patrones deberán prepararse de tal forma que su composición sea lo más parecida a la muestra, es decir mediante la nivelación de la matriz, que cada fabricante debe tener en cuenta para poder extrapolar datos de cada lote con respecto a la curva de calibración.
- 11.5. Se exhorta al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social a través del Departamento de Regulación y Control de Productos afines a exigir perfiles de disolución como requisito obligatorio a los fabricantes de medicamentos genéricos tanto nacionales como internacionales y así la población de escasos recursos tenga acceso a medicamentos de calidad.
- 11.6. El método Farmacopéico utilizado es simple y puede ser adecuado para evaluar las características de liberación de productos genéricos conteniendo este fármaco. Adicionalmente sería conveniente realizar estudios *in vivo* y establecer su relación con la metodología de disolución.

12. REFERENCIAS

- 12.1 Koop. S. et.al. 2005. Proposal to waive in-vitro Bioequivalence requirements for who model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. World Health Organization (EE.UU) 5(1):1-45.
- 12.2. García. C.M., et.al. 2007. Medicamentos: Métodos analíticos por cromatografía líquida de alta resolución para el ensayo de disolución de las tabletas de clonazepan 2mg sin lactosa. Revista cubana de farmacia. 41 (2): 1-10.
- 12.3. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Administración de Alimentos y Drogas. Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) 2000. Guía para la industria, "Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia en in-vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéutica".
- 12.4. Base de datos. Centro Guatemalteco de Control de Medicamentos (CEGIMED) Consulta No.01080-2008.
- 12.5 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2005. Octava Edición. P 1380,1381.
- 12.6. A. Aceituno. Valparaíso. 2007. Biodisponibilidad y Bioequivalencia: Desarrollo de una labor científica y regulatoria. Disponible: <http://www.sochinf.cl/documentos/antimicro2007/PDF/Aceituno.pdf>.
- 12.7. González C , Sánchez C y Orta S. Hernández. Experiencia cubana en estudios de bioequivalencia: intercambiabilidad terapéutica de genéricos. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Disponible: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_1_04/far10104.htm.

- 12.8.** Sánchez C. Respaldo de la reglamentación farmacéutica cubana para la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos Rev Cubana Farm 2004;38(1). Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Disponible:
http://www.google.com.gt/#hl=es&q=Respaldo+de+reglamentaci%C3%B3n+cubana+para+la+intercambiabilidad+terap%C3%A9utica+de+los+medicamentos+gen%C3%A9ricos.+&aq=f&aql=&aql=&oq=&gs_rfai=&fp=ald880af51991279
- 12.9.** Martínez M. Rodríguez D, Pérez N. y Chang A. 2004. Zanc ® 150 y Ranitidina de producción nacional: Liberación Invitro. Revista cubana de farmacia. Cu 38(1,2,3) 39-43, 44-48; 53-56; 57-60.
- 12.10** Fernández, A. García R, Lara R. E. Ensayo de disolución para las tabletas de pentoxifilina 400 mg de liberación controlada. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Rev Cubana Farm 2004;38(2) . Disponible
http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_2_04/far01204.htm
- 12.11.** García S.. Comparación de perfiles de disolución de tabletas de patente y genérica de tolbutamina y metformina, medicamentos tratados en tratamiento de diabetes millitus. Facultad de ciencias Químicas. De la Universidad Autónoma de Nuevo León 2000. México.
- 12.12.** Artau. C. et.al. 1998. Teoría analítica para el control de las tabletas de Ribofen 80 mg. Revista Cubana de Farmacia Cu. 32. Disponible:
<http://64.233.179.104/scholar?hl=en&lr=firefoxa&q=cache:m270Waid27M:www.nne.edu.ar/Web/cyt/cyt2001/8=Exactas/E028.pdf+related:tFE5JlrCVEJ:scholar.google.com/>
- 12.13.** Tauginas, A. et.al. 1998. Estudio de calidad farmacéutica de comprimidos de ibuprofen 400mg. Disponible: www.une.edu.ar/Web/cyt/cyt/2002/08-Exactas/E-022.pdf.
- 12.14.** Martínez A. y Rodríguez E. 1995. Disolución de oxacilina sódica monohidratada, cápsulas por 250mg. Revista Cubana de Farmacia disponible:
bvs.sld.cu/revistas/sin/voll_3_95/sint2395.htm-20k.

- 12.15** Aguilar A. Caamaño M. et.al. 2008. Biofarmacia y Farmacocinética Elsevier. Barcelona España P: 7-15
- 12.16.** Dan Luckabaugh. E. 1998. Ministerio de Salud y Servicios Sociales Food and Drug Administration: Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos. Manual del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) <http://www.bvsde.paho.org/bvstox/e/fulltext/farmaco/farmaco.pdf>
- 12.17.** Genéricos y Bioequivalencia: Acción balance y perspectivas en América Latina ACCIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD Noviembre 2004. Disponible: <http://www.scf.sld.cu/pdf/noticias/genericos-bioequivalencia.pdf>.
- 12.18.** Solares N. 2009. Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol Genérico de producción guatemalteca y el producto innovador. Guatemala. 20-25p. Tesis. Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos De Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.19.** De Gandarias I. Determinación de la intercambiabilidad de Amoxicilina genérica de 500mg en cápsulas producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución. 2008. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.20.** Saquim. S. 2007. Equivalencia terapéutica entre aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución. Guatemala 30-32p. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos De Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

- 12.21.** Barrientos M. H. 2003. Evaluación de la disponibilidad in-vitro de Celecoxib en preparaciones sólidas de administración oral. Tesis licenciado en Universidad del Valle de Guatemala. Departamento de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias y Humanidades.
- 12.22.** Kreitz. J.P. 2006. Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica y original por medio de la comparación de los perfiles de disolución. Guatemala. 24-26p. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.23.** Alarcón E. 2005. Evaluación de los perfiles de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala. Guatemala 33p. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.24.** Castillo M.2002. Evaluación de la disolución de tabletas y cápsulas que contienen como único ingrediente activo 500mg de cefradoxilo que se comercializa en Guatemala. Guatemala 28-32p. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. . Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.25.** United States Pharmacopeia & National Formulary USP/NF XXX. 2007. United States Pharmacopeial Convention Inc. Tonronto. Web Com Limited. Toronto. P 2977.
- 12.26.** Skoog D. 2002. Química Analítica. 7ª. Edición. México. Editorial McGrawHill p: 167-177.
- 12.27.** Le Hir. 1995. Farmacia Galénica.6ª. Edición. España. Editorial Masson. P 129;28
- 12.28.** Katzung B. 2005. Farmacología Básica y Clínica. 9ª. México. Edición Editorial Manual Moderno.

- 12.29.** Estudios De Bioequivalencia: Análisis Y Aspectos Metodológicos Santos. F.Martínez E. Gálvez M. *Servicio De Farmacología Clínica Hospital Universitario De La Princesa. Madrid Departamento De Farmacología Y Terapéutica Facultad De Medicina.*
- 12.30.** Jiménez V. Et.Al T. A. S. 1997. España. Manual De Procedimientos Para Farmacocinética Clínica Primera Edición. P. 40-43
- 12.31.** Hernández G, et. Al. 2010. Tratado de Medicina Farmacéutica. 1° Edición. España. Editorial Panamericana p. 540-543.

13. ANEXOS I

13.1. DATOS DEL ESTÁNDAR SECUNDARIO DE ALOPURINOL.

13.1. Potencia: 98.010%.

13.2. Porcentaje de Humedad a 105°C por 5 horas.

✓ 0.0945

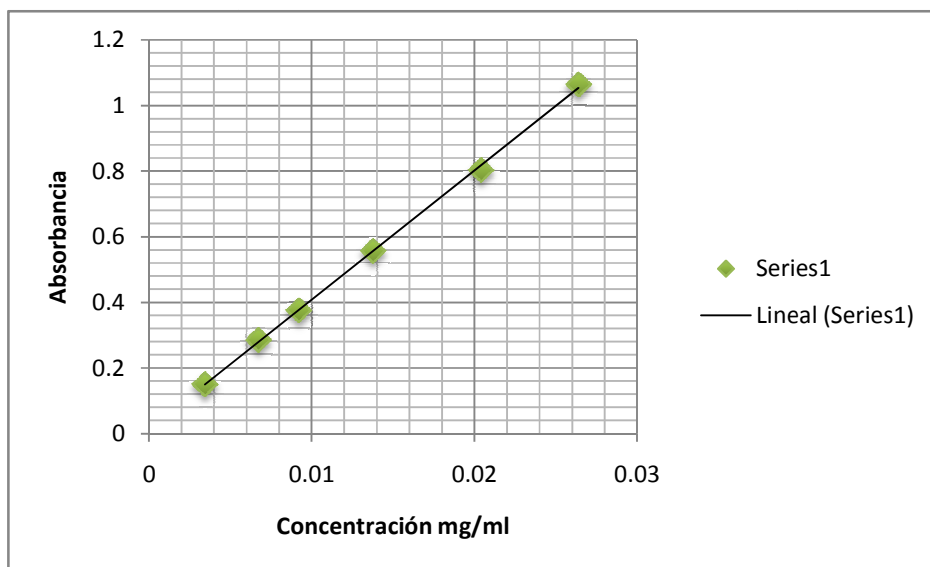
✓ 0.0901

✓ 0.1006

✓ 0.0973

13.3. Grafica No. 2

CURVA DE CALIBRACIÓN DEL ESTÁNDAR SECUNDARIO DE ALOPURINOL.



Fuente: datos experimentales

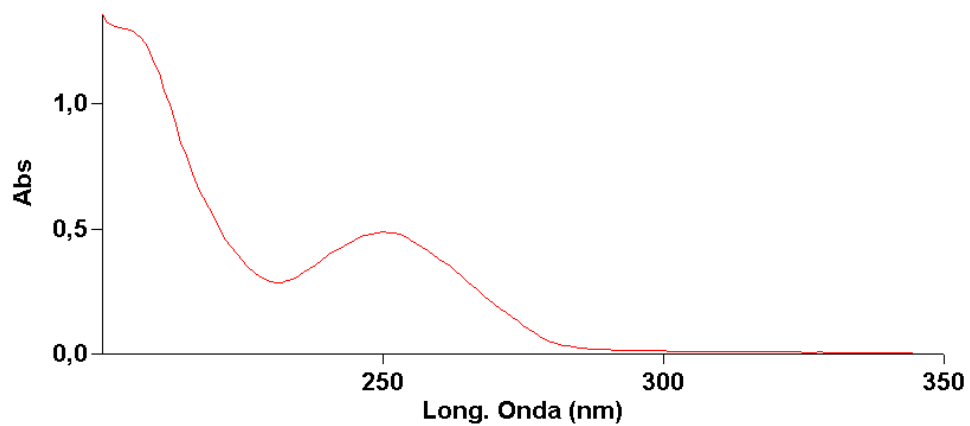
a. Ecuación de la recta a 250nm

$$Y=mx+b$$

- b. **Pendiente:** 39.3570797
- c. **Intersección:** 0.015850362
- d. **Desviación estándar de la pendiente:** 0.54916825
- e. **Desviación estándar de intersección:** 0.015850362
- f. **Coefficiente de correlación:** 0.999221808
- g. **Desviación estándar:** 0.01069644
- h. **Suma de cuadrados de la regresión:** 0.58764284
- i. **Suma de los cuadrados de los residuales:** 0.000457655

13.4 Gráfica No.3

BARRIDO ELECTRÓNICO DEL ESÁNDAR SECUNDARIO DE ALOPURINOL



13.5. Tabla No.6

**CONCENTRACIONES Y ABSORBANCIAS DE PATRONES PARA REALIZAR LA
CURVA DE CALIBRACIÓN**

Porcentaje	Concentración mg	Concentración mg/ml Teóricos	Absorbancia	Concentración mg/ml Reales
25%	75	0.00344	0.1491	0.00343
50%	150	0.00672	0.2846	0.00687
75%	225	0.00920	0.3749	0.00917
100%	300	0.01342	0.5554	0.00137
150%	450	0.02040	0.8022	0.02002
200%	600	0.02640	1.0633	0.02666

Fuente Datos experimentales

13.6. Tabla No.7

**COMPARACIÓN DE LOS PROMEDIOS DE CONCENTRACIONES Y
ABSORBANCIAS DE LOS LOTES DEL FABRICANTE INNOVADOR Y
FABRICANTES GENÉRICOS**

Innovador		Alopurinol B		Alopurinol C		Alopurinol D	
<i>Conc. mg/ml</i>	<i>Abs.</i>	<i>Conc. mg/ml</i>	<i>Abs.</i>	<i>Conc. mg/ml</i>	<i>Abs.</i>	<i>Conc. mg/ml</i>	<i>Absobancia</i>
0.010140	0.41288	0.008110	0.331129	0.010000	0.407385	0.010580	0.429602
0.012810	0.51707	0.011210	0.454650	0.010580	0.449763	0.011400	0.464647
0.013690	0.55528	0.012680	0.511856	0.011870	0.471090	0.012680	0.513522
0.014270	0.72062	0.012860	0.519076	0.012200	0.493084	0.013770	0.554511
0.014840	0.59961	0.013060	0.527074	0.014220	0.573394	0.014570	0.585891

Fuente datos experimental

13.7. CÁLCULO DE LA COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN
MEDIANTE EL FACTOR DE DIFERENCIA F_1

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_n |R_t - T_t|}{\sum R_t} \right\} \times 100\%$$

13.7.1. Tabla No.8

Genérico A: Determinación F_1

Tiempo	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Rt	76.34	93.10	99.28	103.31	107.96
Tt	59.62	81.83	92.16	93.46	94.90
Rt-Tt	16.73	11.27	7.12	9.85	12.56
$\sum n(Rt-Tt)$	57.53				
$\sum nRt$	479.53				
$\frac{\sum n[Rt-Tt]}{\sum nRt}$	0.1199				
X100	11.99				
$F_1 =$	11.99				
Resultado	CUMPLE				
Parámetro F_2	0-15				

Fuentes datos experimentales.

13.7.2. Tabla No.9

Producto Genérico B: Determinación F_1

Tiempo	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Rt	76.34	93.10	99.28	103.31	107.96
Tt	73.35	80.98	84.82	88.78	103.24
Rt-Tt	2.99	12.12	14.46	14.53	4.72
$\sum n(Rt-Tt)$	48.82				
$\sum nRt$	480.02				
$\frac{\sum n[Rt-Tt]}{\sum nRt}$	0.1017				
X100	10.17				
$F_1 =$	10.17				
Resultado	CUMPLE				
Parámetro F_2	0-15				

Fuentes datos experimentales.

13.7.3. Tabla No.10
Genérico C: Determinación F_1

Tiempo	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Rt	76.34	93.10	99.28	103.31	107.96
Tt	77.35	83.66	92.46	99.84	105.49
Rt-Tt	-1.01	9.44	6.82	3.47	2.47
$\sum n(Rt-Tt)$	21.19				
$\sum nRt$	480.02				
$\sum n[Rt-Tt]/\sum nRt$	0.0442				
X100	4.42				
$F_1 =$	4.42				
Resultado	CUMPLE				
Parámetro F_2	0-15				

Fuentes datos experimentales.

13.8. CÁLCULO DE LA COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN MEDIANTE EL FACTOR DE SIMILITUD

$$f_2 = 50 \text{ LOG } \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_t^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

13.8.1. Tabla No.11

Genérico A: Determinación F2

Tiempo	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Rt	76.34	93.10	99.28	103.31	107.96
Tt	59.62	81.83	92.16	93.46	94.90
Rt-Tt	16.72	11.27	7.12	9.85	12.56
$(Rt-Tt)^2$	279.55	127.01	50.69	97.02	157.75
$\sum n(Rt-Tt)^2$	712.02				
$\left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum n(Rt-Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$	8.35063				
Log	0.921719				
X50	46.0859				
$F_2 =$	46.09				
Resultado	NO CUMPLE				
Parámetro F_2	50-100				

Fuentes datos experimentales

13.8.2. Tabla No.12

Producto Genérico B Determinación F2

Tiempo	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Rt	76.34	93.10	99.28	103.31	107.96
Tt	73.35	80.98	84.82	88.78	103.24
Rt-Tt	2.99	12.15	14.46	14.53	4.72
$(Rt-Tt)^2$	8.94	147.62	209.09	211.12	22.27
$\sum n(Rt-Tt)^2$	598.31				
$\left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum n(Rt-Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$	9.10				
Log	0.96				
X50	48				
$F_2 =$	48				
Resultado	NO CUMPLE				
Parámetro F_2	50-100				

Fuentes datos experimentales.

13.8.3. Tabla No.13.

Producto Genérico C

Tiempo	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Rt	76.34	93.10	99.28	103.31	107.96
Tt	77.35	83.66	92.46	99.84	105.49
Rt-Tt	-1.01	9.47	6.82	3.47	2.47
$(Rt-Tt)^2$	-1.020	89.68	46.51	12.04	6.10
$\sum n(Rt-Tt)^2$	153.31				
$\left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum n(Rt-Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$	17.71				
Log	1.2483				
X50	62.42				
$F_2 =$	62.42				
Resultado	$F_2 \geq 50$				
Parámetro F_2	50-100				

Fuentes datos experimentales.

13.9. PROMEDIO DE DISOLUCIONES.

13.9.1. Tabla No. 14.

PROMEDIO DE CONCENTRACIÓN Y PORCENTAJES DE DISOLUCIÓN DEL ALOPURINOL INNOVADOR

	10min		20 min		30 min		45 min		60 min	
LOTE A	C	%	C	%	C	%	C	%	C	%
1	228.09	76.03	279.03	93.01	297.96	99.32	309.9	103.3	323.94	107.98
2	230.22	76.74	279.45	93.15	297.87	99.29	309.99	103.33	323.82	107.94
3	228.78	76.26	279.51	93.17	297.72	99.24	309.9	103.3	323.91	107.97
	229.03	76.34	279.33	93.11	297.85	99.28	309.93	103.31	323.89	107.96

13.9.1.1. Tabla No.15

DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL ALOPURINOL INNOVADOR, AL T1.

Lote A	Datos T1	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	228.09	0.94	0.8836			
2	230.22	1.19	1.4161			
3	228.78	0.25	0.0625			
Total	687.09		2.3622			
N	3		1.1811	1.1811	VARIANZA	
Media	229.03	0.79333333	1.086784247	1.08678425	DESVIACION ESTANDAR	
				0.47451611	CV,%	

13.9.1.2. Tabla No.16
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
INNOVADOR, AL T2.

Lote A	Datos T2	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	279.03	0.3	0.09			
2	279.45	0.12	0.0144			
3	279.51	0.18	0.0324			
Total	837.99		0.1368			
N	3		0.0684	0.0684	VARIANZA	
Media	279.33	0.2	0.261533937	0.26153394	DESVIACION ESTANDAR	
				0.09362902	CV,%	

13.9.1.3. Tabla No.17.
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
INNOVADOR, AL T3.

Lote A	Datos T3	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	297.96	0.11	0.0121			
2	297.87	0.02	0.0004			
3	297.72	0.13	0.0169			
Total	893.55		0.0294			
N	3		0.0147	0.0147	VARIANZA	
Media	297.85	0.08666667	0.121243557	0.12124356	DESVIACION ESTANDAR	
				0.04070625	CV,%	

13.9.1.4. Tabla No. 18
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
INNOVADOR AL T4.

Lote A	Datos T4	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	309.9	0.03	0.0009			
2	309.99	0.06	0.0036			
3	309.9	0.03	0.0009			
Total	929.79		0.0054			
N	3		0.0027	0.0027	VARIANZA	
Media	309.93	0.04	0.051961524	0.051961	DESVIACION ESTANDAR	
				0.016765	CV,%	

13.9.1.5. Tabla No 19
**DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
 INNOVADOR, AL T5.**

Lote A	Mg disueltos a T5	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	323.94	0.05	0.0025			
2	323.82	0.07	0.0049			
3	323.91	0.02	0.0004			
Total	971.67		0.0078			
N	3		0.0039	0.0039	VARIANZA	
Media	323.89	0.04666667	0.06244998	0.06244998	DESVIACION ESTANDAR	
				0.01928123	CV,%	

13.9.2. Tabla No. 20.

**PROMEDIO DE PORCENTAJES DE DILUCION PARA EL PRODUCTO
 Alopurinol GÉNERICO A**

	10min		20 min		30 min		45 min		60 min	
LOTE B	C	%	C	%	C	%	C	%	C	%
1	169.83	56.61	245.7	81.9	276.06	92.02	279.75	93.25	284.7	94.9
2	169.8	56.6	245.58	81.86	276.3	92.1	280.92	93.64	284.97	94.99
3	169.98	56.66	245.22	81.74	277.08	92.36	280.5	93.5	284.85	94.95
	169.87	56.623	245.5	81.83	276.48	92.16	280.39	93.43	284.84	94.67

13.9.2.1. Tabla No. 21
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL FABRICANTE B, AL T1.

Lote B	Mg disueltos a Tiempo 1	DESVIACION	DESVIACION ²		
1	169.83	75.67	5725.9489		
2	169.8	75.7	5730.49		
3	169.98	75.52	5703.2704		
Total	509.61		17159.7093		
N	3		8579.85465	0.0093	VARIANZA
Media	169.87	75.63	92.62750482	0.09643651	DESVIACION ESTANDAR
				0.05677077	CV,%

13.9.2.2. Tabla No. 22
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL GENÉRICO A, AL T2.

Lote B	Mg disueltos a Tiempo 2	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	245.7	0.2	0.04			
2	245.58	0.08	0.0064			
3	245.22	0.28	0.0784			
Total	736.5		0.1248			
N	3		0.0624	0.0624	VARIANZA	
Media	245.5	0.186666667	0.24979992	0.24979992	DESVIACION ESTANDAR	
				0.10175149	CV,%	

13.9.2.3 Tabla No. 23
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
GENÉRICO A, AL T3.

Lote B	Mg disueltos a Tiempo 3	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	276.06	0.42	0.1764			
2	276.3	0.18	0.0324			
3	277.08	0.6	0.36			
Total	829.44		0.5688			
N	3		0.2844	0.2844	VARIANZA	
Media	276.48	0.4	0.533291665	0.53329167	DESVIACION ESTANDAR	
				0.19288616	CV,%	

13.9.2.3. Tabla No.24
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
GENÉRICO A, AL T4.

Lote B	Datos Tiempo 4	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	279.75	0.64	0.4096			
2	280.92	0.53	0.2809			
3	280.5	0.11	0.0121			
Total	841.17		0.7026			
N	3		0.3513	0.3513	VARIANZA	
Media	280.39	0.426666667	0.592705661	0.59270566	DESVIACION ESTANDAR	
				0.21138616	CV,%	

13.9.2.4. Tabla No. 25
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL GENÉRICO A, AL T5.

Lote B	Datos Tiempo 5	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	284.7	0.14	0.0196			
2	284.97	0.13	0.0169			
3	284.85	0.01	1E-04			
Total	1139.36		0.0366			
N	4		0.0122	0.0122	VARIANZA	
Media	284.84	0.093333333	0.11045361	0.11045361	DESVIACION ESTANDAR	
				0.03877742	CV,%	

13.9.3. PROMEDIO DE PORCENTAJES DE DILUCION PARA EL PRODUCTO GENÉRICO B

LOTE C	10min		20 min		30 min		45 min		60 min	
	C	%	C	%	C	%	C	%	C	%
1	220.14	73.38	242.94	80.98	254.34	84.78	266.43	88.81	309.9	103.3
2	219.96	73.32	242.97	80.99	254.37	84.79	266.43	88.81	309.63	103.21
3	220.02	73.34	242.91	80.97	254.7	84.9	266.16	88.72	309.66	103.22
	220.04	73.3467	242.94	80.98	254.47	84.8233	266.34	88.78	309.73	103.233

13.9.3.1 Tabla No. 26.

DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL GENÉRICO B, AL T1.

Lote C	Mg disueltos a T1	DESVIACION	DESVIACION ²		
1	220.14	0.1	0.01		
2	219.96	0.08	0.0064		
3	220.02	0.02	0.0004		
Total	660.12		0.0168		
N	3		0.0084	0.0084	VARIANZA
Media	220.04	0.06666667	0.091651514	0.09165151	DESVIACION ESTANDAR
				0.04165221	CV,%

13.9.3.2. Tabla No. 27
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL GENÉRICO B, AL T2.

Lote C	Mg disueltos a T2	DESVIACION	DESVIACION ²		
1	242.94	2.8422E-14	8.07794E-28		
2	242.97	0.03	0.0009		
3	242.91	0.03	0.0009		
<i>Total</i>	728.82		0.0018		
<i>N</i>	3		0.0009	0.0009	<i>VARIANZA</i>
<i>Media</i>	242.94	0.02	0.03	0.03	<i>DESVIACION ESTANDAR</i>
				0.01234873	<i>CV,%</i>

13.9.3.3. Tabla No. 28
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL GENÉRICO B, AL T3.

Lote C	Mg disueltos a T3	DESVIACION	DESVIACION ²		
1	254.34	0.13	0.0169		
2	254.37	0.1	0.01		
3	254.7	0.23	0.0529		
<i>Total</i>	763.41		0.0798		
<i>N</i>	3		0.0399	0.0399	<i>VARIANZA</i>
<i>Media</i>	254.47	0.15333333	0.199749844	0.19974984	<i>DESVIACION ESTANDAR</i>
				0.07849642	<i>CV,%</i>

13.9.3.4. Tabla 29
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL GENÉRICO B, AL T4.

Lote C	Mg disueltos a T4	DESVIACION	DESVIACION ²		
1	266.43	0.09	0.0081		
2	266.43	0.09	0.0081		
3	266.16	0.18	0.0324		
<i>Total</i>	799.02		0.0486		
<i>N</i>	3		0.0243	0.0243	<i>VARIANZA</i>
<i>Media</i>	266.34	0.12	0.155884573	0.15588457	<i>DESVIACION ESTANDAR</i>
				0.058541	<i>CV,%</i>

13.9.3.5. Tabla No. 30
DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL GENÉRICO B, AL T5.

Lote C	Mg disueltos a T5	DESVIACION	DESVIACION ²		
1	309.9	0.17	0.0289		
2	309.63	0.1	0.01		
3	309.66	0.07	0.0049		
Total	929.19		0.0438		
N	3		0.0219	0.0219	VARIANZA
Media	309.73	0.11333333	0.147986486	0.14798649	DESVIACION ESTANDAR
				0.04777919	CV,%

13.9.4. Tabla No.31

PROMEDIO DE PORCENTAJES DE DILUCION PARA EL PRODUCTO
GENERICICO C

LOTE D	10min		20 min		30 min		45 min		60 min	
	C	%	C	%	C	%	C	%	C	%
1	232.08	77.36	250.68	83.56	277.44	92.48	299.52	99.84	316.47	105.49
2	232.14	77.38	251.01	83.67	277.38	92.46	299.7	99.9	316.53	105.51
3	231.96	77.32	251.25	83.75	277.32	92.44	299.34	99.78	316.41	105.47
	232.06	77.353333	250.98	83.66	277.38	92.46	299.52	99.84	316.47	105.49

13.9.4.1 Tabla No. 32.

**DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
GENÉRICO C al T1.**

Lote D	Mg disueltos a T1	DESVIACION	DESVIACION ²		
1	232.08	0.02	0.0004		
2	232.14	0.08	0.0064		
3	231.96	0.1	0.01		
Total	696.18		0.0168		
N	3		0.0084	0.0084	VARIANZA
Media	232.06	0.06666667	0.091651514	0.09165151	DESVIACION ESTANDAR
				0.0394475	CV,%

13.9.4.2. Tabla No.33

**DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
GENÉRICO C al T2.**

Lote D	Mg disueltos a T2	DESVIACION	DESVIACION ²		
1	250.68	0.3	0.09		
2	251.01	0.03	0.0009		
3	251.25	0.27	0.0729		
Total	752.94		0.1638		
N	3		0.0819	0.0819	VARIANZA
Media	250.98	0.2	0.28618176	0.28618176	DESVIACION ESTANDAR
				0.1140572	CV,%

13.9.4.3. Tabla No. 34

**DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
GENÉRICO C al T3.**

Lote D	Mg disueltos a T3	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	277.44	0.06	0.0036			
2	277.38	0	0			
3	277.32	0.06	0.0036			
Total	832.14		0.0072			
N	3		0.0036	0.0036	VARIANZA	
Media	277.38	0.04	0.06	0.06	DESVIACION ESTANDAR	
				0.0216309 8	CV,%	

13.9.4.4. Tabla No. 35

**DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
GENÉRICO C al T4.**

Lote D	Mg disueltos a T4	DESVIACION	DESVIACION ²			
1	299.52	0	0			
2	299.7	0.18	0.0324			
3	299.34	0.18	0.0324			
Total	898.56		0.0648			
N	3		0.0324	0.0324	VARIANZA	
Media	299.52	0.12	0.18	0.18	DESVIACION ESTANDAR	
				0.0600961 5	CV,%	

13.9.4.5 Tabla No.36

**DESVIACION ESTÁNDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DEL
GENÉRICO C al T5.**

Lote D	Mg disueltos a T5	DESVIACION	DESVIACION ²		
1	316.47	0	0		
2	316.53	0.06	0.0036		
3	316.41	0.06	0.0036		
Total	949.41		0.0072		
N	3		0.0036	0.0036	VARIANZA
Media	316.47	0.04	0.06	0.06	DESVIACION ESTANDAR
				0.0189594	CV,%

13.10. ANEXOS II

13.11. DEFINICIONES

- 13.11.1. Bioequivalencia:** Condición que se da entre dos medicamentos que son equivalentes farmacéuticos y que muestran similar biodisponibilidad (velocidad y magnitud) después de la administración en la misma dosis molar a la que sus efectos se espera que sean esencialmente los mismos, según una serie de criterios establecidos.
- 13.11.2. Condición de insaturación:** Se establece cuando el volumen final del medio de disolución sobrepasa de 5 a 10 veces el volumen de saturación del ingrediente farmacéutico activo en el mismo.
- 13.11.3. Disolución rápida:** Cuando el 85% o más de la cantidad de IFA declarada en la etiqueta del medicamento se disuelve durante 30 minutos usando el aparato 1 de la USP a 100 rpm o el aparato 2 a 75 rpm en 900 mL o menos de cada uno de los siguientes medios: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado (FGS) sin enzima (pH 1,2), tampón de pH 4,5 y tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado (FIS) sin enzima.
- 13.11.4. Disolución muy rápida:** Cuando más del 85% de la cantidad de IFA declarada en la etiqueta del medicamento se disuelve durante los primeros 15 minutos usando el aparato 1 de la USP a 100 rpm o el aparato 2 a 75 rpm en 900 mL o menos de cada uno de los siguientes medios: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado (FGS) sin enzima (pH 1,2), tampón de pH 4,5 y tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado (FIS) sin enzima.

- 13.11.5. Ensayo discriminatorio:** Ensayo in vitro que nos permite detectar cambios en la calidad de un medicamento a niveles que inclusive pueden ser imperceptibles para el organismo humano.
- 13.11.6. Ensayo de disolución biorrelevante:** Ensayo de disolución para el que haya sido establecida la correlación in vivo in vitro (CIVIV) o al menos la relación in vivo in vitro (IVIV).
- 13.11.7. Ensayo de disolución in vitro para control de calidad:** Ensayo de disolución que generalmente procede de una farmacopea, puede constar de una sola determinación para el caso de los productos de liberación inmediata y de tres o más puntos para productos de liberación modificada.
- 13.11.8. Ensayo de equivalencia in vitro:** Ensayo de disolución, en el cual se generan perfiles de disolución entre el producto de multiorigen y el producto comparador en tres medios: pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8.
- 13.11.9. Factor de similitud (f_2):** Factor matemático que se utiliza como herramienta para determinar la similitud del porcentaje de disolución entre dos curvas que se comparan.
- 13.11.10. Formulación extrema:** Formulación que ha sido fabricada modificando al menos una variable crítica de fabricación (VCF) y que presenta una velocidad de disolución diferente a la formulación original, pero que en los límites superior e inferior mantiene su bioequivalencia con ésta.

- 13.11.11. Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias que es utilizada en la producción de un medicamento, usadas para ejercer la actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para afectar la estructura y función del organismo.
- 13.11.12. Lote Piloto:** Es el que se fabrica con la formulación y materiales de envase propuestos para la comercialización, pero de menor tamaño que el industrial, por procedimientos que representen y simulen la escala industrial. En general, para formas orales sólidas son aceptables como representativos los lotes pilotos de escala correspondiente a 1/10 del tamaño del de producción o de 100 000 unidades de tabletas o cápsulas, cuando esto es mayor.
- 13.11.13. Medicamento de liberación inmediata:** Forma de dosificación que libera el IFA rápidamente, es decir, aquellas cuyo patrón de liberación no ha sido modificado a propósito para prolongarlo o para introducir un retardo en su inicio.
- 13.11.14. Medicamento multiorigen (de Fuentes Múltiples):** Son productos farmacéuticamente equivalentes que se fabrican por diferentes fabricantes en el mundo y que pueden o no ser equivalentes desde el punto de vista terapéutico.
- 13.11.15. Medicamento nuevo:** Es aquel en que debe demostrarse mediante evidencias, su calidad, seguridad y eficacia y cuyo tiempo de uso establecido es menor de cinco (5) años.
- 13.11.16. Perfil de disolución:** Determinaciones sucesivas del porcentaje de IFA liberado en intervalos de tiempo determinados. Cuenta con más de tres determinaciones.

- 13.11.17. Producto de referencia,** Formulación de referencia o Producto de Comparación: Es generalmente el producto innovador y posee la demostración de su calidad, eficacia y seguridad, cuando el innovador no está disponible también puede ser un producto líder del mercado para el cual se han establecido y documentado sus características u otro que ha sido reconocido como tal por el CECMED y con el cual deben desarrollarse los perfiles de disolución comparativos u otros estudios. (Ver anexo No.1, Lista de productos de comparación para estudios de Intercambiabilidad, publicada por la OMS).
- 13.11.18. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB):** Clasifica los ingredientes farmacéuticos activos según la solubilidad y la permeabilidad. Define entre otros, los siguientes términos:
- Clase 1: IFAs que presentan una solubilidad alta y una permeabilidad alta.
- Clase 2: IFAs que presentan una solubilidad baja y una permeabilidad alta.
- Clase 3: IFAs que presentan una solubilidad alta y una permeabilidad baja.
- Clase 4: IFAs que presentan una solubilidad baja y una permeabilidad baja.
- 13.11.19. Ingrediente farmacéutico activo altamente soluble:** Cuando la cantidad del ingrediente activo presente en la forma de dosis más alta es capaz de disolverse al menos en 250 mL de buffer ajustado entre pH 1,2 y 6,8.
- 13.11.20. Ingrediente farmacéutico activo altamente permeable:** Aquella que se absorbe en el humano en al menos el 85 % en ausencia de inestabilidad documentada en el tracto gastrointestinal.

14. INFORMACIÓN FARMACOLOGICA DEL ALOPURINOL.

14.1. FARMACODINAMIA.

El alopurinol actúa sobre el catabolismo de las purinas sin modificar su biosíntesis. Reduce la producción de ácido úrico al inhibir las reacciones bioquímicas que conducen a su formación. El alopurinol es un análogo estructural de la base púrica natural hipoxantina y actúa como un inhibidor de la xantina-oxidasa, la enzima responsable de la conversión de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico el producto final de catabolismo de las purinas en el hombre.

El alopurinol es metabolizado al oxipurinol que también es un inhibidor de la xantina oxidasa.

Se ha comprobado que la reutilización de la xantina y de la hipoxantina para la síntesis de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos se mejora cuando sus oxidaciones son inhibidas por el alopurinol y oxipurinol. Esta reutilización no afecta el normal anabolismo de los ácidos nucleicos. Como resultado de la inhibición de la xantina oxidasa, en los pacientes tratados con alopurinol se han detectado unos niveles de xantina + hipoxantina de 0.3 a 0.4 mg/dl en comparación con los niveles normales de aproximadamente 0.15 mg/dl. El valor máximo detectado, de 0.9 mg/dl de estas oxipurinas después de dosis muy altas de alopurinol están muy por encima de la saturación (> 7 mg/dl).

El aclaramiento renal de la hipoxantina y de la xantina es unas 10 veces mayor que el del ácido úrico. Los niveles urinarios más elevados de estos compuestos no están acompañados por problemas de nefrolitiasis. Solo ha habido tres informes de casos de cristaluria por xantinas: en dos casos se trataba de pacientes con el síndrome de Lesh-Nyhan (caracterizado por una producción excesiva de ácido úrico por la carencia de la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRTasa) . Esta enzima es necesaria para la conversión de la hipoxantina, la xantina y la guanina a sus respectivos

nucleótidos). El tercer caso era un paciente con un linfosarcoma en el que se producían grandes cantidades de ácido úrico por la lisis de las células durante la quimioterapia.^{12,29}

14.5. FARMACOCINÉTICA.

El alopurinol se absorbe en un 90% en el tracto digestivo. Los niveles plasmáticos son máximos aproximadamente a las 1.5 y 4.5 horas para el alopurinol y el oxipurinol, respectivamente. Después de una dosis única de 300 mg los niveles máximos alcanzados son 3 mg/ml de alopurinol y de 6.5 mg/ml de oxipurinol. Aproximadamente el 20% del alopurinol ingerido se excreta en las heces.

Debido a su rápida oxidación a oxipurinol y a un aclaramiento renal igual a su filtración glomerular, la semi-vida plasmática del alopurinol es de 1.5 horas. El oxipurinol tiene una semivida más larga (unas 15 horas).

Mientras que el alopurinol es eliminado por filtración glomerular, el oxipurinol se reabsorbe por los túbulos renales de una forma similar a como lo hace el ácido úrico. El aclaramiento del oxipurinol es aumentado por los fármacos uricosúricos y, en consecuencia, la asociación de un uricosúrico al alopurinol reduce los efectos de este sobre la xantina oxidasa y aumenta la excreción de ácido úrico en la orina

En la práctica clínica el efecto neto de una asociación de alopurinol con un agente uricosúrico puede ser beneficiosa en algunos pacientes siempre y cuando no exceda la capacidad funcional renal para eliminar el ácido úrico. La hiperuricemia puede ser primaria, como en la gota, o secundaria a una condición grave como la leucemia, policitemia vera, mieloma múltiple o psoriasis. También puede producirse durante los tratamientos con diuréticos, diálisis renal, lesiones renales o dietas salvajes. La hiperuricemia asintomática no es una indicación para el tratamiento con alopurinol.

La gota es un desorden metabólico que se caracteriza por hiperuricemia y depósitos de cristales de urato monosódico en los tejidos, en particular en las articulaciones y en los riñones. La etiología de la hiperuricemia es una superproducción de ácido úrico frente a la capacidad de su eliminación por el paciente. Para interrumpir la precipitación de estos cristales, es necesario reducir la producción de ácido úrico de forma que los niveles plasmáticos estén por debajo de la saturación. La administración de alopurinol reduce tanto los niveles plasmáticos como la excreción urinaria de ácido úrico en 2 o 3 días, siendo necesaria una semana de tratamiento para conseguir los efectos máximos. Después de la interrupción del tratamiento los niveles de ácido úrico pueden volver lentamente a los valores de pre tratamiento. El alopurinol difiere de otros fármacos empleados contra la gota en el sentido en que no aumenta la eliminación urinaria del ácido úrico (con los problemas a nivel renal que puede suponer una eliminación masiva), sino que impide su producción. Por lo tanto, el alopurinol puede ser eficaz en pacientes refractarios a los fármacos uricosúricos, incluso en presencia de una insuficiencia renal.

12.29;30.

14.6. INDICACIONES.

Se utiliza para reducir las concentraciones de urato en los líquidos corporales y/o en la orina para prevenir o eliminar los depósitos de ácido úrico y uratos. Para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones son artritis gotosa, tofos cutáneos y/o afección renal con depósito de cristales formación de cálculos. Estas manifestaciones se producen en la gota idiopática, litiasis por ácido úrico, nefropatía aguda por ácido úrico, enfermedades neoplásicas y mieloproliferativas con alta frecuencia de recambio celular, en las que se producen altos niveles de urato, tanto espontáneamente como después de un tratamiento citotóxico.

Alteraciones enzimáticas que llevan a la sobreproducción de urato, que incluyen: la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, incluyendo el

síndrome de Lesch-Nyhan, la glucosa-6-fosfatasa, incluyendo enfermedad de almacenamiento de glucógeno, la fosforribosilpirofosfato sintetasa, la fosforribosilpirofosfato amidotransferasa, adenina fosforribosiltransferasa, y glutatión-reductasa y glutamato deshidrogenasa.

También está indicado para el tratamiento de los cálculos renales de 2-hidroxiadenina, relacionados con una actividad deficiente de adenina fosforribosiltransferasa y para el tratamiento de litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico, en presencia de hiperuricosuria, cuando han fallado medidas tales como la dieta, ingesta de líquidos u otras medidas terapéuticas.

Se han descrito algunos casos de sarcoidosis cutánea en los que el alopurinol en dosis de 200 a 600 mg/día durante 4 o más semanas ocasionó la remisión total o parcial de más del 50% de los pacientes. Sin embargo, el pequeño número de casos y la ausencia de grupos de pacientes de control hace la eficacia del alopurinol en esta indicación no esté totalmente confirmada.

12.7. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis se debe ajustar mediante el control, de las concentraciones séricas de uratos y los niveles urinarios de uratos / ácido úrico. Frecuencia de la dosificación: se puede administrar una vez al día después de las comidas. Si la dosis excede de 300 mg, y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día.

Adultos: 2 a 10 mg/kg peso corporal/día o 100 a 200 mg diarios en alteraciones leves. 300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadas. 700 a 900 mg diarios en alteraciones graves.

Niños menores de 15 años: 10 a 20 mg/kg de peso corporal/día o 100 a 400 mg diarios. El uso en niños está raramente indicado, excepto en

procesos malignos (especialmente, leucemia) y ciertas alteraciones enzimáticas tales como el síndrome de Lesch-Nyhan.

Uso en ancianos: Se deberá usar la dosis menor que produce una reducción satisfactoria de uratos. Se debe prestar atención especial a la dosis en los casos de alteración de la función renal.

Dosis recomendada en alteración de la función renal: como el alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco y/o sus metabolitos con la consiguiente prolongación de su semivida plasmática. En presencia de alteración de la función renal, se deberá tener especial consideración al iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementar sólo si la respuesta sérica y/o urinaria de uratos no es satisfactoria. En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg por día o usar dosis únicas de 100 mg a intervalos mayores de un día. No se deben establecer pautas posológicas basadas en el aclaramiento de creatinina debido a la imprecisión de los valores bajos de aclaramiento. Si se dispone de instalaciones, se deberán controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 mmol/litro (15,5 m/ml).

Dosis recomendada en casos de diálisis renal: el alopurinol y sus metabolitos se eliminan por diálisis renal. Si el tratamiento con diálisis se realiza 2 o 3 veces por semana, se deberá considerar la alternativa de una pauta posológica en la que se administre una dosis de 300 a 400 mg de alopurinol inmediatamente después de cada sesión de diálisis sin que se administre ningún tratamiento en los días en los que no se aplique la diálisis renal.

Tratamiento en los casos de alto recambio de uratos, como neoplasia o síndrome de Lesch-Nyhan: se aconseja corregir la hiperuricemia existente y/o la hiperuricosuria con alopurinol antes de empezar la terapia citotóxica. Es importante asegurar la hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima e intentar la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad

de uratos/ácido úrico en orina. Se deberá mantener la dosis de alopurinol en el rango menor. Si una nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se deberá seguir la advertencia incluida en el apartado Dosis recomendada en alteración de la función renal. Estas medidas pueden reducir el riesgo de depósito de xantina y/o oxipurinol, que complica la situación clínica.

14.9. EFECTOS ADVERSOS

El alopurinol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a sus componentes. El alopurinol se deberá interrumpir tan pronto como aparezca una erupción o se tengan evidencias de hipersensibilidad al compuesto. Se deberá considerar la reducción de la dosis en presencia de alteración hepática o renal graves. La hiperuricemia asintomática per se no es una indicación del alopurinol. Si otras situaciones sugieren la necesidad del alopurinol, se debe empezar con dosis bajas (50 a 100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y sólo se debe aumentar si la respuesta del urato sérico no es satisfactoria. Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada. El alopurinol se deberá interrumpir permanentemente en el momento que aparezcan los primeros signos de intolerancia al fármaco.

Ataques agudos de gota: en las etapas iniciales de tratamiento con alopurinol, se puede precipitar un ataque de artrosis gotosa. Por ello, se recomienda dar como profilaxis un agente antiinflamatorio adecuado o colchicina (0,5 mg 3 veces al día), durante al menos un mes.

Depósito de xantinas: en los procesos clínicos en los que la formación de urato está muy aumentada (p. ej., enfermedades malignas y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan, etc.) la concentración absoluta de xantina en la orina, podría, aumentar lo suficiente como para permitir el depósito en el tracto urinario. Este riesgo se puede minimizar mediante una hidratación adecuada para alcanzar la dilución urinaria óptima.

Papel del ácido úrico en la litiasis renal: la terapia adecuada con alopurinol conduce a la disolución de los grandes cálculos renales pélvicos de ácido úrico, con la posibilidad remota de que se queden retenidos en el uréter.

Clasificación de la FDA de riesgo en el embarazo

El alopurinol se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con dosis 20 veces más elevadas que las utilizadas en la clínica han demostrado que este fármaco no afecta la función reproductora ni la fertilidad, aunque en algún estudio, las dosis de 100 mg/kg/día originaron un aumento de las muertes fetales acompañadas de malformaciones esqueléticas. Sin embargo, los autores del estudio no pudieron determinar si estos efectos tóxicos del alopurinol eran consecuencia de una toxicidad directa sobre los fetos, o consecuencia de la toxicidad maternal. No se han llevado a cabo estudios controlados en el hombre por lo que su uso en el embarazo será sólo cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la enfermedad por sí misma conlleve riesgos para la madre o el niño.

El alopurinol y su metabolitos aparecen en la leche humana no siendo recomendable la lactancia durante los tratamientos con este fármaco ^{12.30}

14.10. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

- ✓ 6-mercaptopurina y azatioprina: cuando se administra por vía oral concomitantemente con alopurinol, sólo se debe administrar la cuarta parte de la dosis de 6-mercaptopurina o azatioprina, ya que la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad.
- ✓ Arabinósido de adenina: la semivida plasmática del arabinósido de adenina aumenta en presencia de alopurinol. Vigilar más, para reconocer los efectos tóxicos aumentados.

- ✓ Salicilatos y agentes uricosúricos: el oxipurinol, principal metabolito de alopurinol y activo por sí mismo, se excreta por vía renal de forma similar a los uratos. Por ello, los fármacos con actividad uricosúrica como el probenecid, o dosis altas de salicilatos, pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica del alopurinol.
- ✓ Clorpropamida: si se administra alopurinol concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal es escasa, puede haber un riesgo aumentado de actividad hipoglucémica prolongada.
- ✓ Anticoagulantes cumarínicos: No hay evidencia de interacciones. Sin embargo, todos los pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes se deberán controlar cuidadosamente.
- ✓ Fenitoína: el alopurinol puede inhibir la oxidación hepática de fenitoína, pero no se ha demostrado la significación clínica de esto.
- ✓ Teofilina: los estudios experimentales del efecto de alopurinol sobre el metabolismo de teofilina han producido hallazgos contradictorios. No se han recibido informes clínicos de interacciones.^{12,29;30.}

14.11. REACCIONES ADVERSAS

La incidencia es mayor en presencia de alteración renal y/o hepática.

- ✓ Reacciones cutáneas: son las más comunes y pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento. Estas reacciones pueden ser prurito, maculopápulas, a veces aparece descamación, otras veces aparición de lesiones purpúricas y raramente, exfoliación. El tratamiento con alopurinol deberá interrumpirse inmediatamente si se producen tales reacciones. Después de la recuperación de las reacciones leves, se puede reiniciar el tratamiento a una dosis menor (como 50 mg/día), incrementándola de forma gradual. Si se produce rash, se deberá retirar permanentemente.

- ✓ Hipersensibilidad generalizada: raramente se han producido reacciones cutáneas asociadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía, artralgia y/o eosinofilia que se asemejan al síndrome de Stevens-Johnson y/o al de Lyell. La vasculitis asociada a alopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, nefritis intersticial y más raramente, epilepsia. Si se producen esas reacciones, el alopurinol se deberá interrumpir de forma inmediata y permanente. Los corticosteroides pueden ser beneficiosos en esas situaciones. Cuando se presentaron reacciones de hipersensibilidad generalizadas, por lo general se produjo también una alteración renal o hepática particularmente cuando estas reacciones tuvieron una consecuencia fatal.

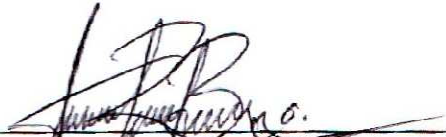
- ✓ Linfadenopatía angioinmunoblástica: raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible tras la interrupción del tratamiento con alopurinol.

- ✓ Hepatitis granulomatosa: muy raramente se ha descrito la presencia de hepatitis granulomatosa, sin evidencia obvia de una hipersensibilidad más generalizada. Parece ser reversible tras la interrupción del alopurinol.


- ✓ Alteraciones gastrointestinales: se han registrado náuseas y vómitos. Se pueden evitar tomando el alopurinol tras las comidas. Tanto la hematemesis recurrente como la ateorrea han sido consideradas como efectos adversos muy raros.


- ✓ Sangre y sistema linfático: existen informes ocasionales de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, particularmente en individuos con la función renal alterada remarcando la necesidad de precaución especial en este grupo de pacientes.

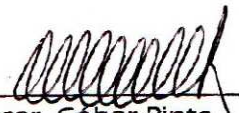
- ✓ Varias: Se ha registrado las siguientes reacciones ocasionalmente: fiebre, malestar general, astenia, cefalea, vértigo, ataxia, somnolencia, coma, depresión, parálisis, parestesia, neuropatía, alteraciones visuales, cataratas, cambios maculares, cambio de gusto, estomatitis, cambios en los hábitos intestinales, infertilidad, impotencia, emisión nocturna, diabetes mellitus, hiperlipemia, forunculosis, alopecia, decoloración del cabello, angina, hipertensión, bradicardia, edema, uremia, hematuria y ginecomastia^{12.30}


Br. Evelyn Ana Lucia Rustrían Borrayo
Autora de la Investigación


Licda. Lucrecia Martínez Haase
Asesora


Lic. Estuardo Serrano Vives
Revisor


Lic. Estuardo Serrano Vives
Director de Escuela


Dr. Oscar Cobar Pinto
Decano