



24
2 GJ.

Universidad Nacional Autónoma de México

**Escuela Nacional de Estudios Profesionales
ZARAGOZA**

**Validación del método analítico empleado en la cuantificación
de la 5, 7, diyodo-8-hidroxiquinoleína en la forma farmacéutica
Suspensión como método de control de calidad.**

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A:
Esperanza Jiménez Castañada

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	página
1. INTRODUCCION.....	1
2. ANTECEDENTES TEORICOS.....	3
2.1 Validación.....	3
2.1.1 Linealidad del sistema.....	3
2.1.2 Precisión del sistema.....	3
2.1.3 Especificidad del método.....	3
2.1.4 Precisión y Exactitud del método.....	4
2.1.5 Linealidad del método.....	4
2.1.6 Reproducibilidad del método.....	5
2.2 Espectroscopía de Absorción.....	6
2.2.1 Instrumental.....	6
2.3 5,7-diyodo-8-hidroxiquinoleína.....	8
2.3.1 Características Físico-químicas.....	9
2.3.2 Farmacología.....	9
2.4 Suspensión.....	9
2.4.1 Factores críticos en una suspensión.....	10
2.4.2 Características ideales en una suspensión.....	11
2.4.3 Problemas y soluciones en la forma farmacéutica suspensión.....	11
3. FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	13
4. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
5. OBJETIVOS.....	15
6. HIPOTESIS.....	16

7. MATERIAL.....	17
7.1 Equipo.....	17
7.2 Reactivos.....	17
8. METODO.....	18
8.1 Formulación de la forma farmacéutica suspensión.....	18
8.2 Preparación del placebo cargado.....	18
8.3 Preparación del estándar.....	19
8.4 Experimentación.....	19
8.4.1 Linealidad del sistema.....	20
8.4.2 Precisión del sistema.....	20
8.4.3 Especificidad del método.....	20
8.4.4 Precisión y Exactitud del método.....	20
8.4.5 Linealidad del método.....	20
8.4.6 Reproducibilidad.....	20
8.4.7 Estabilidad de la muestra.....	20
9. RESULTADOS.....	22
10. ANALISIS DE RESULTADOS.....	31
11. CONCLUSIONES.....	34
12. BIBLIOGRAFIA.....	35
APENDICE GENERAL	

I. INTRODUCCION

1

En farmacopea (a) no existe un método analítico para cuantificar la 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefina en la forma farmacéutica suspensión, sin embargo existe un método espectrofotométrico desarrollado en los laboratorios GASTROENTEROLOGICOS el cual se emplea para cuantificar a dicho principio activo. El presente trabajo tiene como finalidad determinar si dicho método analítico cumple con la función para la cual fue diseñado.

Por lo anteriormente expuesto se determinó la especificidad del método espectrofotométrico, analizándose un placebo^(b) un placebo cargado^(c) y un estándar de 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefina, encontrándose que el método es específico. De igual manera se determinó que el método puede llevarse a cabo por cualquier analista en cualquier día sin que esto interfiera los resultados. Posteriormente se verificó que el método es capaz de detectar cambios de concentración siguiendo un comportamiento lineal. Por último, se determinó la estabilidad de la muestra a diferentes tiempos, encontrándose que la muestra es estable.

(a) The United States Pharmacopeia, 1980, 20 th Ed., National Formulary 15th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, páginas 550-551.

(b) Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 4^{ta}. Edición 1988., Editorial S.S.A.

(b) Constituido por los excipientes de la formulación.

(c) Constituido por excipientes y principio activo.

2.1 Validación

Al validar un método analítico, queremos asegurar que dicho método analítico cumple con la función para la cual fue diseñado (1, 2,3,4).

2.1.1 Linealidad del sistema. Es la relación que se establece mediante una línea recta, entre una propiedad física, química o biológica y la cantidad de fármaco, el criterio que se establece para la linealidad del sistema es el siguiente:

- | | |
|---------------------------------------|-----|
| a. Regresión lineal aproximadamente | 1.0 |
| b. Pendiente aproximadamente | 1.0 |
| c. Ordenada al origen aproximadamente | 0.0 |

El método se considerará lineal si cumple satisfactoriamente lo anteriormente expuesto o cuando la desviación de la linealidad no afecte los resultados en la región de análisis usual por más del 1% (1, 2 , 3 , 4).

2.1.2 Precisión del sistema. El criterio que se establece para considerar a un sistema preciso es que la desviación estándar sea igual o menor al 2 % (1, 2 , 3 , 4).

2.1.3 Especificidad del método. Para considerar a un método analítico específico se debe confirmar que dicho método es capaz de se

narar la substancia de interés de cualquier interferencia presente (1,2,3,4).

2.1.4 Precisión y Exactitud del método. La precisión se define como la dispersión de los datos con respecto a un valor central, que no es el valor real. La exactitud es la dispersión de los datos con respecto a un valor central, que es el valor real. Tanto en la precisión como en la exactitud se trabaja con porcentos de recuperación. Los porcentos de recuperación están en función de la forma farmacéutica, como puede observarse en la tabla No.1 (1,2,3,4).

<u>forma farmacéutica</u>	<u>% de recobro</u>
suspensiones	97-103%
tabletas	98-102%
soluciones	98-102%
semisólidos	97-103%

tabla No.1 Porcientos de recobro en diferentes formas farmacéuticas.

2.1.5 Linealidad del método. Es la relación que se establece mediante una línea recta, entre una propiedad medible (cantidad de fármaco recuperado) y el valor real de la propiedad (cantidad de fármaco adicionado) (1,3).

2.1.6 Reproducibilidad del método. Cuando un método analítico es desarrollado por cualquier analista en cualquier día teniendo una desviación mínima, sin que tenga efecto significativo sobre los resultados, se dice que el método es reproducible. A continuación se mencionan las diferentes maneras con las cuales se pueden determinar la reproducibilidad del método:

- a. Diferentes analistas en dos días distintos.
- b. Un analista en dos días y un segundo analista en sólo uno de los dos días.
- c. Dos analistas ambos en los dos días.
- d. Tres analistas todos en los tres días.

El criterio que se establece en cuanto a la desviación estándar depende del método empleado, en métodos CLAP^(a) la desviación estándar es igual ó menor al 2%, y en otros métodos la desviación estándar es igual ó menor al 3% (1,2,3,4).

(a) Cromatografía de líquidos de alta presión.

2.2 Espectroscopia de Absorción

Todos los átomos y moléculas son capaces de absorber energía, de acuerdo con ciertas limitaciones, las cuales dependen de la estructura de la molécula. Las moléculas poseen energía debida al movimiento, vibración y a la rotación. Además posee una configuración electrónica que se manifiesta en forma de energía electrónica. Por lo anteriormente expuesto cada molécula tiene cuantizada su energía, si la molécula pasa desde uno de sus niveles de energía permitido hasta otro más bajo, se libera cierta energía, esta energía se puede perder como radiación y entonces se dice que se ha producido emisión de radiación. Si se permite que una molécula encuentre una radiación electromagnética apropiada de manera que la energía de la molécula se eleve desde un nivel a otro superior, se dice que ha ocurrido una absorción de radiación.

La región del espectro ultravioleta se encuentra localizado entre la región de rayos "X" y la región visible, en un intervalo de 100-360 nm, siendo el intervalo de 100-200nm para el ultravioleta al vacío y de 200-360 nm la del ultravioleta normal, en la primera región se localizan las transiciones de $\sigma \rightarrow \sigma^*$ y en la segunda región las transiciones de $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. La región visible se localiza entre la región ultravioleta e infrarroja, en un intervalo de 350 - 750 nm. (7, 8).

2.2.1 Instrumental. Todo espectrofotómetro se compone de los elementos representados en la figura No.1.

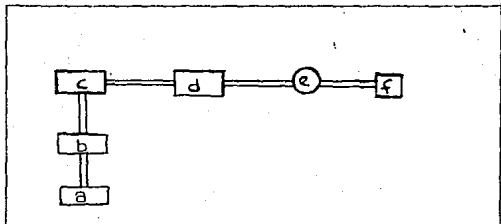


Figura No. 1. Disposición esquemática de un espectrofotómetro.

- a. Fuente de radiación. La fuente de radiación para la región visible es la lámpara de tungsteno, en la región ultravioleta, la fuente de energía es la lámpara de descarga de hidrógeno, que emite radiación de intensidad casi constante en todo el intervalo de la región.
- b. Selector de longitud de onda. La determinación de un espectro de absorción requiere la medida de la absorbancia o transmitancia como función de la longitud de onda. Es necesario contar con la opción de escoger a voluntad la longitud de onda de la radiación. Por lo general el elemento dispersante en un espectrofotómetro es una rejilla de difracción.
- c. Área de muestra. En esta se encuentra localizado los portamuestra los cuales deben de ser transparentes a la radiación ultravioleta y visible.

- d. Detector. Son dispositivos que transforman la radiación en señal eléctrica, siendo los mas comunes los fototubos multiplicadores.
- e. Pre-amplificadores y Amplificadores. Aumentan y regulan la señal saliente del detector.
- f. Medidor o Registrador. Registran el espectro de absorción sobre papel (7, 8).

2.3 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna

La estructura de la 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna se muestra en la figura No. 2. Asi mismo, se presenta un bosquejo de los pasos involucrados para su obtención (11, 12).

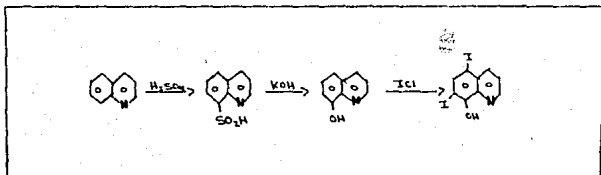


figura No. 2. Se ilustran los pasos involucrados para obtener la 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna.

2.3.1 Características físico-químicas. Polvo pardo amarillento,⁹ inodoro, prácticamente insoluble en agua, poco soluble en alcohol, soluble en piridina. Punto de fusión de 200-215⁰C, con descomposición. Calentando en ácido sulfúrico desprende yodo (11,12).

2.3.2 Farmacología. La 5,7-diiodo-8-hidroxiquinoleína se emplea en el tratamiento de amibiasis intestinal principalmente en infecciones causadas por Trichomonas hominis. Dentro de sus efectos adversos se mencionan: Toxicoderma,^(a) escalofríos, fiebre, dermatitis^(b) y acné. La dosis usual en adultos es de 630 a 650 miligramos por vía oral, durante 20 días, en niños la dosis es de 13.3 mg/kg de peso, no debe exceder de 195 mg/día, durante 20 días. (9, 10).

2.4 Suspensión.

Una suspensión farmacéutica puede definirse como una dispersión de material insoluble finamente dividido, suspendido en un medio líquido. La forma farmacéutica suspensión debe proveer una dosis uniforme, fluir fácilmente, el tamaño de partícula debe permanecer constante a lo largo del tiempo. Los constituyentes de la forma farmacéutica suspensión se mencionan en la tabla No.2 (13, 14).

(a) Causa toxicidad en la piel.

(b) Inflamación de la piel.

- . principio activo
- . Agente humectante
- . Modificador de viscosidad
- . Conservador
- . Regulador de p^H
- . Colorantes
- . Saborizantes.

tabla No.2. Constituyentes de la suspensión.

2.4.1 Factores críticos en una suspensión. La forma farmacéutica suspensión es afectada por varios factores, entre los cuales se mencionan los siguientes (14).

- a. Tamaño y forma de la partícula. Si la partícula es grande la viscosidad puede verse afectada y las partículas pequeñas tienen un efecto benéfico en la estabilidad física de la suspensión, generalmente en suspensiones se trabajan tamaños de partícula de 1 a 50 micras.
- b. Formación de cristales. Con la formación de cristales se pueden formar agregados (uniones fuertes) o aglomerados (uniones débiles).
- c. Viscosidad. La viscosidad es un factor muy importante en la forma farmacéutica suspensión y tiene como finalidad mante--

ner a el principio activo suspendido, evitando que se sedimente. Cuando la viscosidad disminuye la sedimentación del principio activo es favorecida.

- d. Colorantes y Saborizantes. Los colorantes tiene como finalidad conferir un color aceptable y los saborizantes enmascaran los sabores desagradables que confieren los constituyentes de la formulación.

2.4.2 Características ideales en una suspensión. Entre las características ideales que debe presentar una suspensión se mencionan: (13, 14).

- a. El fármaco suspendido no debe sedimentar rápido.
- b. Si se forma sedimento, debe ser fácilmente redispersable.
- c. La viscosidad debe ser adecuada, de tal manera que no exista sedimentación, ni la biodisponibilidad se vea afectada.

2.4.3 Problemas y soluciones en la forma farmacéutica suspensión. En la tabla No. 3, se citan algunos problemas que presenta la forma farmacéutica suspensión, así mismo se mencionan sus posibles soluciones (13, 14).

Problema	Solución
Sedimentación	Incrementar la <u>con</u> <u>centración</u> del <u>agen</u> <u>te</u> <u>suspensor</u> , <u>revi</u> <u>sar</u> las <u>cargas</u> <u>ióni</u> <u>cas</u> .
Cambio de p^H	Modificar el siste- ma <u>amortiguador</u> , <u>re</u> <u>visar</u> la <u>estabili</u> -- <u>dad</u> , el <u>sistema</u> <u>con</u> <u>servador</u> .
Flotación	Usar <u>agentes</u> <u>humec</u> - <u>tantes</u> <u>hidrófilicos</u> <u>para</u> <u>reducir</u> el <u>án</u> - <u>gulo</u> <u>de</u> <u>contacto</u> .

tabla No. 3. Problemas que presenta la forma far-
macéutica suspensión.

3. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Para tener la seguridad de que un método analítico es confiable, es importante validarlo, porque si el método analítico es específico para el principio activo, es preciso, es exacto, es lineal y es reproducible, se puede garantizar que el método cumplirá la función para la cual fue diseñado.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al no existir un método analítico reportado en farmacopea (11, 15) capaz de cuantificar a la 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna en la forma farmacéutica suspensión, se diseñó un método analítico, el cual se debe validar para confirmar si cumple con dicha función, de cuantificar a la 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna.

5. OBJETIVOS

Objetivo General:

Validar el método analítico empleado en la cuantificación de la 5,7-diiodo-8-hidroxiquinoleína en la forma farmacéutica suspensión.

Objetivos específicos:

1. Determinar la linealidad del sistema.
2. Determinar si el sistema es preciso.
3. Determinar si el método es específico.
4. Determinar si el método es exacto.
5. Determinar si el método es preciso.
6. Determinar si el método es lineal.
7. Determinar la estabilidad de la muestra.

6. HIPOTESIS

Si el método empleado para la cuantificación de la 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefina en la forma farmacéutica suspensión, es preciso, es específico, es exacto y lineal, se puede decir que se tiene un método analítico altamente confiable.

7. MATERIAL

- * Pipetas volumétricas de 3 y 4 ml.
- * Matraces volumétricos de 50 y 100 ml.
- * Barras magnéticas de 1 pulgada.
- * Placa de agitación CORNING PC-353.
- * Vasos de precipitados de varios volúmenes.
- * Pipetas Pasteur.
- * papel filtro WHATMAN, # 41.
- * Embudos de vidrio tallo corto.
- * Bulbos de succión.
- * Tubos de ensaye.
- * Gradilla.

7.1 Equipo

- * Balanza analítica SARTORIUS.
- * Espectrofotómetro PYE UNICAM, con graficador integrado.

7.2 Reactivos

- * Metanol J.T Baker, grado analítico.
- * Acido clorhídrico J.T Baker, grado analítico.

8.1 Formulación de la suspensión de 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna.

Cada 5 mililitros contienen:

- a. 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna.....210 mg.
- b. Sorbitol .
- c. Carboxi Metil Celulosa
- d. Veegum
- e. Nipagin
- f. Nipazol
- g. Chocolate
- h. Acido cítrico
- i. Agua c.b.p.....5 ml.

8.2 Preparación del placebo cargado

Pesar exactamente 126 miligramos del estándar de 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna y colocarlo en un matraz aforado de 100 mililitros. Tomar una parte alcuota de 3 mililitros de placebo (constituido por los excipientes de la formulación), y colocar en el matraz aforado de 100 mililitros. Adicionar al matraz aforado aproximadamente 40 mililitros de solución de HCl en metanol al 1%, e introducir una barra magnética al matraz; agitar por 30 minutos sobre una placa de agitación. Pasado el tiempo establecido sacar el agitador y enjuagarlo con solución de HCl en metanol al 1%, llevar al aforo con la misma solución y mezclar. Filtrar con papel WHAT---

NAN número 41, desechando los primeros mililitros, tomar una parte alcuota de 4 mililitros del filtrado y colocarlos en un matraz de 50 mililitros de capacidad y aforar con la solución de HCl en metanol al 1%, mezclar perfectamente y leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 390 nm. Usar como blanco la solución de HCl en metanol al 1%.

8.3 Preparación del estándar.

Pesar con exactitud 100 mg. de estándar de 5,7-diyodo-8-hidroxi-quinoleína y colocar en un matraz aforado de 100 mililitros, adicionar aproximadamente 40 mililitros de solución de HCl en metanol al 1%, posteriormente introducir una barra magnética y agitar por 15 minutos, pasado el tiempo establecido, sacar el agitador y enjuagar con la solución de HCl en metanol al 1%, aforar al volumen y mezclar perfectamente. Tomar una parte alcuota de 5 mililitros y depositar en un matraz aforado de 50 mililitros y aforar al volumen, mezclar perfectamente y leer al espectrofotómetro a una longitud de onda de 390 nm.

8.4 Experimentación

Es importante establecer el procedimiento empleado para evaluar el sistema y el problema. Para evaluar el sistema se procede como se indica en el punto 8.3, empleando estándar de 5,7-diyodo-8-hidroxi-quinoleína. Para evaluar el problema se procede como se indica en el punto 8.2, empleando placebo cargado (constituido por una cantidad conocida de estándar de 5,7-diyodo-8-hidroxi-quinoleína y por los

excipientes de la formulación).

8.4.1 Linealidad del sistema. Se realizó el procedimiento descrito en el punto 8.3, variando la concentración del estándar de 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna, al 60,80, 100, 120 y 140%.

8.4.2 Precisión del sistema. Se prepararon 6 soluciones al 100%, de acuerdo al procedimiento descrito en el punto 8.3.

8.4.3 Especificidad del método. Se preparó un estándar de 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna (de acuerdo al procedimiento descrito en el punto 8.3), un placebo (son todos los excipientes de la formulación) y un placebo cargado (de acuerdo al procedimiento descrito en el punto 8.2). Posteriormente se determinó si el método es específico para el principio activo, sin que exista interferencia significativa por parte de los excipientes.

8.4.4 Precisión y Exactitud del método. Se prepararon 6 soluciones, al 100% de 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna, de acuerdo al procedimiento descrito en el punto 8.2.

8.4.5 Linealidad del método. Se realizó el método analítico previamente descrito en el punto 8.2, variando la concentración del estándar de la 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefna al 60, 80, 100, 120 y 140%.

8.4.6* Reproducibilidad. Se realizó el método analítico descrito en el punto 8.2, por dos analistas ambos en diferentes días.

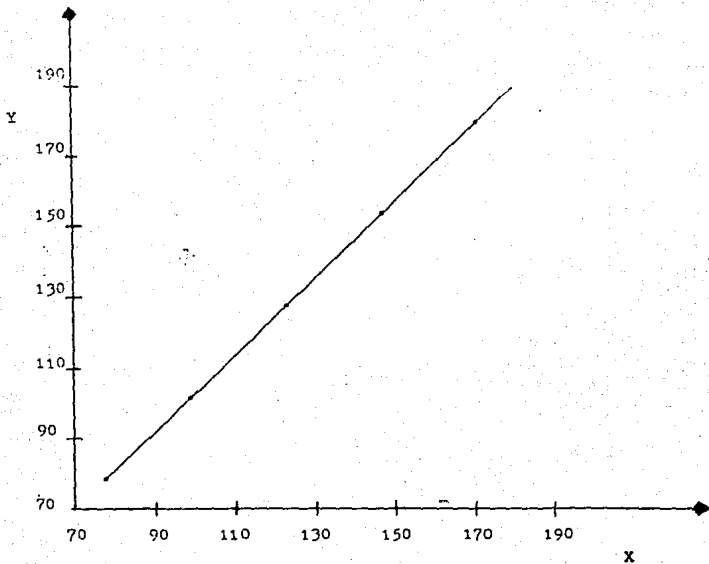
8.4.7 Estabilidad de la muestra. Se prepararon 6 soluciones de acuerdo al procedimiento descrito en el punto 8.3, se determinó la lectura inicial. Posteriormente se realizaron lecturas de las mismas soluciones a diferentes tiempos, las muestras se almacenaron en condiciones normales.

9. RESULTADOS

Tabla No. 1: Evaluación estadística de la linealidad del sistema
(apéndice a-3 y a-4).

mg. adicionados	mg. recuperados
75.6	75.7
75.6	75.7
75.6	75.5
100.8	100.76
100.8	100.76
100.8	100.76
126.0	125.81
126.0	126.17
126.0	126.17
151.2	151.04
151.2	151.22
151.2	151.22
176.4	176.28
176.4	176.28
176.4	176.28

* $r = 0.9999$
 * pendiente = 0.9987
 área de aceptación: $- 2.16 < - 0.00090 < 2.16$
 ordenada al origen = 0.1301
 área de aceptación: $- 2.16 < 0.00800 < 2.16$



Gráfica No. 1. Linealidad del sistema, en donde X= cantidad adicionada, Y= cantidad recuperada.

Tabla No.2: Evaluación estadística de la precisión del sistema
(apéndice a-1).

mg. adicionados	mg. recuperados	% de recuperación
126	125.25	99.41
126	125.62	99.70
126	125.25	99.41
126	126.36	100.29
126	126.36	100.29
126	126.17	100.14

$\bar{x} = 99.87$
 $s = 0.4189$
área de aceptación: $0.831 < 3.5 < 12.832$

Tabla No. 3: Evaluación estadística de la precisión y exactitud del método (apéndice a-1 y a-2).

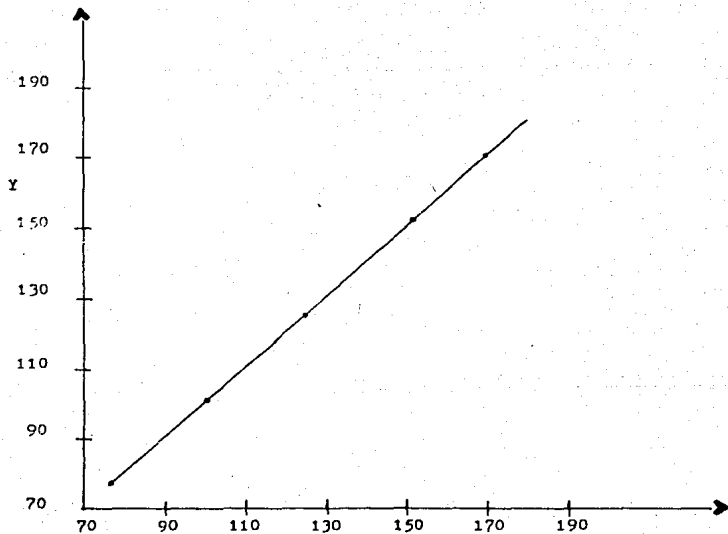
mg. adicionados	mg. recuperados	% de recuperación
126	126.18	100.14
126	125.25	99.41
126	125.81	99.85
126	124.88	99.11
126	124.32	98.67
126	125.07	99.26
126	127.85	101.47
126	125.44	99.55
126	124.32	98.67
126	126.18	100.14

- * $\bar{X} = 99.67$
- * $s = 0.833$
- * área de aceptación para la precisión del método
 $2.7 \leq 6.258 \leq 19.023$
- * área de aceptación para la exactitud del método
 $- 2.2622 \leq - 1.41 \leq 2.2622$

Tabla No. 4: Evaluación estadística de la linealidad del método
(apéndice a-3 y a-4).

mg. adicionados	mg. recuperados
75.6	75.70
75.6	76.44
75.6	75.88
100.8	100.57
100.8	101.12
100.8	100.19
126.0	130.25
126.0	129.89
126.0	123.94
151.2	150.67
151.2	150.30
151.2	150.46
176.4	176.09
176.4	176.46
176.4	176.84

* $r = 0.998$
 * pendiente = 0.9951
 área de aceptación: $- 2.1604 \leq - 0.3596 \leq 2.1604$
 ordenada al origen = 0.9356
 área de aceptación: $- 2.1604 \leq 0.5246 \leq 2.1604$



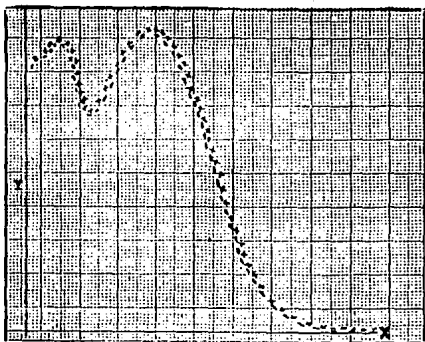
Gráfica No. 2. Linealidad del método analítico en donde X= cantidad adicionada, Y= cantidad recuperada.

Tabla No. 5: Evaluación estadística de la reproducibilidad del método analítico (apéndice a-5, a-6 y a-7).

	Analista 1	Analista 2
Dfa 1	99.70	99.70
	99.11	99.85
	99.11	99.70
Dfa 2	99.11	98.96
	99.26	99.11
	98.81	97.48
* Analista F de cálculo = 6.8×10^{-6}		
F de tablas = 161.4		Fcal. < Ftab.
* Dfa F de cálculo = 4.2376×10^{-8}		
F de tablas = 161.4		Fcal. < Ftab.
* Interacción Analista-Dfa F de cálculo = -8.0		
F de tablas = 5.32		Fcal. < Ftab.

Tabla No. 6: Resultados de la estabilidad de la muestra a diferen_29
tos tiempos.

tiempo	% de recobro						
	1	2	3	4	5	6	x
0	100	100	100	100	100	100	100
1	99.4	99.7	99.4	100	100	100	99.75
2	99.7	99.9	99.4	99.9	100	100	99.81
3	99.7	99.9	99.7	99.7	100	100	99.86
4	99.4	100	100	99.9	100	100	99.85
5	99.8	98.5	99.3	99.3	99.1	98.6	98.91
6	99.4	99.7	99.4	100	100	100	99.75
7	99.7	99.9	99.7	100	100	100	99.86
8	98.8	98.5	99.3	99.1	99.1	98.6	98.91



Gráfica No. 3: Especificidad del método analítico, $X = \text{std}$ $Y = \text{muestra}$, y la raya continua — es el placebo.

10. ANALISIS DE RESULTADOS

Como se mencionó anteriormente los parámetros mínimos para validar un método analítico como control de calidad son los siguientes:

1. Linealidad del sistema. Se establece que un sistema será lineal si cumple con las siguientes condiciones, la regresión lineal mayor o igual a 0.999, la pendiente cercana a 1 y la ordenada al origen cercana a cero. Analizando los resultados obtenidos tenemos que el sistema bajo estudio presenta los siguientes resultados, regresión lineal 0.9999, pendiente 0.998 y la ordenada al origen 0.1301. Por lo anteriormente expuesto podemos decir que el sistema es lineal.
2. Precisión del sistema. Para que un sistema pueda considerarse preciso debe cumplir con una determinada desviación estándar, que estará en función del método empleado. Analizando los resultados obtenidos la desviación estándar es de 0.4189, por lo anteriormente expuesto podemos decir que el sistema es preciso.
3. Especificidad del método analítico bajo estudio. Si el método analítico es capaz de separar la sustancia de interés de cualquier interferencia presente, se dice que el método es específico. Además, en la forma farmacéutica suspensión se permite una interferencia por parte de los excipientes, la cual no debe ser mayor al 2%. El presente método analítico es específico para la 5,7-diyodo-8-hidroxiquinolefina, ya que no existe

4. Precisión y Exactitud del método. Se establece que el promedio de recobro en la forma farmacéutica suspensión es de 97-103%, con una desviación estándar menor ó igual al 3%. Analizando los resultados obtenidos en el presente método analítico, la desviación estándar es de 0.833 y un intervalo de recobro de 98.67 a 101.47% por lo anteriormente expues to el método analítico bajo estudio es preciso y exacto.
5. Linealidad del método. Se puede considerar que un método es lineal si cumple las siguientes condiciones, una regresión lineal de aproximadamente uno, una pendiente cercana a uno y una ordenada al origen cercana a cero. Analizando los resultados obtenidos podemos considerar que el método analítico es lineal, ya que presenta una regresión lineal de 0.998 y una pendiente de 0.995 con una ordenada al origen de 0.935.
6. Reproducibilidad del método. El criterio que generalmente se establece para que un método pueda considerarse reproducible es que no exista efecto del analista, el día ni de la interacción analista-día. A continuación se presentan los resultados obtenidos en el presente método analítico:

- a. Analista Fcálculo 6.8×10^{-6} Ftablas 161.4
- b. Día Fcálculo 4.2376×10^{-8} Ftablas 161.4
- c. Interacción analista-día
 Fcálculo -8.0 Ftablas 5.32

Analizando los resultados obtenidos, podemos decir que el método analítico bajo estudio es reproducible, ya que no existe efecto del analista, día e interacción analista-día.

7. Estabilidad de la muestra. La condición establecida es que si las muestras presentan algún cambio químico ó físico se deben establecer las condiciones de almacenamiento. Como puede observarse en los resultados obtenidos durante 48h. la muestra no presentó ningún cambio físico ó químico.

11. CONCLUSIONES

El método analítico empleado para la cuantificación de la 5,7-diyodo-8-hiroxiquinoleína en la forma farmacéutica suspensión cumple satisfactoriamente con todos los parámetros necesarios para considerar a dicho método analítico específico, preciso, exacto y fiable. Por lo anteriormente expuesto el método analítico va a cumplir la función para la cual fué diseñado.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Taylor K. John. Validation of Analytical Methods. Analytical Chemistry, 55 (6) 600A-608A (1983).
2. Taylor K. John. Quality Assurance of: Analytical Chemistry 53 (14), 1588A (1981).
3. Guerra Johnny. Validation of by FDA. Pharmaceutical Technology, 3 (105), 74-80 (1986).
4. Nash E.A Process Validation for solid dosage form. Pharm Technology, 8 (100), 1234-1241 (1979).
5. Dick, J.G; Química Analítica. Editorial el Manual Moderno S.A. 1^{er} edición, México D.F (1981), pp. 611-659.
6. Sonnesa Anthony; Principios de Química. Editorial Limusa. 1^{er} edición. México (1982); pp. 539-546.
7. Higuchi T; Brochman Hansen. Pharmaceutical Analysis. Inter--science Publishers. New York. (1961), pp. 321-329.
8. Volthoff Elving. Treatise on Analytical Chemistry, 2a edición, volumen 1, pp. 118-123.
9. Drill; Farmacología Médica. Editorial Prencsa Médica Mexicana. 2a edición, México (1978), pp. 325-328.
10. Martindalle the Extra Pharmapes, Editorial The Pharmaceutical Press. Twenty eighth Edition, London (1982), pp. 977-979.
11. The United States Pharmacopeia, 1980, 20 th ed., National Formulary 15 th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, pp. 550-551.

12. Clarke E.G.C. Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press. 1^{er} edition, London (1969), pp. 1231-1235.
13. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 16th Ed., Pennsylvania, USA (1980), pp. 521-522.
14. Lachman L., Lieberman H., Kanr., The theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3^{er} Ed., Philadelphia, USA (1976), pp. 479-501.
15. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 4^{ta}. edición 1988., Editorial S.S.A.

A P E N D I C E G E N E R A L

a-1 Precisión

- Se propone la siguiente hipótesis

$$H: \mu \leq 2\%$$

$$H_1: \mu > 2\%$$

- El estadígrafo de contraste es la X_1^2 .

$$X_1^2 = \frac{(n-1) S^2}{\mu^2}$$

- Area de aceptación

$$X_1^2 \leq \frac{\alpha}{2} \quad X_1^2 \leq 1 - \frac{\alpha}{2}$$

- Criterio de Aceptación

Si X_1^2 de cálculo es X_1^2 de tablas se dice que el método es preciso.

a-2 Exactitud

- Se propone la siguiente hipótesis

$$H: X = 100\%$$

$$H_1: X \neq 100\%$$

- El estadígrafo de contraste es la "t" de student.

$$t \text{ de cálculo} = \frac{\bar{X} - 100}{s/\sqrt{n}}$$

- Area de aceptación

$$t_{\frac{\alpha}{2}} \quad t \text{ cálculo} \quad t_{1 - \frac{\alpha}{2}}$$

- Criterio de aceptación

Si "t" de cálculo entra en el área de aceptación se acepta H.

a-3 Linealidad (para la ordenada al origen)

• Se propone la siguiente hipótesis

$$H_0: A=0$$

$$H_1: A \neq 0$$

• El estadígrafo de contraste es la "t" de student.

$$t \text{ de cálculo} = \frac{A - A_0}{s_{y/x} \frac{\sum x_i^2}{n \sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

$$\text{cálculo de } A = \frac{(\sum y)(\sum x^2) - (\sum x)(\sum xy)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

cálculo del error típico $\hat{s}_{y/x}$:

$$\hat{s}_{y/x} = s_{y/x} \cdot \sqrt{\frac{n}{n-2}}$$

$$s_{y/x} = \sqrt{\frac{(\sum y^2) - A(\sum y) - B(\sum xy)}{n}}$$

La "t" de student de tablas es con un nivel de significancia de 0.05 y grados de libertad n-2.

• Area de aceptación

$$t_{\frac{\alpha}{2}} \leq t \text{ cálculo} \leq t_{1-\frac{\alpha}{2}}$$

• Criterio de Aceptación

Si "t" de cálculo cae dentro del área de aceptación, se considera que el método tiene una ordenada cercana a cero.

• Intervalo de confianza

$$\Delta \pm t_{1-\frac{\alpha}{2}} \cdot \hat{S}_{y/x} \sqrt{\frac{x^2}{n \sum (x_i - \bar{x})^2}}$$

a-4 Linealidad (para la pendiente)

- * Se propone la siguiente hipótesis

$$H: B_0 = 1$$

$$H1: B_0 \neq 1$$

- * El estadígrafo de contraste es la "t" de student.

$$t \text{ de cálculo} = \frac{(B - B_0) S_x \sqrt{n-1}}{\hat{S}_{y/x}}$$

t de tablas $t = 0.975$, con un nivel de significancia de 0.05 y con $g.l = n-2$.

- * Cálculo de $B = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$

- * Cálculo del error típico $\hat{S}_{y/x}$

$$\hat{S}_{y/x} = S_{y/x} \sqrt{\frac{n}{n-2}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{(\sum y^2) - A(\sum y) - B(\sum xy)}{n}}$$

- Area de aceptación

$$t_{\frac{\alpha}{2}} \leq t \text{ cálculo} \leq t_{1-\frac{\alpha}{2}}$$

- Criterio de aceptación

Si "t" de cálculo cae dentro del área de aceptación, se considera que el método tiene una pendiente cercana a uno.

- Intervalo de Confianza

$$B \pm t_{1-\frac{\alpha}{2}} \frac{S_{y/x}}{S_x \sqrt{n-1}}$$

a-5 Reproducibilidad (para el factor analista)

- * Grados de libertad (g.l)

$$g.l = i-1$$

- * Suma de cuadrados (S.C)

$$\frac{\sum y_j^2}{bc} - \frac{\sum y^2}{abc}$$

- * Media Cuadratica (M.C)

$$SCA/(i-1)$$

- * Significado de la simbología

a= analista

b=j= dfa

c=k= repeticiones

A-6 Reproducibilidad (para el factor dfa)

* Grados de libertad (g.l)

$$g.l = j-1$$

* Suma de cuadrados (S.C)

$$\frac{\sum y_j^2}{ac} - \frac{y^2}{abc}$$

* Media Cuadratica (M.C)

$$SCD / (j-1)$$