

75
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"



VALIDACION DEL METODO COMPLEJOMETRICO, UTILIZADO PARA LA DETERMINACION DE: HIDROXIDO DE ALUMINIO E HIDROXIDO DE MAGNESIO EN SUSPENSION

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
ARMANDO TABA LOPEZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1990



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.

INDICE

1. INTRODUCCION.....	1
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	4
2.1. Validación de Métodos Analíticos.....	4
2.2. Formación de Complejos.....	9
2.2.1. Ensayo para Hidróxido de Aluminio.....	11
2.2.1.1. Especificación del Rendimiento según Farmacopea.....	12
2.2.1.2. Características de la Titulación de Hidróxido de Aluminio.....	12
2.2.2. Ensayo para Hidróxido de Magnesio.....	13
2.2.2.1. Especificación del Rendimiento según Farmacopea.....	14
2.2.2.2. Características de la Titulación de Hidróxido de Magnesio.....	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
4. OBJETIVOS.....	16
5. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	17
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	18
6.1. Material y Equipo para el Método de Hidróxido de Aluminio.....	18
6.1.1. Material.....	18

6.1.2. Reactivos.....	18
6.1.3. Equipo.....	18
6.2. Procedimiento para el Método de Hidróxido de Aluminio.....	18
6.2.1. Especificidad.....	18
6.2.2. Evaluación del Sistema.....	19
6.2.2.1. Repetibilidad.....	19
6.2.2.2. Linealidad.....	19
6.2.3. Linealidad del Método.....	19
6.2.4. Exactitud del Método.....	20
6.2.5. Repetibilidad del Método.....	21
6.2.6. Reproducibilidad del Método.....	21
6.3. Material y Equipo para el Método de Hidróxido de Magnesio.....	21
6.3.1. Material.....	21
6.3.2. Reactivos.....	21
6.3.3. Equipo.....	22
6.4. Procedimiento para el Método de Hidróxido de Magnesio.....	22
6.4.1. Especificidad.....	22
6.4.2. Evaluación del Sistema.....	22
6.4.2.1. Repetibilidad.....	22
6.4.2.2. Linealidad.....	22
6.4.3. Linealidad del Método.....	23
6.4.4. Exactitud del Método.....	24
6.4.5. Repetibilidad del Método.....	24
6.4.6. Reproducibilidad del Método.....	25

7. RESULTADOS.....	26
7.1. Resultados del Método de Hidróxido de Aluminio...	26
7.1.1. Especificidad.....	26
7.1.2. Repetibilidad del Sistema.....	27
7.1.3. Linealidad del Sistema.....	28
7.1.4. Linealidad del Método.....	29
7.1.4.1. Inferencia para la Pendiente "m".....	31
7.1.4.2. Inferencia para la Ordenada al Origen "b".....	31
7.1.4.3. Análisis de Varianza.....	32
7.1.5. Exactitud del Método.....	33
7.1.6. Repetibilidad del Método.....	34
7.1.7. Reproducibilidad del Método.....	35
7.1.7.1. Análisis de Varianza.....	35
7.2. Resultados del Método de Hidróxido de Magnesio...	37
7.2.1. Especificidad.....	37
7.2.2. Repetibilidad del Sistema.....	38
7.2.3. Linealidad del Sistema.....	39
7.2.4. Linealidad del Método.....	40
7.2.4.1. Inferencia para la Pendiente "m".....	42
7.2.4.2. Inferencia para la Ordenada al Origen "b".....	42
7.2.4.3. Análisis de Varianza.....	43
7.2.5. Exactitud del Método.....	44
7.2.6. Repetibilidad del Método.....	45
7.2.7. Reproducibilidad del Método.....	46
7.2.7.1. Análisis de Varianza.....	46

8. ANALISIS DE RESULTADOS.....	48
9. CONCLUSIONES.....	51
10. PROPUESTAS.....	52
APENDICE 1.....	53
APENDICE 2.....	54
BIBLIOGRAFIA.....	57

1. INTRODUCCION.

Cuando el hombre empezó su andar sobre el planeta, nunca se imaginó el número de cosas que realizaría para sobrevivir y desarrollarse.

Dentro de las actividades que tuvieron origen, al existir el hombre sobre la tierra, se encuentran los medicamentos, los cuales tienen su causa en el momento que se comprende que la ingestión o aplicación de una sustancia puede traer alivio a su malestar. Con el correr de los siglos, la humanidad a descubierto una infinidad de medicamentos, unos buenos otros no tanto.

La industria farmacéutica, responsable de crear y producir los medicamentos ha desarrollado sustancias más complejas y procesos más complicados, que requieren de un mayor control cada día. Debido a esto los laboratorios farmacéuticos, por el papel que desempeñan dentro de la comunidad, es una de las más legaladas, por la obligación que tienen de producir medicamentos que cumplan con los requisitos de identidad, pureza, potencia, calidad y efectividad. Los primeros esfuerzos de control fueron los catalogos de medicamentos o hierbas, aunque las consecuencias de dichas aplicaciones no estaban sancionadas por ningun acta o ley. Más tarde aparecieron las farmacopeas nacionales, primeros órganos en el control de los medicamentos con fuerza de ley, siendo una de las primeras, la farmacopea Británica editada en 1864 (7) .

En la década de los 40s, estudios minuciosos realizados sobre las técnicas de manufactura por la Food and

Drug Administration (FDA) y la industria farmacéutica, prepararon las bases para formular las normas y reglamentos que hoy se conocen como " Las Buenas Prácticas de Manufactura ". Posteriormente en 1962 el gobierno norteamericano aprobó la legislación adicional, exigiendo la demostración de la eficacia de los medicamentos y la validación de los métodos analíticos, estableciendo que: un medicamento estaba adulterado, si no se manufacturaba en conformidad con las Buenas Prácticas de Manufactura (7) .

El concepto de validación de métodos analíticos, tiene como fin garantizar la idoneidad del producto, demostrando experimentalmente que el método analítico, puede aplicarse bajo las condiciones del laboratorio, y los resultados obtenidos, son de total confianza, para aprobar o rechazar un producto.

Asegurar en el medicamento industrializado la correcta dosificación del principio activo, no solo beneficia al consumidor, sino que es un factor importante en el aseguramiento de calidad.

La validación de métodos analíticos, vigente en el vecino país del norte, desde hace aproximadamente 20 años , llega a los laboratorios pequeños de México como un requisito más que hay que cumplir, porque a partir de 1989 se hace obligatoria la validación de técnicas analíticas y de procesos, por parte de la Secretaria de Salud.

Hay que entender que la validación es un beneficio bilateral, que repercute en la calidad y productividad del producto y del comprador de éste. Validar técnicas analíticas tiene que hacerse con responsabilidad, y con

el apoyo de la gerencia, para realizar un trabajo de excelencia y obtener provecho de esto, en beneficio del laboratorio y del consumidor.

En el presente trabajo se validaron los métodos analíticos para Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio en suspensión, como producto terminado. El trabajo experimental comprendió tres fases:

1. Especificidad del Método Analítico.
2. Repetibilidad y Linealidad del Sistema.
3. Linealidad, Exactitud, Repetibilidad, y Reproducibilidad del Método Analítico.

Una vez finalizado el desarrollo experimental de este proyecto de validación, se realizó el correspondiente análisis de resultados, para así obtener las conclusiones finales de esta tesis.

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

2.1. Validación de Métodos Analíticos

La industria farmacéutica, día a día innova formula_ ciones, en las cuales se espera que el principio activo se encuentre dosificado, dentro de los límites especifi_ cados. La forma en que el Departamento de Garantía de Ca_ lidad verifica el cumplimiento de este atributo de cali_ dad, es mediante un método analítico.

Un método analítico, puede definirse como los pasos consecutivos, que nos sirven para determinar una sustan_ cia de interés. Alrededor de dicho método, como de todo proceso, giran una serie de factores, que van a tener un efecto directo sobre el posible resultado de la técnica analítica (7,9). Esto se puede observar en la figura 1.

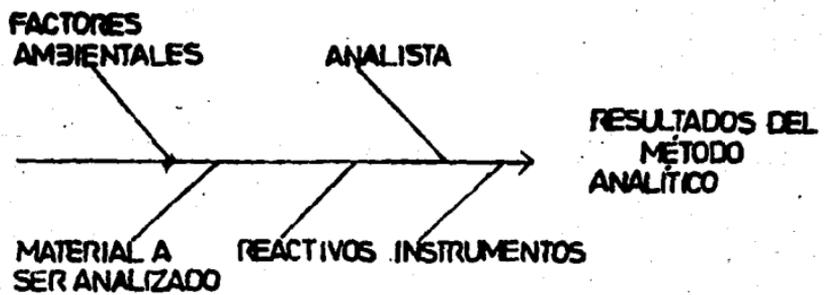


Fig. 1. Factores que Influyen en el Método Analítico.

Dentro de estos factores se originan errores, que pueden clasificarse en: error sistemático y error aleatorio, los cuales se definen de la siguiente manera:

Error Sistemático: error que da lugar a medidas incorrectas (7,8).

Error Aleatorio: error que permanece aun cuando se ha eliminado el error sistemático y por lo tanto da lugar a medidas imprecisas (7,8).

Los errores sistemáticos por su origen se pueden clasificar en cuatro razones (7,8):

1. Errores Instrumentales
2. Errores del Método
3. Errores de Operación
4. Errores de Personal

Las anteriores fuentes de variación se pueden ver influenciadas o no por la concentración del principio activo, por lo que tenemos que el error sistemático puede ser:

Error Constante: que es independiente de la concentración.

Error Proporcional o Relativo: que es aquel que depende de la concentración.

En la figura 2 se observa con más detalle, algunas de las causas que originan los errores, y como influyen directamente sobre los resultados del método analítico (7,8).

Por lo tanto para utilizar un procedimiento analítico con toda confiabilidad, tiene que evaluarse mediante una serie de experimentos, que se engloban bajo el nombre de VALIDACION, de una manera general, la validación de

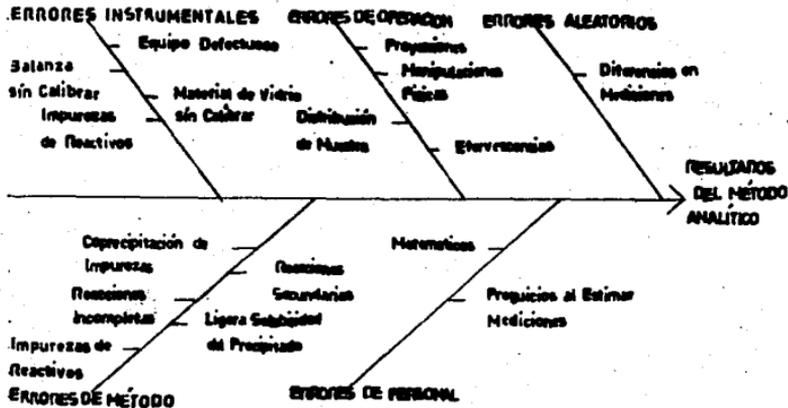


Fig. 2. Causas de los Errores que Influyen en el Método Analítico.

una técnica analítica, es la evaluación del medio ambiente que rodea a un análisis cotidiano en el laboratorio de garantía de calidad, esto se esquematiza con las figuras 1 y 2 (3,7,8).

Si se considera que el medio ambiente que rodea a un método analítico, son los factores inherentes al método y sus repercusión en errores, de lo anterior se deduce que en una validación se estudiará que tan correctamente se están haciendo las cosas al desarrollar el procedimiento analítico y así poder establecer la exactitud y precisión de la técnica analítica (3,7,8).

Retomando todo lo anterior, el error de una técnica analítica debe evaluarse para determinar la exactitud y precisión del método analítico, mediante una serie de experimentos que reciben el nombre de validación, y que de

finiremos formalmente como: " El proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas " (5,10,13). La validación general incluye una evaluación de:

ESPECIFICIDAD: Es la demostración de que un método analítico debe su respuesta unicamente a la substancia de interés y no a otros componentes de la muestra (5).

PRECISION: Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto (5). El estudio de la PRECISION de un método se divide en dos partes:

1. REPETIBILIDAD: Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos aparatos y técnicas.

2. REPRODUCIBILIDAD: Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo o diferente laboratorio.

LINEALIDAD: La linealidad de un método analítico, es la habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un rango determinado (5).

EXACTITUD: Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia (5).

Por los anteriores conceptos, la validación de un método analítico permite garantizar la aplicación cotidiana en el laboratorio de garantía de calidad de una técnica analítica asegurando así, una idoneidad de pureza y potencia del producto.

La validación es una herramienta versátil que beneficia tanto al consumidor como al productor. Al consumidor adquiriendo un producto seguro y eficaz y al productor aumentando su calidad y productividad.

Es interesante ver como en algunos laboratorios pequeños no se ha entendido que el validar beneficia su calidad y productividad, ya que los costos de métodos analíticos no validados pueden describirse como un iceberg, figura 3, donde los costos medidos de calidad son solamente la punta de éste y los costos escondidos son mucho mayores (7).



Fig. 3. Modelo de Iceberg de los Costos de Calidad.

Al observar la figura 3, se comprende la razón de validar y la importancia que tiene hacerlo de una manera profesional, y no tomarlo como una serie de experimentos para cumplir frente a una autoridad.

2.2. Formación de Complejos

Casi todos los iones metálicos pueden formar complejos coordinados con determinados iones y moléculas. La sustancia que forma el complejo con el ión metálico se denomina ligando. Un ion metálico puede combinarse con uno o más ligandos. Se forman enlaces covalentes entre el ión metálico central y los ligandos. El ligando aporta los dos electrones para formar el enlace. El ligando es el donador del par electrónico y el ión metálico es el aceptor (11,20).

Los ligandos de los complejos de coordinación son átomos o grupos con uno o más pares de electrones no compartidos. Los que tienen un solo par de electrones se denominan unidentados (con un diente), los que tienen dos grupos se denominan ligandos bidentados (con dos dientes), los que tienen tres y cuatro se denominan ligandos tridentados y tetradentados respectivamente. Los ligandos multidentados originan anillos quelatos (forma de garra); los complejos se denominan complejos quelatos o simplemente quelatos.

Es posible determinar muchos iones metálicos titulándolos con algún reactivo con el cual formen complejos en solución. La solución que se va a titular se amortigua al pH apropiado, se añade algún indicador y se titula el ión metálico con una solución estándar del agente complejante.

Generalmente en el punto final se produce un marcado cambio de color. Las titulaciones de este tipo son convenientes y exactas; en muchos casos han sustituido a largos procedimientos gravimétricos. Con excepción de los metales alcalinos, la mayoría de los cationes metálicos pueden determinarse mediante titulación con un agente complejo apropiado (11,20).

Para titular un ión metálico con un titulante que sea un ligando complejante, la constante de formación del complejo deberá ser grande, para que la reacción de titulación sea estequiométrica y cuantitativa. Es el caso de ligandos unidentados que forman varios complejos con un ión metálico, la constante total suele ser grande (el producto de las constantes de cada paso), pero las constantes de cada paso son demasiado pequeñas. El resultado es que se produce un cambio gradual en la concentración del ión metálico a medida que se añade más ligando. No obstante, en una reacción de titulación se producirá una variación marcada de concentración del ión metálico en algún punto estequiométrico de la titulación (11,20).

Unos cuantos ligandos multidentados forman complejos fuertes en proporción 1:1 con diversos iones metálicos. La complejación tiene lugar en un solo paso, por lo cual la titulación de un metal origina un cambio marcado en la concentración del ión metálico en el punto de equivalencia. Algunos ejemplos de ligandos multidentados que son de utilidad para titular iones metálicos son: el EDTA (ácidoetiléndiamintetraacético) y los compuestos relacionados con él, y las poliaminas, como el trién (trietilén

tetraamina), figura 4.

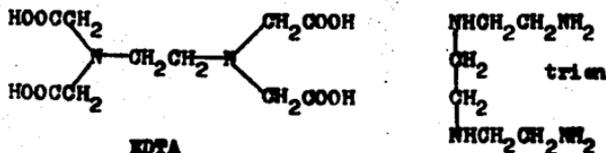


Fig. 4. Estructura química del EDTA y trien.

El ligando EDTA es el agente titulante más importante para titulaciones complejométricas. Este reactivo forma complejos fuertes con gran número de iones metálicos. El EDTA puede ser un ligando hexadentado, cuando forma enlaces coordinados con sus cuatro grupos carboxilo y los átomos de nitrógeno. Muchos iones metálicos probablemente sólo emplean cuatro o cinco de estos grupos de enlace pero lo importante es que el EDTA reacciona con los iones metálicos en proporción molar 1:1. Todos los complejos que forma son solubles en agua y la mayoría suele ser incoloros o ligeramente coloridos (11,20).

2.2.1. Ensayo para Hidróxido de Aluminio.

Tomar 10 ml de suspensión de Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio (agitada previamente), enjuagar con agua la pipeta y adicionar 15 ml de ácido clorhídrico 6N, calentar a ebullición durante aproximadamente 30', hasta que quede, ligeramente opalescente, enfriar y filtrar, llevando a 100 ml con agua (solución ácida). Tomar 5 ml de esta solución y adicionar 25 ml de EDTA 0.05N valorada, 10 ml de solución amortiguadora pH 4.5, 50 ml de alcohol y 2 ml de solución indicadora de Ditzona. Titular con una solución de Sulfato de Zinc 0.05N valorada. Deter

minar un blanco sustituyendo la muestra por 5 ml de agua, y hacer corrección de ser necesario. Cada ml de EDTA 0.05M consumido es equivalente a 2.549 mg de Al_2O_3 .

2.2.1.1. Especificación del Rendimiento según Farmacopea.

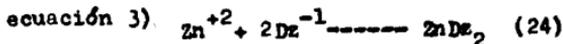
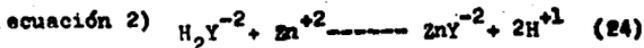
El Gel de Hidróxido de Aluminio Seco rinde no menos que el 50% y no más que el 57.5% de Oxido de Aluminio (Al_2O_3), en la forma de Oxido Hidratado, y este puede contener variadas cantidades de Carbonato de Aluminio y Bicarbonato (22).

2.2.1.2. Características de la Titulación de Hidróxido de Aluminio.

La titulación de Hidróxido de Aluminio, es una valoración por retroceso, donde la primera reacción que se efectúa es entre el ion aluminio y el EDTA, ecuación 1.

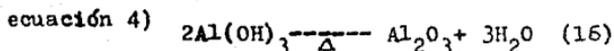
ecuación 1) $H_2Y^{-2} + Al^{+3} \rightleftharpoons AlY^{-1} + H_2Y^{-2} + 2H^{+1}$ (11)

En esta reacción el EDTA es representado como H_2Y^{-2} , que es la sal disódica, soluble en agua del EDTA. El exceso de H_2Y^{-2} es valorado con Sulfato de Zinc conforme a la ecuación 2, y el punto de equilibrio es determinado con Ditzona, cuando se adiciona un exceso de Sulfato de Zinc en la titulación, ecuación 3. Observándose un cambio de color de verde-oscuro a rosa.



Como se mencionó en el apartado anterior, el rendimiento de la muestra debe ser entre el 50% y 57.5% de óxi

do de aluminio, despues de ser valorado como Hidróxido de Aluminio (Oxido de Aluminio Hidratado). Poroue el Oxido de Aluminio Hidratado, precipitado con Hidróxido de Amonio por medio de una calcinación a 1200°C, pasa a Oxido de Aluminio (corundum), ecuación 4, que es el método Gravimetrico utilizado para determinar Hidróxido de Aluminio en la muestra.



Para tener la relación estequiométrica entre el EDTA y el Oxido de Aluminio Hidratado, reportado como Oxido de Aluminio, se considera que dos moles de EDTA reaccionan con una mol de Al_2O_3 , obteniendose así que cada ml de EDTA 0.05M es equivalente a 2.549 mg de Al_2O_3 . Finalmente cabe mencionar que no se encontraron valores reportados en la forma de Oxido de Aluminio Hidratado.

2.2.2. Ensayo para Hidróxido de Magnesio.

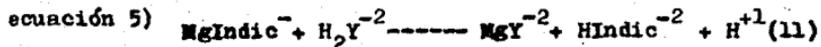
Tomar 10 ml de suspensión de Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio (agitada previamente), enjuagar con agua la pipeta y adicionar 15 ml de ácido clorhídrico 6N, calentar a ebullición durante aproximadamente 30', hasta que quede, ligeramente opalescente, enfriar y filtrar, llevando a 100 ml con agua (solución ácida). Tomar 5 ml de esta solución y adicionar 5 ml de agua, 500 mg de Clorhidrato de Hidróxilamina, 20 ml de Trietanolamina al 50%, 10 ml de solución amortiguadora pH 10, 10 ml de solución de Cianuro de Potasio al 10% y 4 gotas de indicador Negro de Eriocromo y titular con solución de EDTA 0.01M valorada. Cada ml de EDTA consumido es equivalente a 0.583 mg de $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

2.2.2.1. Especificación del Rendimiento según Farmacopea.

El Hidróxido de Magnesio secado a 105°C por 2 horas, contiene no menos que el 95% y no más que el 100.5% de $Mg(OH)_2$ (22).

2.2.2.2. Características de la Titulación de Hidróxido de Magnesio.

La titulación de Hidróxido de Magnesio, es una valoración directa con EDTA, utilizando Negro de Eriocromo (Indic⁻) como indicador, ecuación 5. Observándose un cambio de color de rojo a azul por la desaparición del complejo $MgIndic^-$ cuando el punto de equivalencia es alcanzado.



Para tener la relación estequiométrica entre el EDTA y el Hidróxido de Magnesio, se considera que una mol de EDTA reacciona con una mol de $Mg(OH)_2$, obteniéndose así que cada ml de EDTA 0.01N es equivalente a 0.583 mg de $Mg(OH)_2$.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Un problema que se plantea en el Departamento de Garantía de Calidad, es comprobar la validez del método de análisis ya establecido (Métodos Farmacopéicos, Métodos Oficiales y Métodos no Oficiales entre otros), para el caso particular que se está analizando, porque estos se desarrollaron bajo ciertas condiciones de: equipo, formulación, reactivos y personal, las cuales en la mayoría de los casos son muy diferentes a las condiciones particulares de cada laboratorio. Para garantizar que estos métodos analíticos en condiciones de cada laboratorio son los apropiados, se deben validar.

Por lo que el presente estudio se realiza para establecer si el método analítico empleado para determinar Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio en suspensión como producto terminado, cumple con los lineamientos mínimos requeridos para la validación de una técnica analítica. Y así el producto farmacéutico reúna los atributos de calidad y efectividad atribuidos.

4. OBJETIVOS.

1. Demostrar experimentalmente que el método analítico, utilizado para determinar Hidróxido de Aluminio en suspensión cumple con ser: Específico, Preciso, Lineal y Exacto, bajo las condiciones de trabajo en el Departamento de Garantía de Calidad.

2. Demostrar experimentalmente que el método analítico, utilizado para determinar Hidróxido de Magnesio en suspensión cumple con ser: Específico, Preciso, Lineal y Exacto, bajo las condiciones de trabajo en el Departamento de Garantía de Calidad.

5. HIPOTESIS DE TRABAJO.

Si se controlan los errores inherentes al personal, método e incidentales, se darán medidas precisas, por lo que al tener una menor variabilidad en los resultados el método será: Específico, Preciso, Lineal y Exacto, garantizando la validez del método propuesto en el Departamento de Garantía de Calidad para el trabajo rutinario.

6. PARTE EXPERIMENTAL.

6.1. Material y Equipo para el Método de Hidróxido de Aluminio

6.1.1. Material.

- Pipetas Volumétricas de Diferentes Capacidades
- Matraces Erlenmeyer de 250 ml
- Matraces Aforados de 100 ml
- Bureta de 25 ml

6.1.2. Reactivos.

- Solución Valorada de EDTA 0.05M /Reasol
- Solución Valorada de $ZnSO_4$ 0.05M /Reasol
- Carbonato de Calcio /Reasol G.R. (Grado Reactivo)
- Acetato de Sodio /J.T. Baker G.R.
- Acido Acético Glacial /J.T. Baker G.R.
- Acido Clorhídrico Concentrado /J.T. Baker
- Hidróxido de Sodio en Lentejas /J.T. Baker G.R.
- Ditizona /Sigma
- Azul de Hidróxinaftol /Sigma

6.1.3. Equipo.

- Balanza Analítica Sauter /Modelo YA-11475

6.2. Procedimiento para el Método de Hidróxido de Aluminio

6.2.1. Especificidad.

Se preparan tres muestras de análisis, dos con 10 ml iniciales de placebo no cargado y una con agua, teniendo que observarse una variación en el resultado por interferencia del placebo si la hubiera, menor o igual al 2%.

6.2.2. Evaluación del Sistema.

6.2.2.1. Repetibilidad.

Se evalúan 12 muestras de materia prima sin excipientes, que tendrán una concentración de 18,5 mg a partir de una misma dilución. Con los datos obtenidos se calcula el coeficiente de variación (fórmula en el apéndice 2), el cual debe ser menor o igual al 2%.

6.2.2.2. Linealidad.

Se analizan por triplicado 5 muestras sin excipientes que corresponden al: 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de lo señalado por la técnica, en la tabla 6.1. se indica la preparación. Donde los resultados para que sean satisfactorios deben reunir las siguientes características: una pendiente igual a 1, una ordenada al origen igual a cero; y un coeficiente de correlación mayor o igual a 0.99. Las fórmulas para obtener los datos anteriores se citan en el apéndice 2.

Tabla 6.1. Preparación de las Muestras para Evaluar la Linealidad del Sistema $Al(OH)_3$.

%	80	90	100	110	120
Peso del Gel Seco $Al(OH)_3$ mg	296	333	370	203.5	222
Aforados a: en ml	100	100	100	100	100
Tome de Muestra de	5ml	5ml	5ml	10ml	10ml
mg en Muestra	14.8	16.65	18.5	20.35	22.2

6.2.3. Linealidad del Método.

Se determina con placebos cargados, preparados cada uno de manera independiente, por triplicado de los siguientes niveles de concentración: 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de lo señalado por la técnica, en la tabla 6.2. se

indica la preparación de las muestras. A los valores obtenidos se les determina la pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación, según formulas del apéndice 2. Cuyos resultados deberán ser: igual a 1, igual a 0, y mayor o igual a 0.99 respectivamente. Así como un coeficiente de variación menor o igual al 3%. Y la realización de la correspondiente tabla de análisis de varianza con las características que se muestran en el mismo apéndice 2. En donde la "F" de cálculo de regresión deberá ser mayor o igual a la F de tablas (14,17), así como una "F" de cálculo de falta de ajuste menor a la F de tablas (14,17), para afirmar que el modelo lineal es correcto, para describir la relación, entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada.

Tabla 6.2. Preparación de las Muestras para Evaluar la Linealidad del Método de $Al(OH)_3$.

%	80	90	100	110	120
Peso del Gel Seco $Al(OH)_3$ mg	296	333	370	203.5	222
Cantidad de Placebo en ml	8	9	10	5.5	6
Aforados a; en ml	100	100	100	100	100
Toma de Muestra de	5ml	5ml	5ml	10ml	10ml
mg en Muestra	14.8	16.65	18.5	20.35	22.2

6.2.4. Exactitud del Método.

Se determina utilizando placebos cargados de 12 muestras que contienen 18.5 mg de Hidróxido de Aluminio, que corresponde al 100% de lo señalado por la técnica, tabla 6.2. Los valores obtenidos, expresados en porcentaje de recobro, se les determinará: coeficiente de variación, que debe ser menor o igual al 3%; un intervalo de confianza

con $N-1$ grados de libertad y una probabilidad acumulada de 0.975 en la distribución "t" (14,17), donde el intervalo de confianza para la media debe incluir el 100% para ser aceptado (consultar el apéndice 2, para ver fórmulas).

6.2.5. Repetibilidad del Método.

Con los valores obtenidos de la Exactitud se determina la Repetibilidad del método analítico, calculando el coeficiente de variación, que debe ser menor o igual al 3% (consultar el apéndice 2, para ver fórmulas).

6.2.6. Reproducibilidad del Método.

Se trabajó de manera independiente para cada análisis, con una muestra de placebo cargado al 100% de la concentración. Se aplica el método por dos analistas, en dos días diferentes, y por triplicado cada muestra. Y se realiza el correspondiente análisis de varianza (apéndice 2). Donde para que no exista efecto debido al analista, la "F" de cálculo tiene que ser menor a la F de tablas de 0.95 (14,17). Para que no exista efecto debido al día, la "F" de cálculo tiene que ser menor a la F de tablas de 0.95 (14,17).

6.3. Material y Equipo para el Método de Hidróxido de Magnesio

6.3.1. Material.

- Pipetas Volumétricas de Diferentes Capacidades
- Matraces Erlenmeyer de 250 ml
- Matraces Aforados de 100 ml
- Bureta de 25 ml

6.3.2. Reactivos.

- Solución Valorada de EDTA 0.01N /Reasol
- Cloruro de Amonio /J.T. Baker G.R.
- Hidróxido de Amonio / J.T. Baker G.R.
- Trietanolamina /Reasol G.R.
- Clorhidrato de Hidróxilemina / J.T. Baker G.R.
- Cianuro de Potasio /J.T. Baker G.R.
- Acido Clorhídrico Concentrado /J.T. Baker
- Carbonato de Calcio /Reasol G.R.
- Eriocromo Negro /Sigma
- Azul de Hidróxinaftol /Sigma

6.3.3. Equipo.

- Balanza Analítica Sauter /Modelo YA-11475

6.4. Procedimiento para el Método de Hidróxido de Magnesio**6.4.1. Especificidad.**

Se preparan tres muestras de análisis, dos con 10 ml iniciales de placebo no cargado y una con agua, teniendo que observarse una variación en el resultado por interferencia del placebo si la hubiera, menor o igual al 2%.

6.4.2. Evaluación del Sistema.**6.4.2.1. Repetibilidad.**

Se evalúan 12 muestras de materia prima sin excipientes, que tendrán una concentración de 20 mg a partir de una misma dilución. Con los datos obtenidos se calcula el coeficiente de variación (fórmula en el apéndice 2), el cual debe ser menor o igual al 2%.

6.4.2.2. Linealidad.

Se analizan por triplicado 5 muestras sin excipientes.

tes que corresponden al: 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de lo señalado por la técnica, en la tabla 6.3. se indica la preparación. Donde los resultados para que sean satisfactorios deben reunir las siguientes características: una pendiente igual a 1, una ordenada al origen igual a cero; y un coeficiente de correlación mayor o igual a 0.99. Las fórmulas para obtener los datos anteriores se citan en el apéndice 2.

Tabla 6.3. Preparación de las Muestras para Evaluar la Linealidad del Sistema $Mg(OH)_2$.

%	80	90	100	110	120
Peso de $Mg(OH)_2$ Seco mg	400	600	400	550	600
Aforados a: en ml	100	100	100	100	100
Tona de Muestra de	4ml	3ml	5ml	4ml	4ml
mg en Muestra	16	18	20	22	24

6.4.3. Linealidad del Método.

Se determina con placebos cargados, preparados cada uno de manera independiente, por triplicado de los siguientes niveles de concentración: 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de lo señalado por la técnica, en la tabla 6.4. se indica la preparación de las muestras. A los valores obtenidos se les determina la pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación, según fórmulas del apéndice 2. Cuyos resultados deberán ser: igual a 1, igual a 0, y mayor o igual a 0.99 respectivamente. Así como un coeficiente de variación menor o igual al 3%. Y la realización de la correspondiente tabla de análisis de varianza con las características que se muestran en el mismo apéndice 2. En donde la "F" de cálculo de regresión deberá ser ma

por o igual a la F de tablas (14,17), así como una "F" de calculo de falta de ajuste menor a la F de tablas (14,17), para afirmar que el modelo lineal es correcto, para describir la relación, entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada.

Tabla 6.4. Preparación de las Muestras para Evaluar la Linealidad del Método de $Mg(OH)_2$.

%	80	90	100	110	120
Peso de $Mg(OH)_2$ Seco mg	400	600	400	550	600
Cantidad de Placebo en ml	10	15	10	13.75	15
Aforados a: en ml	100	100	100	100	100
Toma de Muestra de	4ml	3ml	5ml	4ml	4ml
Mg en Muestra	16	18	20	22	24

6.4.4. Exactitud del Método.

Se determina utilizando placebos cargados de 12 muestras que contienen 20 mg de Hidróxido de Magnesio, que corresponde al 100% de lo señalado por la técnica, tabla 6.4. Los valores obtenidos, expresados en porcentaje de recobro, se les determinará: coeficiente de variación, que debe ser menor o igual al 3%; un intervalo de confianza con N-1 grados de libertad y una probabilidad acumulada de 0.975 en la distribución "t" (14,17), donde el intervalo de confianza para la media debe incluir el 100% para ser aceptado (consultar el apéndice 2, para ver fórmulas).

6.4.5. Repetibilidad del Método.

Con los valores obtenidos de la Exactitud se determina la Repetibilidad del método analítico, calculando el coeficiente de variación, que debe ser menor o igual al 3% (consultar el apéndice 2, para ver fórmulas).

6.4.6. Reproducibilidad del Método.

Se trabajó de manera independiente para cada análisis, con una muestra de placebo cargado al 100% de la concentración. Se aplica el método por dos analistas, en dos días diferentes, y por triplicado cada muestra. Y se realiza el correspondiente análisis de varianza (apéndice 2). Donde para que no exista efecto debido al analista, la "F" de cálculo tiene que ser menor a la F de tablas de 0.95 (14,17). Para que no exista efecto debido al día, la "F" de cálculo tiene que ser menor a la F de tablas de 0.95 (14,17).

7. RESULTADOS.

7.1. Resultados del Método de Hidróxido de Aluminio

7.1.1. Especificidad.

Muestra	Respuesta
Placebo	No da Respuesta
Placebo	No da Respuesta
Blanco	No da Respuesta

Los resultados demuestran que el método si es espe_
cífico.

7.1.2. Repetibilidad del Sistema.

Los resultados se muestran en la tabla 7.1.

Tabla 7.1. Valores Obtenidos de la Prueba de Repetibilidad del Sistema de $Al(OH)_3$.

Observación	mg Adicionados	mg Recuperados	% de Recobro
1	18.5	10.305	55.702
2	18.5	10.305	55.702
3	18.5	10.035	54.243
4	18.5	10.035	54.243
5	18.5	10.305	55.702
6	18.5	10.305	55.702
7	18.5	10.305	55.702
8	18.5	10.035	54.243
9	18.5	9.89	53.459
10	18.5	9.89	53.459
11	18.5	9.89	53.459
12	18.5	9.89	53.459

$$s_y = 121.19 \quad s_y^2 = 1224.317 \quad \bar{y} = 10.099$$

$$DE = 0.1904 \quad C.V. = 1.8853$$

El Coeficiente de Variación (C.V.), es menor del 2%, por lo que el sistema si es Repetible.

7.1.3. Linealidad del Sistema.

Los resultados se muestran en la tabla 7.2.

Tabla 7.2. Valores Obtenidos de la Prueba de la Linealidad del Sistema $Al(OH)_3$.

Observación	mg Adicionados	mg Recuperados	% de Recobro
1	14.8	7.965	53.817
2	14.8	7.965	53.817
3	14.8	7.965	53.817
4	16.65	9.201	55.261
5	16.65	9.201	55.261
6	16.65	9.066	54.45
7	18.5	9.89	53.459
8	18.5	9.89	53.459
9	18.5	9.89	53.459
10	20.35	10.851	53.321
11	20.35	10.851	53.321
12	20.35	10.851	53.321
13	22.2	11.949	53.824
14	22.2	11.949	53.824
15	22.2	12.087	54.445

$$Sx = 277.5 \quad Sx^2 = 5236.425 \quad Sxy = 2821.2038$$

$$Sy = 149.571 \quad Sy^2 = 1520.1545 \quad T = 5 \quad N = 3$$

$$m = 0.5273$$

$$b = 0.2163$$

$$r = 0.9969$$

7.1.4. Linealidad del Método.

Los resultados se muestran en la tabla 7.3., así como la línea obtenida por el método de mínimos cuadrados en la gráfica 1.

Tabla 7.3. Valores Obtenidos de la Prueba de la Linealidad del Método de $Al(OH)_3$.

Observación	mg Adicionados	mg Recuperados	% de Recobro
1	14.8	8.406	56.797
2	14.8	8.406	56.797
3	14.8	8.697	58.641
4	16.65	9.627	57.819
5	16.65	9.222	55.387
6	16.65	9.357	56.198
7	18.5	10.305	55.702
8	18.5	10.305	55.702
9	18.5	10.170	54.972
10	20.35	11.302	55.538
11	20.35	11.302	55.538
12	20.35	11.302	55.538
13	22.2	12.528	56.432
14	22.2	12.393	55.824
15	22.2	12.393	55.824

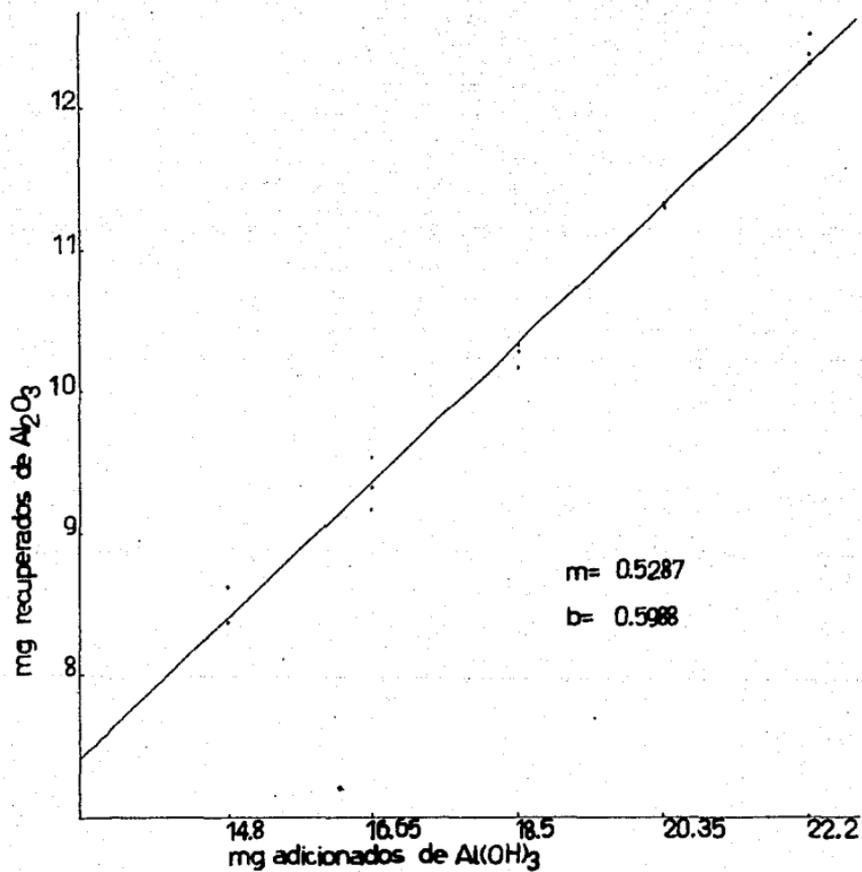
$$Sx = 277.5 \quad Sx^2 = 5236.425 \quad S(x-\bar{x})^2 = 102.675$$

$$Sy = 155.697 \quad Sy^2 = 1645.0688 \quad Sy^2 = 4934.72922$$

$$Sxy = 2934.6846 \quad Sx/y = 0.1440 \quad \hat{S}x/y = 0.15468$$

$$DEx = 2.7031 \quad T = 5 \quad N = 3 \quad C.V. = 1.7550\%$$

$$m = 0.5237 \quad b = 0.5988 \quad r = 0.9955$$



Grafica 1. Linealidad del Método de Hidróxido de Aluminio.

7.1.4.1. Inferencia para la Pendiente "m".

$H_0: m = 1$

$H_1: m \neq 1$

No calculado.

7.1.4.2. Inferencia para la Ordenada al Origen "b".

$H_0: b = 1$

$H_1: b \neq 1$

$t_{cal} = 2.0995$

$t_{tab}(n-2, 0.975) = 2.1604$

2.0995 < 2.1604; por lo que se acepta H_0 y se considera, que el método tiene una ordenada al origen igual a cero.

Intervalo de Confianza = 0.01736-- 1.21496

7.1.4.3. Análisis de Varianza.

Los resultados se muestran en la tabla 7.4.

Tabla 7.4. Resultados del Análisis de Varianza de la Linealidad del Método de $\text{Al}(\text{OH})_3$.

F. V.	gl	S.C.	M.C.	F de cal.
Regresión	1	28.6954	28.6954	1383.0442
E. Regresión	13	0.269736	0.020748	
F. Ajuste	3	0.110636	0.0368786	2.3179
E. Puro	10	0.1591	0.01591	

cálculo de la F de tablas:

$$F(1, 13, 0.99) = 9.07$$

$$F(3, 10, 0.95) = 3.71$$

"F_r" de 1383.0442 > F de 9.07; y "F_{fa}" de 2.3179 < F de 3.71; por lo que el modelo lineal, es correcto para describir la relación, entre la cantidad adicionada, y la cantidad recuperada.

7.1.5. Exactitud del Método.

Los resultados se muestran en la tabla 7.5.

Tabla 7.5. Valores Obtenidos de la Prueba de la Exactitud del Método de $Al(OH)_3$.

Observación	mg Adicionados	mg Recuperados	% de Recobro
1	18.5	10.348	55.935
2	18.5	10.621	57.410
3	18.5	10.348	55.935
4	18.5	10.348	55.935
5	18.5	10.621	57.410
6	18.5	10.348	55.935
7	18.5	10.348	55.935
8	18.5	10.348	55.935
9	18.5	10.076	54.464
10	18.5	10.305	55.702
11	18.5	10.305	55.702
12	18.5	10.170	54.972

$$s_y = 671.27 \quad s_y^2 = 37557.835 \quad \bar{y} = 55.939$$

$$DE = 0.8285 \quad C.V. = 1.4810\%$$

$$H_0: \mu = 100\% = \bar{y}$$

$$H_1: \mu \neq 100\% = \bar{y}$$

No calculado.

7.1.6. Repetibilidad del Método.

Los resultados que se utilizan para determinar la Repetibilidad del Método, son los mismos que se muestran en la tabla 7.5.

$$H_0: \sigma \leq 2\%$$

$$H_1: \sigma > 2\%$$

$$j_1^2 \text{ cal} = 1.8876$$

$$j_1^2 \text{ tab } (n-1, 0.975) = 21.920$$

1.8876 < 21.920; por lo tanto, se acepta H_0 y se considera que el método sí es Repetible.

Intervalo de Confianza = 0.5869-- 1.4066

7.1.7. Reproducibilidad del Método.

Los resultados se muestran en la tabla 7.6.

Tabla 7.6. Valores Obtenidos de la Prueba de Reproducibilidad del Método de $\text{Al}(\text{OH})_3$.

Observación	% de Recobro
(a.d.r.)	
1.1.1.	56.183
1.1.2.	56.183
1.1.3.	56.183
2.1.1.	56.421
2.1.2.	56.421
2.1.3.	56.421
1.2.1.	55.935
1.2.2.	55.935
1.2.3.	55.935
2.2.1.	56.183
2.2.2.	56.183
2.2.3.	56.183

a= analista, d= día, r= # de replica

7.1.7.1. Análisis de Varianza.

Los resultados se muestran en la tabla 7.7.

Tabla 7.7. Resultados del Análisis de Varianza de la Reproducibilidad del Método de $\text{Al}(\text{OH})_3$.

F. V.	gl	S.C.	M.C.	F de cal.
Analista	1	0.177	0.177	2
Día	2	0.177	0.0885	0
Error	8	0	0	

Criterios para el Analista.

$$F_{\text{cal}} = 2$$

$$F_{\text{tab}}(1, 2, 0.95) = 18.51$$

$2 < 18.51$; por lo tanto no hay efecto debido al Ana_ lista.

Criterios para el Dña.

$$F_{\text{cal}} = 0$$

$$F_{\text{tab}}(2, 8, 0.95) = 4.46$$

$0 < 4.46$; por lo tanto no hay efecto debido al Dña.

7.2. Resultados del Método de Hidróxido de Magnesio**7.2.1. Especificidad.**

Muestra	Respuesta
Placebo	No da Respuesta
Placebo	No da Respuesta
Blanco	No da Respuesta

Los resultados demuestran que el método si es espe_
offico.

7.2.2. Repetibilidad del Sistema.

Los resultados se muestran en la tabla 7.8.

Tabla 7.8. Valores Obtenidos de la Prueba de Repetibilidad del Sistema de $Mg(OH)_2$.

Observación	mg Adicionados	mg Recuperados	% de Recobro
1	20	19.675	98.375
2	20	19.733	98.665
3	20	19.733	98.665
4	20	19.791	98.955
5	20	19.848	99.24
6	20	19.791	98.955
7	20	19.705	98.525
8	20	19.647	98.235
9	20	19.705	98.525
10	20	19.763	98.815
11	20	19.705	98.525
12	20	19.763	98.815

$$s_y = 236.859 \quad s_y^2 = 4675.217 \quad \bar{y} = 19.738$$

$$DE = 0.0563 \quad C.V. = 0.2852\%$$

El Coeficiente de Variación (C.V.), es menor del 2%, por lo que el sistema si es Repetible.

7.2.3. Linealidad del Sistema.

Los resultados se muestran en la tabla 7.9.

Tabla 7.9. Valores Obtenidos de la Prueba de la Linealidad del Sistema $Mg(OH)_2$.

Observación	mg Adicionados	mg Recuperados	% de Recobro
1	16	15.809	98.806
2	16	15.867	99.168
3	16	15.867	99.168
4	18	18.002	100.011
5	18	17.944	99.688
6	18	18.002	100.011
7	20	19.791	98.955
8	20	19.848	99.24
9	20	19.791	98.955
10	22	21.938	99.922
11	22	21.938	99.922
12	22	21.926	99.663
13	24	23.772	99.05
14	24	23.830	99.291
15	24	23.772	99.05

$$S_x = 300$$

$$S_x^2 = 6120$$

$$S_{xy} = 6082.952$$

$$S_y = 298.187$$

$$S_y^2 = 6046.2284$$

$$T = 5 \quad N = 3$$

$$m = 0.9934$$

$$b = 0.0111$$

$$r = 0.9991$$

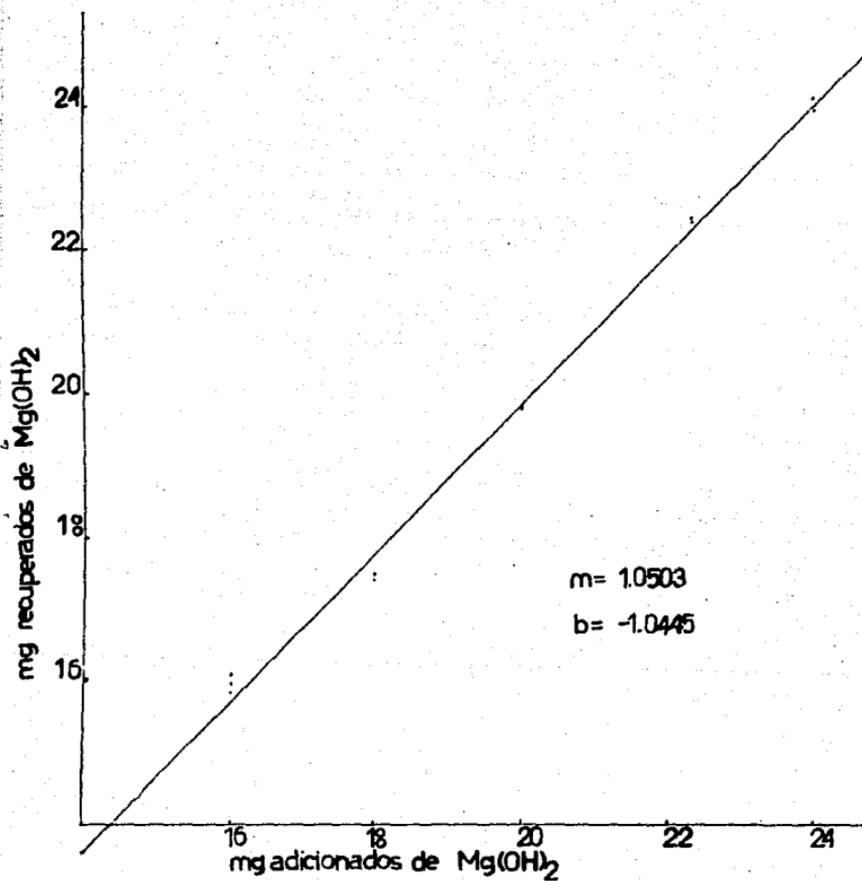
7.2.4. Linealidad del Método.

Los resultados se muestran en la tabla 7.10., así como la línea obtenida por el método de mínimos cuadrados en la gráfica 2.

Tabla 7.10. Valores Obtenidos de la Prueba de la Linealidad del Método de $Mg(OH)_2$.

Observación	mg Adicionados	mg Recuperados	% de Recobro
1	16	15.974	99.837
2	16	16.032	100.2
3	16	15.915	99.468
4	18	17.49	97.166
5	18	17.548	97.488
6	18	17.548	97.488
7	20	19.996	99.98
8	20	19.996	99.98
9	20	19.938	99.69
10	22	22.212	100.963
11	22	22.154	100.7
12	22	22.154	100.7
13	24	24.252	101.05
14	24	24.136	100.566
15	24	24.077	100.320

$Sx = 300$	$Sx^2 = 6120$	$S(x-\bar{x})^2 = 120$
$Sy = 299.422$	$Sy^2 = 6109.8298$	$Sy(x-\bar{x}) = 18329.401$
$Sxy = 6114.484$	$Sx/y = 0.2025$	$Sx/y = 0.21751$
$DEX = 2.9277$	$T = 5 \quad N = 3$	$C.V. = 1.2918\%$
$m = 1.0503$	$b = -1.0445$	$r = 0.9979$



Gráfica 2. Linealidad del Método de Hidróxido de Magnesio.

7.2.4.1. Inferencia para la Pendiente "m".

$H_0: m = 1$

$H_1: m \neq 1$

$t_{\text{cal}} = 2.5333$

$t_{\text{tab}}(n-2, 0.975) = 2.1604$

$2.5333 > 2.1604$; por lo que se rechaza H_0 y se considera, que el método tiene una pendiente diferente de uno.

7.2.4.2. Inferencia para la Ordenada al Origen "b".

$H_0: b = 0$

$H_1: b \neq 0$

$t_{\text{cal}} = -2.6043$

$t_{\text{tab}}(n-2, 0.975) = -2.1604$

$-2.6043 < -2.1604$; por lo que se rechaza H_0 y se considera, que el método tiene una ordenada al origen diferente de cero.

7.2.4.3. Análisis de Varianza.

Los resultados se muestran en la tabla 7.11.

Tabla 7.11. Resultados del Análisis de Varianza de la Linealidad del Método de $Mg(OH)_2$.

P. V.	gl	S.C.	M.C.	F de cal
Regresión	1	132.39392	132.39392	3225.6583
E. Regresión	13	0.53358	0.041044	
P. Ajuste	3	0.50408	0.16802	56.955932
E. Puro	10	0.0295	0.00295	

cálculo de la F de tablas:

$$F(1, 13, 0.99) = 9.07$$

$$F(3, 10, 0.95) = 3.71$$

"F_r" de 3225.6583 > F de 9.07; y "F_{fa}" de 56.9559 > F de 3.71; por lo que el modelo lineal, no describe adecuadamente, la variabilidad de los datos experimentales.

7.2.5. Exactitud del Método.

Los resultados se muestran en la tabla 7.12.

Tabla 7.12. Valores Obtenidos de la Prueba de la Exactitud del Método de $Mg(OH)_2$.

Observación	mg Adicionados	mg Recuperados	% de Recobro
1	20	20.113	100.565
2	20	20.055	100.275
3	20	20.055	100.275
4	20	20.113	100.565
5	20	19.996	99.98
6	20	20.113	100.565
7	20	19.938	99.69
8	20	19.996	99.98
9	20	19.938	99.69
10	20	19.996	99.98
11	20	19.996	99.98
12	20	19.938	99.69

$$S_y = 1201.235 \quad S_y^2 = 120248.4 \quad \bar{y} = 100.103$$

$$DE = 0.3404 \quad C.V. = 0.34\%$$

$$H_0: \mu = 100\% = \bar{y}$$

$$H_1: \mu \neq 100\% \neq \bar{y}$$

$$t_{cal} = 1.0481$$

$$t_{tab}(n-1, 0.975) = 2.2010$$

1.0481 < 2.2010; por lo tanto, se acepta H_0 y se considera que el método sí es Exacto.

$$\text{Intervalo de Confianza} = 99.8867 -- 100.3192$$

7.2.6. Repetibilidad del Método.

Los resultados que se utilizan para determinar la Repetibilidad del Método, son los mismos que se muestran en la tabla 7.12.

$$H_0: \sigma \leq 2\%$$

$$H_1: \sigma > 2\%$$

$$j_i^2 \text{ cal} = 0.3186$$

$$j_i^2 \text{ tab } (n-1, 0.975) = 21.920$$

$0.3186 < 21.920$; por lo tanto, se acepta H_0 y se considera que el método sí es Repetible.

Intervalo de Confianza = 0.2411 -- 0.5779

7.2.7. Reproducibilidad del Método.

Los resultados se muestran en la tabla 7.13.

Tabla 7.13. Valores Obtenidos de la Prueba de Reproducibilidad del Método de $Mg(OH)_2$.

Observación	% de Recobro
(s.d.r.)	
1.1.1.	99.98
1.1.2.	98.235
1.1.3.	99.4
2.1.1.	98.815
2.1.2.	99.69
2.1.3.	99.4
1.2.1.	98.815
1.2.2.	99.11
1.2.3.	98.815
2.2.1.	99.11
2.2.2.	99.11
2.2.3.	99.11

a= analista, d= día, r= # de replica

7.2.7.1. Análisis de Varianza.

Los resultados se muestran en la tabla 7.14.

Tabla 7.14. Resultados del Análisis de Varianza de la Reproducibilidad del Método de $Mg(OH)_2$.

F. V.	gl	S.C.	M.C.	F de cal.
Analista	1	0.07	0.07	0.7777
Día	2	0.18	0.09	0.3546
Error	8	2.03	0.25375	

Criterios para el Analista.

$$F_{\text{cal}} = 0.7777$$

$$F_{\text{tab}}(1, 2, 0.95) = 18.51$$

$0.7777 < 18.51$; por lo tanto no hay efecto debido al Analista.

Criterios para el Día.

$$F_{\text{cal}} = 0.3546$$

$$F_{\text{tab}}(2, 8, 0.95) = 4.46$$

$0.3546 < 4.46$; por lo tanto no hay efecto debido al Día.

8. ANALISIS DE RESULTADOS.

La Especificidad de un método analítico es la parte vital para iniciar un estudio de validación, porque es en la que se demuestra la no interferencia de excipientes en el procedimiento analítico. En lo que corresponde a nuestros dos métodos analíticos como se observa en los resultados respectivos, no existe interferencia por el placebo ni el blanco, cuando se aplica la técnica de Aluminio, así mismo no se observa interferencia por el placebo ni el blanco, cuando se aplica la técnica de Magnesio. Por lo tanto se afirma que los dos procedimientos analíticos son Específicos.

La materia prima, equipo y material, se evalúan dentro de un proyecto de validación mediante lo que se denomina: Repetibilidad y Linealidad del Sistema, en el cual no interfieren factores inherentes al método analítico, ó son mínimos, porque éste se desarrolla sin excipientes y los resultados que se generan en esta parte deben reflejar la calidad de la materia prima y la calibración general del equipo y material. Los resultados para ambos métodos analíticos son aceptables. Dando valores para el coeficiente de variación menores al 2% para la repetibilidad. Y una linealidad también para ambos casos, que responden a los cambios de concentración, lo que nos indica que la materia prima, equipo y material son de total confianza para seguir con el proyecto de validación, para el método de análisis de producto terminado de una suspensión.

Para facilitar el análisis de resultados, en este momento enfocamos nuestra atención a los obtenidos en la Reproducibilidad. En forma global para ambos métodos, después de terminar el análisis de varianza, nos damos cuenta que no hay efecto debido al Analista ni al Día. Lo que implica que siguiendo la técnica de la manera como se indica, se deben obtener resultados de una variación no significativa, en cualquier día de la semana, por diferentes técnicos, para los dos métodos analíticos.

Los resultados de Exactitud y Repetibilidad del método de Hidróxido de Magnesio, están dentro de los límites de aceptación para estas dos pruebas. Por lo que se considera que al aplicar el método analítico se obtienen valores alrededor del 100% de recuperación, con una variación de un valor a otro menor al 2%. En lo que respecta a los resultados de la Linealidad del método, se observa en la grafica 2, que éstos se agrupan en forma de una línea recta, pero que estadísticamente no tienen una pendiente igual a uno, ni una ordenada al origen igual con cero. Y en el análisis de varianza se desprende que a pesar de que los datos se agrupan en una línea recta, a esta le falta ajuste, es decir: que la línea que se obtiene por el método de mínimos cuadrados, no tiene una distancia proporcional a todos los puntos, por lo que, el modelo lineal no describe la relación, entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada. Pero todo lo anterior, solo nos lleva hacia un solo punto, que es, que el método se ve afectado por la concentración del principio activo.

Como ya se menciono en el apartado que corresponde a la fundamentación del tema, los valores que se reportan para el Gel de Hidróxido de Aluminio Seco, son entre el 50% y el 57.5% de Oxido de Aluminio, por lo que no podemos determinar la Exactitud del método, al menos comparandola con un 100% de recobro, ni comparar la pendiente de la línea obtenida con una ideal, como es el valor de 1. Pero no obstante esto, se cálculo la Repetibilidad del método analítico, que por los datos obtenidos recupera valores hacia una tendencia central con una variación entre ellos menor al 2%, los cuales se encuentran en el rango aceptado por farmacopea. Con respecto a la Linealidad del método analítico, este tiene una ordenada al origen estadísticamente igual a cero. Y en el análisis de varianza se desprende que los datos tienden a alinearse en forma de una línea recta, y que la línea trazada por el método de minimos cuadrados, tiene una proporcionalidad a todos los puntos de la recta. Retomando lo anterior, se puede decir que el modelo lineal es correcto para describir la relación, entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada, lo que implica que la concentración del principio activo no afecta el análisis.

9. CONCLUSIONES.

Un proyecto de validación no tiene como finalidad aceptar ó rechazar un determinado método analítico, si no evaluarlo, y saber hasta que punto se puede aplicar con toda confianza. Y con cada una de las partes experimentales anteriormente mencionadas, se consigue esto. Así tenemos por lo tanto, que el método de Hidróxido de Magnesio apesar de no ser lineal, se puede utilizar como un método cotidiano de análisis de producto terminado, por que sus valores de recobro tienen una variación menor al 2%, y se encuentran en el rango aceptado por farmacopea. Para el método de Hidróxido de Aluminio, apesar de no haber determinado la exactitud e inferencias para la pendiente de la línea obtenida, apoyándonos en las otras pruebas, se puede decir: que el método es del todo satisfactorio para ser utilizado en el laboratorio.

Los objetivos se han alcanzado, se validaron dos métodos analíticos, que mientras se mantengan en las condiciones de trabajo establecidas, los resultados obtenidos al aplicar estas técnicas son de toda confianza para aceptar ó rechazar un producto, en el análisis cotidiano del Departamento de Garantía de Calidad.

10. PROPUESTAS.

1. Buscar el modelo de regresión que mejor se ajuste a los datos experimentales, de la linealidad del método de Hidróxido de Magnesio.

2. Se determino que el método de Hidróxido de Magnesio no es lineal en un rango de concentración del 80% al 120%, por lo que se propone evaluar un rango menor, que podría ser del 90% al 110%, para determinar si de esta forma los datos experimentales se ajustan a un modelo lineal simple.

APENDICE 1

Datos sobre la Materia Prima utilizada:

Hidróxido de Magnesio:	Proveedor- Productos Corzo Lote- 52513; 1 noviembre 88
Hidróxido de Aluminio:	Proveedor- Productos Corzo Lote- 52110;
Sorbitol al 70%;	Proveedor- Astroquim Lote- 1862; 25 agosto 88
Carboximetil Celulosa	
Baja Viscosidad;	Proveedor- Astroquim Lote- P31; 6 junio 88
Sabor Menta:	Proveedor- Frifs & Frost Lote- P816886; 14 septiembre 88
Veegum Regular:	Proveedor- Artivi S.A. Lote- 4079-20; 3 agosto 88
Antiespumante A.P.:	Proveedor- Viar Corporación Lote- S/N; 25 octubre 88
Sacarina Sódica;	Proveedor- Astroquim Lote- 711042; 5 septiembre 88
Nipagin Simple:	Proveedor- Dist. Química Lefe Lote- 29888; 13 junio 88
Alcohol del 96%;	Proveedor- Alcoholes de Portales Lote- S/N; 30 septiembre 88

APENDICE 2

Fórmulas Estadísticas:

1. Coeficiente de Variación (C.V.)

$$C.V. = \frac{DE}{\bar{y}} \times 100$$

$$DE = \left[\frac{n(Sy^2) - (Sy)^2}{n(n-1)} \right]^{1/2}$$

2. Pendiente (m)

$$m = \frac{NT(Sxy) - (Sx)(Sy)}{NT(Sx^2) - (Sx)^2}$$

T= Número de Diluciones

N= Número de Replicas

Inferencias:

$$t \text{ cal.} = \frac{(m - m_0) Sx \sqrt{n-1}}{Sy/x}$$

$$Sy/x = \left[\frac{(Sy^2) - m(Sxy) - b(Sy)}{n-2} \right]^{1/2}$$

$$\hat{Sy}/x = Sy/x \cdot \sqrt{n/n-2}$$

area de aceptación

$$t_{\alpha/2} < t \text{ cal.} < t_{1-\alpha/2}$$

intervalo de confianza

$$m \pm t_{1-\alpha/2} \cdot \frac{\hat{Sy}/x}{Sx \sqrt{n-1}}$$

3. Ordenada al Origen (b)

$$b = \frac{Sy - m(Sx)}{NT}$$

NT

Inferencias:

$$t \text{ cal.} = \frac{b - b_0}{\dots}$$

$$\sqrt{\frac{s_y^2/x \quad s_x^2}{nS(x-\bar{x})^2}}$$

area de aceptación

$$t_{\alpha/2} < t \text{ cal.} < t_{1-\alpha/2}$$

intervalo de confianza

$$b \pm t_{1-\alpha/2} \cdot s_y/x \sqrt{\frac{s_x^2}{nS(x-\bar{x})^2}}$$

4. Coeficiente de Regresión (R^2)

$$R^2 = \frac{[NT(Sxy) - (Sx)(Sy)]^2}{[NT(Sx^2) - (Sx)^2] [NT(Sy^2) - (Sy)^2]}$$

5. Análisis de Varianza para la Linealidad

suma de cuadrados de regresión = $SCR = m(Sxy) + b(Sy) - ((Sy)^2/n)$

suma de cuadrados del error de regresión = $SCer = Sy^2 - m(Sxy) - b(Sy)$

suma de cuadrados del error puro = $SCep = Sy^2 - ((Sy)^2/n)$

suma de cuadrados de la falta de ajuste = $SCfa = SCer - SCep$

F.V.	gl	S.C.	M.C.	F de cal.
Regresión	1	SCR	SCR	SCR/MCcr
E. Regresión	n-2	SCer	SCer/gler	
F. Ajuste	(n-2)-t(r-1)	SCfa	SCfa/glfa	MCfa/MCep
E. Puro	t(r-1)	SCep	SCep/glep	

6. Exactitud

$$t \text{ cal.} = \frac{\bar{x} - 100\%}{s/\sqrt{n}}$$

area de aceptación

$$t_{\alpha/2} < t \text{ cal.} < t_{1-\alpha/2}$$

intervalo de confianza

$$\bar{x} \pm t_{1-\alpha/2} \cdot s / \sqrt{n}$$

7. Repetibilidad

$$j_i^2 \text{ cal.} = \frac{(n-1)s^2}{2}$$

area de aceptación

$$j_i^2 \alpha / 2 < j_i^2 \text{ cal.} < j_i^2 1 - \alpha / 2$$

intervalo de confianza

$$\sqrt{\frac{(n-1)s^2}{j_i^2 1 - \alpha / 2}} < \psi < \sqrt{\frac{(n-1)s^2}{j_i^2 \alpha / 2}}$$

8. Análisis de Varianza para la Reproducibilidad

F.V.	gl	S.C.	M.C.	F de cal.
Ai	a-1	$\frac{SY_{i..}^2 - Y_{...}^2}{dr}$	SC_A / gl_A	MC_A / MC_D
Dj(i)	(d-1)a	$\frac{SSY_{ij.}^2 - SY_{i..}^2}{dr}$	SC_D / gl_D	MC_D / MC_E
Et(ij)	(r-1)ad	$\frac{SSSY_{ijk} - SSY_{ij.}^2}{r}$	SC_E / gl_E	

BIBLIOGRAFIA

1. Bentejac, R., "Bonnes Pratiques de Validation Recommendations de la F.I.P.", Sci. Techn. Pharm., 11 (2) 83-85 (1982).
2. Camarillo Cruz Pastora B., "Validación de un Método Analítico para Cuantificar Peroxido de Benzoilo en un Gel por Yodometria", Tesis, UNAM, ENEP-Zaragoza, México, D.F., 1989.
3. Cemell Pons, J., "La Validación; Una Filosofía y un Sistema", Conferencia Pronunciada en las VI Jornadas Nacionales de la A.E.F.I., Pamplona 20-22 de junio 1985, pág. 220-226.
4. Chapman, K. G., "Validation 84- Pharm. Tech. Conference", Pharmaceutical Technology, 8 (11) (1984).
5. Colegio Nacional de Q.F.B. México, A.C., "Requisitos Minimos para la Validación de Métodos Analíticos", Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación.
6. Conference, "Validation- A Systematic Approach to Quality Assurance", Pharm. Tech.
7. IX Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, Apuntes Inéditos, agosto 1988.
8. Curso de Validación, IMSS, Apuntes Inéditos, noviembre 1988.
9. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 4ª SSA, 1974.
10. Finkelson Martin, J., "Validation of Analytical Methods by FDA Laboratories", Pharmaceutical Technology, march, 75-82 (1986).

11. Fritz, J. S., Schenk, G. H., Química Analítica Cuantitativa, Tercera Edición, Editorial Limusa, México, 259-285 (1986).
12. Furman, N. H., Rrieger, R. E., Standar Methods of Chemical Analysis, Sixth Edition, Publishing Company, New York, (1975).
13. Guerra Johny, "Validation of Analytical Methods by FDA Laboratories", Pharmaceutical Technology, march, 74-78 (1986).
14. Infante Gil, S., Métodos Estadísticos, Editorial Trillas, México, 269-313, 401-451, 463-524, (1986).
15. Kaoru Ishikawa, ¿Que es el Control Total de Calidad?, Editorial Norma, Colombia, (1986).
16. Kolthoff, S., Quantitative Chemical Analysis, Fourth Edition, The Macmillan Company, USA, 139-140, 214-215, 596-601, 726-751 (1969).
17. Magne, W., Bioestadística Base para el Análisis de las Ciencias de la Salud, Editorial Limusa, México, (1986).
18. Orrala Jimenez María, T. T., "Desarrollo y Validación de Dos Métodos Analíticos; Uno para la Cuantificación del Palmitato de Vitamina "A" y otro para el Análisis del Ergocalciferol en una Solución Oral por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución", Tesis, UNAM, ENEP-Zaragoza, México, D.F., 1988.
19. Rentería Santoyo María, E., "Comparación Estadística de Dos Métodos Analíticos para la Separación de Iodoclorohidroxiou₁ noleína en un Polifarmaco de uso Topico", Tesis, UNAM, ENEP-Zaragoza, México, D.F., 1985.
20. Ringbom, A., Formación de Complejos en Química Analítica, Editorial Alhambra, España, 1-183 (1979).

21. Taylor, J. K., "Validation of Analytical Methods", Analytical Chemistry, 55 (6) 600A-608A (1983).
22. United States Pharmacopeia XXI 1985.
23. Vanderwielen, A. J. and Hardwidge, E. A., "Guidelines for Assay Validation", Pharmaceutical Technology, (3) 66-76 (1982).
24. Wänninen, E., "Complexometric Titration of Aluminium", Anal. Chim. ACTA, 12 308-318 (1955).