



Universidad Nacional Autónoma  
de México

Facultad de Estudios Superiores  
CUAUTITLÁN



Validación del Método Analítico para Valoración de  
Diclofenaco Sodico en Grageas de Liberación  
Prolongada y Materia Prima

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A  
LUCIA RAMIREZ GRANDE

Director de Tesis:  
QFB. JOSE ANTONIO GARDUÑO ROSAS



## **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

- 1.0. OBJETIVOS
- 2.0. INTRODUCCION
- 3.0. GENERALIDADES
  - 3.1.0. VALIDACION
    - 3.1.1. DEFINICION
    - 3.1.2. VALIDACION PROSPECTIVA
    - 3.1.3. VALIDACION RETROSPECTIVA
    - 3.1.4. NECESIDAD DE REVALIDACION
    - 3.1.5. VALIDACION DE MATERIA PRIMA
    - 3.1.6. RESPONSABILIDADES EN EL PROCESO DE VALIDACION
    - 3.1.7. HERRAMIENTAS DE LA VALIDACION
  - 3.2.0. JUSTIFICACION DEL PROCESO DE VALIDACION
    - 3.2.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO
    - 3.2.2. DEFINICION
    - 3.2.3. LINEALIDAD
    - 3.2.4. EXACTITUD
    - 3.2.5. PRECISION
    - 3.2.6. REPRODUCIBILIDAD
    - 3.2.7. ESPECIFICIDAD
    - 3.2.8. TOLERANCIA
  - 3.3.0. PROPIEDADES DE DICLOFENACO SODICO
  - 3.4.0. ESPECIFICACIONES DE MATERIA PRIMA Y PRODUCTO TERMINADO
- 4.0. DESARROLLO EXPERIMENTAL
  - 4.1.0. MATERIALES Y REACTIVOS
  - 4.2.0. METODO DE VALORACION
    - 4.2.1. MATERIA PRIMA
    - 4.2.2. PRODUCTO TERMINADO, GRABEAS DE LIBERACION PROLONGADA
- 5.0. RESULTADOS
- 6.0. ANALISIS DE RESULTADOS
- 7.0. CONCLUSIONES
- 8.0. APENDICE
- 9.0. BIBLIOGRAFIA

**OBJETIVOS:**

VALIDACION DE UN METODO ANALITICO PARA VALORACION DE DICLOFENACO SODICO MATERIA PRIMA, POR TITULACION EN ACIDO ACETICO, CON ACIDO PERCLORICO 0.1 N.

VALIDACION DE UN METODO ANALITICO POR ESPECTROFOTOMETRIA - UV, PARA VALORACION DE DICLOFENACO, EN GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA.

DETERMINAR SI EL METODO CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE LINEALIDAD, PRECISION, REPRODUCIBILIDAD, EXACTITUD, ESPECIFICIDAD Y TOLERANCIA.

## 2.0. INTRODUCCION

La Industria Farmacéutica está especialmente interesada en validar sus procesos de fabricación, ya que ello implica una reducción significativa de costos y la obtención de productos con la calidad, seguridad y vigencia establecidas por aseguramiento de la calidad, apegándose estrictamente a los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigentes. La validación es por lo tanto un requisito que se desprende de la Ley General de Salud y de las BPM para productos farmacéuticos ( medicamentos, productos biológicos y equipos médicos).

El proceso de validación comprende los siguientes puntos:\*

- establecimiento de especificaciones y características.
- selección de metodologías, procesos, y equipo.
- calibración, verificación y mantenimiento de equipo.
- calificación o validación de procesos y/o equipos.
- pruebas al producto utilizando métodos analíticos validados
- revalidación cuando existan cambios significativos en el proceso.

Cabe destacar la importancia de la validación de métodos analíticos como parte medular de la calidad de los medicamentos. Es decir, la validación del método es parte integral de la técnica de análisis de control de calidad, ya sea usando en análisis rutinario al producto a granel y/o producto terminado, o bien en la realización de estudios de estabilidad y como parte fundamental de la validación de un proceso farmacéutico. Además es una de las herramientas principales en el desarrollo de una nueva formulación. De la confiabilidad, exactitud y precisión del método analítico dependerá la adecuada evaluación de un proceso el cual está siendo estudiado sistemáticamente con el objeto de determinar si éste cumple con los propósitos para los cuales fué diseñado.

### 3.0. GENERALIDADES

#### 3.1.0. VALIDACION<sup>1, 2</sup>

Las regulaciones actuales de la Buenas Prácticas de Manufactura (CGMP), desprendidos en la Legislación de la Food and Drug Administration U.S. (FDA) dan como requerimiento el proceso de validación y control de productos farmacéuticos.

En México las Autoridades Sanitarias junto con algunas Asociaciones y Universidades se han manifestado por la necesidad de manejar criterios uniformes para el proceso de validación, sobre una base lógica y realista de acuerdo a las actuales posibilidades de la Industria Farmacéutica y teniendo como principal objetivo la fabricación de productos farmacéuticos con la calidad, seguridad y vigencia establecidos en la calidad de diseño.

La calidad no debe ser probada o inspeccionada sólo en el producto terminado sino durante todo el proceso de manufactura que debe ser controlado para maximizar la probabilidad de que el producto terminado tenga la calidad y especificaciones designadas, lo que da por resultado un alto grado de confianza de todas las unidades manufacturadas de cada lote fabricado.

Validando con éxito un proceso puede reducirse la dependencia sobre pruebas intensivas en el producto en proceso y terminado, lo que implica una reducción significativa en costos y tiempo empleado en ello.

### 3.1.1. DEFINICION<sup>1, 2</sup>

De acuerdo a la FDA el proceso de validación se define como: El establecimiento de una evidencia documentada, la cual provee un alto grado de seguridad de que un proceso, será capaz de producir consistentemente un producto con sus especificaciones y atributos de calidad preestablecidos.

La evidencia documentada hace necesario la preparación de un protocolo escrito del proceso de validación con las especificaciones y pruebas necesarias para demostrar la reproducibilidad y que proporcionen además una medida precisa para determinar la variabilidad en intentos sucesivos. La documentación de validación deberá incluir la evidencia de la adecuabilidad de los materiales y el desempeño y confiabilidad de los equipos y sistemas.

Los protocolos son específicos para cada forma farmacéutica, teniendo en cuenta que el fabricante es el responsable de la validación del medicamento y las Autoridades Sanitarias las encargadas de vigilar que esto se cumpla en la forma adecuada.

Los elementos principales del proceso de validación son los que se muestran en la tabla No. 1<sup>1, 3</sup>

## ELEMENTOS DEL PROCESO DE VALIDACION

1.- EQUIPO	<p>Diseño            Selección y especificaciones            Operación correcta y consistente            Calibración            Mantenimiento            Ajustes apropiados            Equipo crítico principal            Cuando más de un equipo es usado demostrar su equivalencia</p>
2.- CUMPLIMIENTO DEL PROCESO	<p>Descripción/definición            Documentación            Identificación de puntos claves            Cada proceso debe ser validado</p>
3.- REVALIDACION	<p>Si se requieren cambios en:            Materia prima            Envase            Formulación            Equipo            Procesos</p> <p>Pruebas de control para monitorear los cambios            Procedimientos determinados cuando se requiera extender éstos estudios.</p>
4.- DOCUMENTACION	<p>Mantener programas de validación con la frecuencia apropiada            Sistemas aprobados de proceso            Conocer las características típicas del producto o proceso.</p>

TABLA 1 ELEMENTOS PRINCIPALES DEL PROCESO DE VALIDACION

El proceso de validación de productos farmacéuticos es importante para satisfacer, no solo los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura, sino también para seguir con una filosofía de negocio a largo plazo, esto dará la seguridad de que un producto puede ser elaborado en forma reproducible y de que satisface los contenidos indicados en la etiqueta, en lo referente a seguridad y eficacia.

### 3.1.2. VALIDACION PROSPECTIVA<sup>1, 4</sup>

La validación prospectiva o probable incluye todas esas consideraciones que tendrán que ser hechas antes que un nuevo producto sea introducido por una empresa o cuando exista un cambio en el proceso de manufactura que pueda afectar las características del producto, tales como la uniformidad o la identidad. En la validación prospectiva los siguientes elementos son considerados claves:

**Equipo y procesos.** El equipo y proceso deberá estar seleccionado para que las especificaciones del producto se logren de manera consistente. Participando todos los grupos involucrados con la calidad del producto.

**Equipo.** Calificación de instalación. Los estudios de calificación establecen la confianza de que el equipo de proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas. Después de que el equipo de proceso se diseña o selecciona, este deberá evaluarse y probarse para verificar que es capaz de operar satisfactoriamente dentro de los límites de operación requeridos por el proceso. Esta fase de la validación incluye el examen del diseño del equipo; la determinación de la calibración, el mantenimiento y los requisitos de ajuste e identificación de las partes críticas del equipo que podrían afectar el proceso y el producto. La información obtenida de estos estudios deberá ser usada para establecer los procedimientos escritos que cubrirán calibración, monitoreo, y control.

Es importante que la calibración del equipo simule las condiciones reales de producción, incluyendo aquella denominada como la "situación más desfavorable".

Las pruebas y los desafíos deberán repetirse en número suficiente de veces para asegurarnos resultados significativos y confiables. Deberán hacerse las correcciones y tantas pruebas como sean necesario para verificar que el equipo se desempeña dentro de las especificaciones. La variabilidad observada del equipo entre y dentro de cada prueba puede usarse como base para determinar el número total de ensayos seleccionado para los estudios de calificación de desempeño del proceso.

Cuando se ha definido la configuración del equipo y se han establecido y calificado las características de desempeño, éstas deberán documentarse. La calificación de la instalación deberá incluir una revisión de los procedimientos de mantenimiento correspondientes, las listas de refacciones y los métodos de calibración para cada instrumento de medición del equipo.

**Calificación de desempeño:** El propósito de los estudios de calificación de desempeño es proporcionar pruebas rigurosas que demuestren la efectividad y reproducibilidad del proceso. Al integrar la fase de calificación de desempeño de la validación es de entenderse que se han establecido las especificaciones de proceso y que se ha comprobado que son aceptables a través de métodos de laboratorio u otros métodos y que el equipo ha sido considerado como aceptable sobre la base de los estudios de instalación correspondientes.

El proceso de validación de procesos nuevos se indica en la tabla No. 2<sup>a</sup>

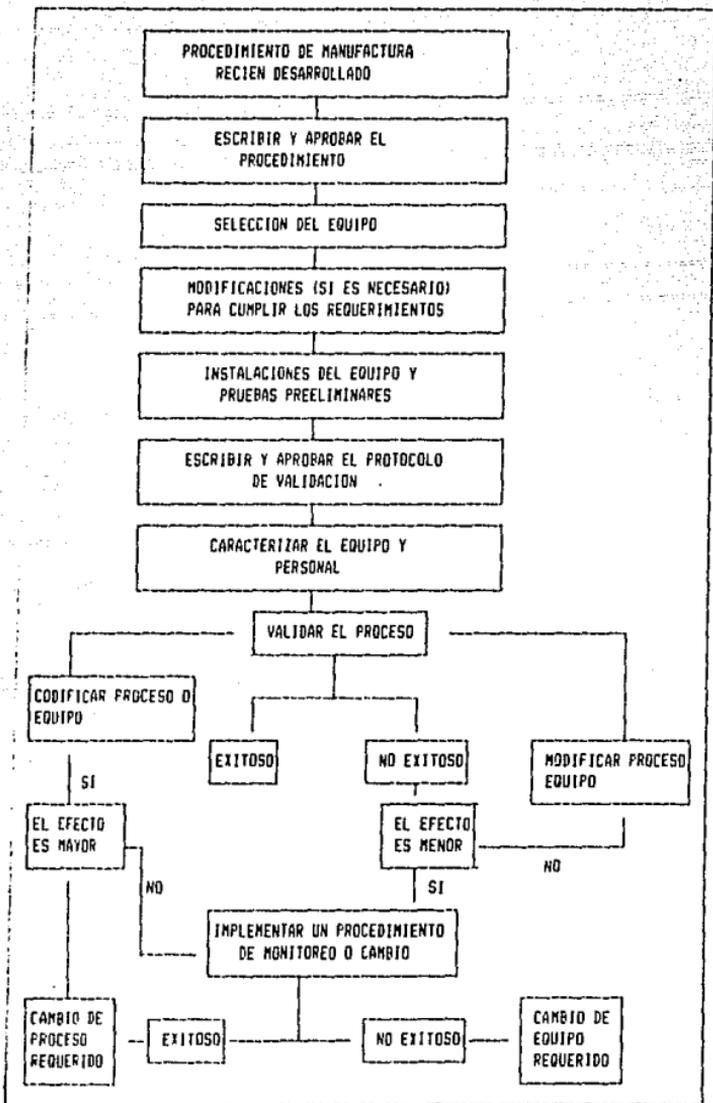


TABLA 2 ELEMENTOS DE LA VALIDACION DE PROCESOS NUEVOS

### 3.1.3. VALIDACION RETROSPECTIVA<sup>1,2,4</sup>

La validación retrospectiva es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad.

En algunos casos un producto puede haber estado en el mercado sin validación previa suficiente. En estos casos, puede ser posible validar, en alguna medida si el proceso es adecuado mediante el examen de los datos acumulados del producto y los registros de los procedimientos de manufactura empleados.

También puede ser útil la validación retrospectiva para anticipar la validación prospectiva previa a la comercialización para productos nuevos o para cambios de proceso. En tales casos, la validación prospectiva preliminar deberá haber sido suficiente para garantizar la comercialización del producto. En la medida que se producen lotes, es posible contar con datos adicionales, que pueden ser usados para aumentar la confiabilidad del proceso. En algunos casos dichos datos disminuirán nuestra confianza en el proceso y nos indicarán que es necesario tomar medidas correctivas.

Los datos de prueba pueden ser útiles solamente si los métodos y los resultados son específicos. En la validación prospectiva, puede ser insuficiente implementar un proceso sobre la base en que los lotes están de acuerdo a especificaciones si los resultados de los análisis están en base a "pasa o falla". Los resultados específicos por otra parte pueden analizarse estadísticamente y determinar su variancia. Es importante mantener los registros que describan las características de operación del proceso; por ejemplo, tiempo, temperatura, humedad, y las condiciones de trabajo del equipo seleccionadas. En todos los casos en que se utilicen los datos de prueba para demostrar que el producto está dentro de especificaciones, es importante que se califique la metodología para asegurarse que los resultados son precisos y objetivos.

En el esquema No 3 se muestran los pasos a seguir en la validación de procesos ya existentes.

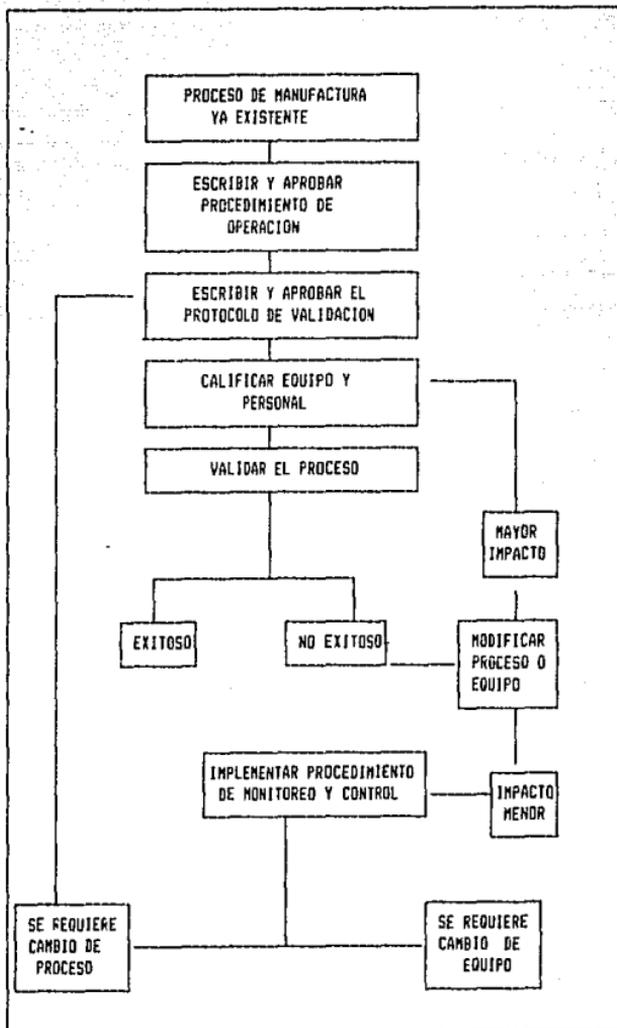


TABLA 3 VALIDACION DE PROCESOS YA EXISTENTES

### 3.1.4. NECESIDAD DE REVALIDACION<sup>3</sup>

La revalidación es la repetición de procesos validados completos, o bien una parte específica de éstos. En algunos casos, las empresas considerarán apropiado la revalidación sobre bases periódicas, aún cuando no crean que puedan surgir cambios en el proceso.

La certificación de la revalidación es de gran utilidad, sin embargo la manera en la cual se presenta la documentación formal aprobada es específica para cada empresa y pueden ser consideradas varias opciones de emitir la certificación.

La certificación es el testimonio documentado válido para las autoridades sanitarias y de control, de que los sistemas de calificación, calibración, validación o revalidación, han sido apropiadamente realizados y los resultados son aceptables.

Para lo anterior se deberá contar con un sistema de Aseguramiento de Calidad, el cual advierta la necesidad de una revalidación cada vez que existan cambios de empaque, formulación, equipo o proceso que pudiesen repercutir en la efectividad o características del producto. Cuando se haga un cambio en un proveedor de materia prima, el fabricante deberá considerar las diferencias potencialmente adversas en las características de la materia prima. El hallazgo de una diferencia significativa en la materia prima indica la necesidad de revalidar el proceso.

Una manera de determinar la clase de cambios que dan origen a la revalidación es el uso de pruebas y métodos de análisis que sean capaces de medir las características que puedan variar. Tales pruebas y métodos deben proporcionar resultados específicos, detectando las variaciones aun dentro de las especificaciones del producto y del proceso e indicándonos cuando un proceso tiende a salirse de control.

En los procedimientos de aseguramiento de calidad deberán establecer las circunstancias bajo las cuales se requiere de revalidación. Esto puede basarse en el desempeño del equipo, del proceso y del producto, observado durante los estudios de desafío de la validación inicial. Es aconsejable designar a personal que tenga la responsabilidad de revisar los cambios de producto, proceso, equipo y personal para determinar cuándo se requiere llevar a cabo una revalidación. La magnitud de la revalidación dependerá de la naturaleza de los cambios y sus repercusiones en cada uno de los diferentes aspectos de producción que se han validado previamente. Puede no ser necesario revalidar un proceso desde el principio únicamente por un cambio de circunstancias. Sin embargo, es importante evaluar cuidadosamente la naturaleza del cambio para determinar sus efectos potenciales así como el enfoque de la revalidación.

Es fundamental que el programa de validación éste documentado y que los registros se archiven adecuadamente. La aprobación del proceso para emplearse de una manera rutinaria deberá estar basado en una revisión de toda la documentación de validación, incluyendo los datos de la calificación de equipo, de proceso, calificación de desempeño de proceso y las pruebas de empaque del producto para asegurar la compatibilidad con el proceso. Para producción de rutina es importante registrar adecuadamente los detalles de proceso ( por ejemplo: tiempo, temperatura, equipo, etc) e indicar cualquier modificación que se haya llevado a cabo. Los datos de validación ( así como los datos específicos de prueba) pueden también determinar la variancia en el producto o las características del equipo.

### 3.1.5. VALIDACION DE MATERIA PRIMA<sup>1,4</sup>

La validación de un proceso de una forma farmacéutica se inicia con la validación tanto de los principios activos, como de los excipientes.

Obtener de los proveedores materias primas y materiales homogéneos, dentro del mismo lote, uniformes de lote a lote y consistentemente dentro de especificaciones, son condiciones que permiten correr una operación farmacéutica con altos índices de productividad y eficiencia, al mismo tiempo que los niveles de calidad y servicio, compromisos fundamentales de la industria farmacéutica con el consumidor final, pueden ser garantizados.

Ningún proceso puede considerarse validado si no se tienen bajo control materias primas y materiales. La variación en materias primas constituye una de las mayores causas de variación de un producto o de desviación de su especificación, por lo que deben ser incluidos en los programas de validación, desde las fases más tempranas de su organización. Sin embargo, el ser éstos un factor externo a la organización, hace que las actividades involucradas sean más complejas y requieran de coordinación y esfuerzos especiales.

En algunas ocasiones el principio activo puede representar el componente más difícil de controlar en el marco de validación del producto/proceso, ya que algunas características físicas clave como por ejemplo el tamaño de partícula, área superficial, color, etc., no están totalmente definidas en la etapa inicial del proceso.

Los pasos para realizar un proceso de validación de materias primas involucran la documentación formal de procedimientos y métodos usados.

A continuación se proponen algunos puntos en la validación de materia prima:

- Cada materia prima deberá ser validada al realizar pruebas en varios lotes, de preferencia tres, de un proveedor primario, así como de un proveedor alterno. Los lotes escogidos deberán ser representativos de un rango de especificaciones aceptables, tanto altas como bajas.

- Dependiendo de la susceptibilidad de las materias primas para envejecer tanto física, química o microbiológicamente, la estabilidad debe ser determinada.

- Una vez que las materias primas seleccionadas han cumplido con las especificaciones y estabilidad fijadas, se podrá proceder a fabricar uno o varios lotes del producto final.

- El último paso de la validación de materias primas requerirá de una inspección al proveedor con el objeto de conocer las operaciones y procedimientos de control del fabricante, y así establecer un grado de confiabilidad del mismo.

### 3.1.6. RESPONSABILIDADES EN EL PROCESO DE VALIDACION<sup>1-2-4-5</sup>

Para lograr un buen proceso de validación prospectiva se requiere de un programa y una organización adecuada. La organización debe tener claramente definidas las áreas de autoridad y responsabilidad. Esta organización dependerá de requerimientos específicos, y por lo tanto es diferente en cada compañía. Una administración de proyectos efectiva deberá existir con el objeto de planear, ejecutar y controlar satisfactoriamente el programa.

Si las responsabilidades no están claramente definidas, algunos puntos requeridos para la validación podrán quedar sin realizarse en el entendido de que eso es responsabilidad de alguien más. Por el contrario, también podrá suceder que dos o más personas asuman esa responsabilidad, con el resultado de duplicación de esfuerzos, y desperdicios de dinero y tiempo. Este tipo de problemas, solo podrán ser minimizados si se dispone de una organización planeada adecuadamente.

Considerando que para efectos de validación se requiere un equipo de trabajo que incluye producción, calidad, ingeniería, investigación y desarrollo, consultores externos, dependiendo de la industria, se deben asignar responsabilidades.

#### Producción

Es necesario que producción asuma su responsabilidad, que entienda que la médula de la aplicación del aseguramiento de la calidad es el control en el sitio mismo de la producción, durante los procesos de diseño y manufactura, de manera que se impida una calidad mediocre y se tenga que corregir después de elaborado el producto.

## Control de Calidad

Debe asumir su papel de auditor de calidad, estableciendo un sistema, que implique una serie de actividades técnicas y procedimientos indispensables para poner en el mercado un producto que satisfaga determinados estándares de calidad, que comprenda el control del producto desde el lugar mismo de su elaboración hasta el área de servicio, de modo que la discrepancia con las especificaciones de calidad puedan ser corregidas, evitando la fabricación de un producto defectuoso.

## Ingeniería

Debe ejecutar la planeación de la calidad estableciendo el armazón de todo el sistema de control de calidad de la compañía, diseñar y desarrollar el equipo de inspección y pruebas "in situ" con el fin de obtener medidas para el control del proceso.

## Investigación y Desarrollo

Apoya a todos los departamentos en el establecimiento, especificaciones, métodos de fabricación, pruebas de estabilidad, funcionalidad y control de calidad en nuevos productos a través de pruebas piloto.

El equipo de trabajo formado, es responsable de la autoridad delegada por la Dirección de la empresa, la cual debe asumir el papel de líder apoyando y delegando autoridad a los departamentos involucrados.

### 3.1.7. HERRAMIENTAS DE LA VALIDACION\*+\*

El proceso de validación tiene como objetivo efectuar una evaluación a través de la recolección y evaluación de datos recabados en el estudio. La evaluación de datos a través del análisis estadístico permite entender el significado y la relación de los datos numéricos obtenidos, ayudando a evaluar las observaciones y estructurando los datos en forma concisa.

El uso de procedimientos estadísticos proporciona considerables ventajas como:

- Realización de una descripción exacta del problema
- Definir con exactitud los procedimientos y pensamientos
- Proporciona datos estadísticos para sumarizar resultados en forma conveniente y significativa
- Conlleva a una conclusión general
- Permite hacer predicciones.

El control estadístico realizado es útil, ya que si éstos no se analizan, se tendrán muchos datos, pero no se podrán tomar decisiones. El éxito de éstos estudios, se basa en la toma de datos, los cuales deben ser recolectados en forma cuidadosa y exacta, por lo que estos deben ser claros y reflejar la verdad del proceso.

### 3.2.0. JUSTIFICACION DEL PROCESO DE VALIDACION DEL METODO ANALITICO<sup>7</sup>

La industria farmacéutica está especialmente interesada en la validación de métodos analíticos debido al gran incremento de nuevos productos que tienen que ver con la salud y que requieren de métodos de análisis apropiados.

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis en donde el químico se da cuenta si el estudio, el cual está siendo evaluado sistemáticamente cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado. Las razones para evaluar los métodos analíticos en la industria farmacéutica se puede decir que son:

- El método analítico es parte integral del sistema de control de calidad del producto
- El sistema de Buenas Prácticas de Manufactura, así lo requiere.
- Existencia de una gran variedad de razones basada en la confiabilidad del análisis para: selección de un proveedor, costo de adquisición, etc.

Ya que el método de valoración es parte integral de los estándares de calidad y control de fabricación de medicamentos los conceptos que justifican un programa de aseguramiento de calidad son aplicables al concepto de validación.

### 3.2.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO.

### 3.2.2. DEFINICION 1.4.7.2.7

La validación del método analítico puede definirse como el proceso por el cual queda establecido, por medio de estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. La capacidad se expresa en estos casos, en términos de parámetros analíticos, que proporcionan una medida del comportamiento del método.

El proceso de validación de un método en particular está basado en principios científicos adecuados y ha sido optimizado para propósitos prácticos de medición.

La evaluación de estos parámetros permite conocer exactamente la confiabilidad que puede proporcionar el método analítico, para ser usado en análisis de rutina de un producto (granel y/o terminado), o bien en estudios de estabilidad.

Una parte integral del desarrollo de un método analítico es la validación del mismo, es decir, el método debe probarse para determinar su efectividad.

La validación generalmente incluye una evaluación de los siguientes parámetros:

### 3.2.3. LINEALIDAD

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son directamente proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado. Es decir, mide el grado en que la respuesta del método se aproxima a una función lineal del tipo  $y = mx + b$  al trabajar a diferentes concentraciones.

### **LINEALIDAD DEL SISTEMA**

Se determina, construyendo una curva de calibración (concentración vs respuesta medida) utilizando cuando menos 5 diluciones preparadas a partir de una misma solución patrón, y haciendo el análisis cuando menos por triplicado para cada dilución. Realizando la curva por duplicado en 2 días diferentes.

El intervalo entre las concentraciones a analizar dependerá del propósito del método, para control de calidad y del seguimiento de la estabilidad del principio activo en una forma farmacéutica, deberá siempre estar incluida la concentración seleccionada como 100 %.

NOTA: Se considera el 100% como la concentración de la muestra en la solución final a analizar que proporciona una respuesta adecuada dependiendo del método de cuantificación.

### **LINEALIDAD DEL METODO**

Se determina a partir de placebos adicionados de cuando menos 5 diferentes cantidades del principio activo (placebos cargados) cada uno preparado en forma independiente, haciendo el análisis por triplicado. Realizar la curva por duplicado en 2 días diferentes incluyendo la preparación de reactivos y soluciones de referencia para cada día. Tratar los datos experimentales de tal manera que la cantidad recuperada esté en función de la cantidad adicionada.

El método analítico se considera válido únicamente para la formulación específica y dentro del intervalo de concentración de interés, incluyendo siempre la correspondiente al 100%. Se debe analizar cada muestra y solución de referencia siguiendo el método propuesto.

Registrando y tabulando las respuestas correspondientes a cada concentración de la muestra considerando como valor "X" la concentración del fármaco y como valor de "Y" la respuesta medida, como por ejemplo, absorbancia, áreas, alturas, mg recuperados, transmitancia, porcentaje del agregado, etc.

La amplitud del estudio dependerá del uso y aplicaciones del método ( control de calidad, estudios de estabilidad etc.) y deberá llevarse a cabo por un mismo analista en las mismas condiciones de operación.

#### 3.2.4. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100 %

Se determina de, cuando menos, 6 placebos cargados de manera independiente con la cantidad necesaria de la substancia de interés para obtener la concentración del 100%, utilizando el método propuesto. Analizar las muestras de manera independiente por el mismo analista y en el mismo equipo. Pueden emplearse los resultados de porcentajes recuperados en linealidad del método, pero siempre calculados en base a la cantidad adicionada.

#### 3.2.5. PRECISION

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogéneas del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación.

La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación.

##### *Repetibilidad*

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones ( analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.)

### 3.2.6. REPRODUCIBILIDAD

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes ( diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipo, etc.).

El diseño más cómodo y que consume menos tiempo es el siguiente:

Se analizan muestras de la formulación con una concentración teórica, cercana al 100 % , cuando menos por dos analistas, en dos días diferentes y por triplicado.

### 3.2.7. ESPECIFICIDAD PARA METODOS DE CONTROL DE CALIDAD

Con el método propuesto:

- a) analizar placebos del producto
- b) identificar la (s) respuesta (s) del (los) activo (s), y si procede, de los excipientes y lo de otras ---- substancia presentes.

NOTA: La prueba de especificidad del método se realiza de acuerdo a su aplicación, como el caso de producto en proceso o terminado. Pero si el método va a ser empleado para estudios de estabilidad se deberá cumplir con todo un protocolo de investigación.

### 3.2.8. TOLERANCIA

El estudio de la tolerancia del método analítico permite conocer la robustez del método validado sometido a diferentes condiciones de pH, fuerza iónica, porcentaje de modificador orgánico aplicable cuando el sistema de respuesta sea

cromatográfico, así como número de platos teóricos y factor de simetría entre otros. Algunas variaciones propuestas se consideran a continuación:

- variar por lo menos una unidad por arriba y por abajo del pH normal de trabajo
- variar por lo menos diez unidades hacia arriba y hacia abajo la fuerza iónica normal de trabajo
- si la fase móvil es una mezcla compleja, manejar combinaciones diferentes, de los constituyentes, aplicable solo cuando el sistema de respuesta sea cromatográfico
- si se manejan temperaturas probar con + 10 grados
- variar la longitud de onda + 2 nm con respecto a la longitud de onda de trabajo
- cuando la detección se lleve a cabo con un detector más específico, variar potencial de oxido-reducción, longitudes de excitación-emisión, según sea el caso.

#### LIMITE DE DETECCION

Es la mínima concentración de una substancia en una muestra la cual puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.

#### LIMITE DE CUANTIFICACION

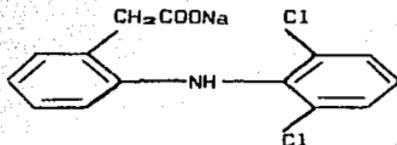
Es la menor concentración de una substancia en una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de operación establecidas.

### 3.3.0. PROPIEDADES DE DICLOFENACO SODICO<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>

NOMBRE: ácido 2-((2,6-diclorofenil)amino) bencenacético sal monosódica; (o-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de sodio.

FORMULA CONDENSADA:  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

FORMULA DESARROLLADA:



PESO MOLECULAR: 318.13 g/mol  
C 52.85%, H 3.17%, Cl 22.29%, N 4.40%, Na 7.23%, O 10.06%.

ASPECTO: Cristales color blanco

PUNTO DE FUSION: 283 - 285 grados centigrados.

ESPECTRO ULTRAVIOLETA. Presenta un máximo a 279, y un mínimo a 250 nm en agua. También se reporta un máximo a 280 y 202 nm, en etanol. Y a 280 nm en acetonitrilo al 50 %. En solución alcalina a 275 nm.

SOLUBILIDAD: Es soluble en etanol y agua.

ACCION TERAPEUTICA: Es una substancia activa no esteroide con acusadas propiedades antirreumáticas, antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

**FARMACOCINETICA:**

Se absorbe bien después de la administración oral. Cerca del 70 % de la dosis es excretada en la orina en 3 días, incluyendo un 20 a 40 % de un metabolito conjugado el 4-hidroxiciclofenaco (activo). Otros metabolitos identificados en orina son: 5 hidroxiciclofenaco, y 4,5 dihidroxiciclofenaco. Cerca del 10 al 20% de la dosis es excretado en la bilis como 4 hidroxiciclofenaco y menos del 5 % de la droga no sufre cambio alguno.

**DOSIS:**

75 A 150 mg / día.

### 3.4.0. ESPECIFICACIONES PARA MATERIA PRIMA DE DICLOFENACO SODICO. 14

DETERMINACION	ESPECIFICACION
DESCRIPCION	POLVO CRISTALINO COLOR BLANCO
SOLUBILIDAD	SOLUBLE EN AGUA Y ALCOHOL
IDENTIDAD AL U.V.	PRESENTA LOS MISMOS MAXIMOS Y MINIMOS QUE UNA SOLUCION DE REFERENCIA PREPARADA EN FORMA SIMILAR (CONCENT. = 10 mcg/ml)
PUNTO DE FUSION	283 - 285 GRADOS CENTIGRADOS
PERDIDA AL SECADO	NO MAS DEL 1 %
SUBSTANCIAS RELACIONADAS	POR C.C.F. LA MANCHA DE LA NTA. ES SIMILAR A LA DE LA SOLUCION DE REFERENCIA EN TAMAÑO, INTENSIDAD Y VALOR DE Rf.
VALORACION	98 -102 % EN BASE SECA

**ESPECIFICACIONES PARA DICLOFENACO GRAGEAS DE LIBERACION  
PROLONGADA. 14**

DETERMINACION	ESPECIFICACION
DESCRIPCION	GRAGEA CONCAVA DE COLOR AZUL, INSIPIDA E INODORA
IDENTIFICACION	POR C.C.F. LA MANCHA DE LA MTA. ES SIMILAR A LA DEL STD EN TAMAÑO, INTENSIDAD Y VALOR DE RF
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	85 - 115 %
SUBSTANCIAS RELACIONADAS	POR C.C.F. LA MANCHA DE LA MTA ES SIMILAR A LA DEL STD EN TAMAÑO, INTENSIDAD Y VALOR DE RF.
PRUEBA DE LIBERACION PROLONGADA	2 HORAS JUGO GASTRICO: < 10 % 2 HORAS JUGO INTESTINAL: 20-55 % 4 HORAS JUGO INTESTINAL: 35-70 % 6 HORAS JUGO INTESTINAL: 55-90 % 8 HORAS JUGO INTESTINAL: > 70 %
VALORACION	90 - 110 %

4.0.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

#### 4.1.0. MATERIALES Y REACTIVOS

- Etanol R.A. Baker
- Metanol R.A. Baker
- Solución reactivo de Karl-Fisher R.A. Baker
- Solución de ácido perclórico 0.1N Merck
- Acido acético glacial R.A. Baker
- Solución indicadora cristal violeta
- Agua desionizada
- Estándar secundario de diclofenaco sódico
- Espectrofotometro Beckman Mod. DU - 20
- Karl-Fisher ELECSA Mod. KFM
- Parrillas de agitación Corning
- Agitadores magnéticos
- Papel filtro Whatman No. 1, círculos de 11 cm de diámetro
- Matraz volumétrico de 50, 100, 200, 250, 500 ml
- Matraz Erlenmeyer de 125 ml
- Bureta de 10 ml con precisión de 0.05 ml
- Probeta de 50 ml
- Vaso de precipitados de 100 ml
- Pipeta volumétrica de 1 ml

PARA FINES PRACTICOS DE MANEJO DE DATOS, LOS LOTES UTILIZADOS EN LA VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA MATERIA PRIMA DE DICLOFENACO SODICO, SE MANEJARON COMO 1, 2 Y 3, LOS CUALES CORRESPONDEN A LOS SIGUIENTES: 045-1, DCS-9001 Y KI-30335 RESPECTIVAMENTE.

PROCEDIMIENTO

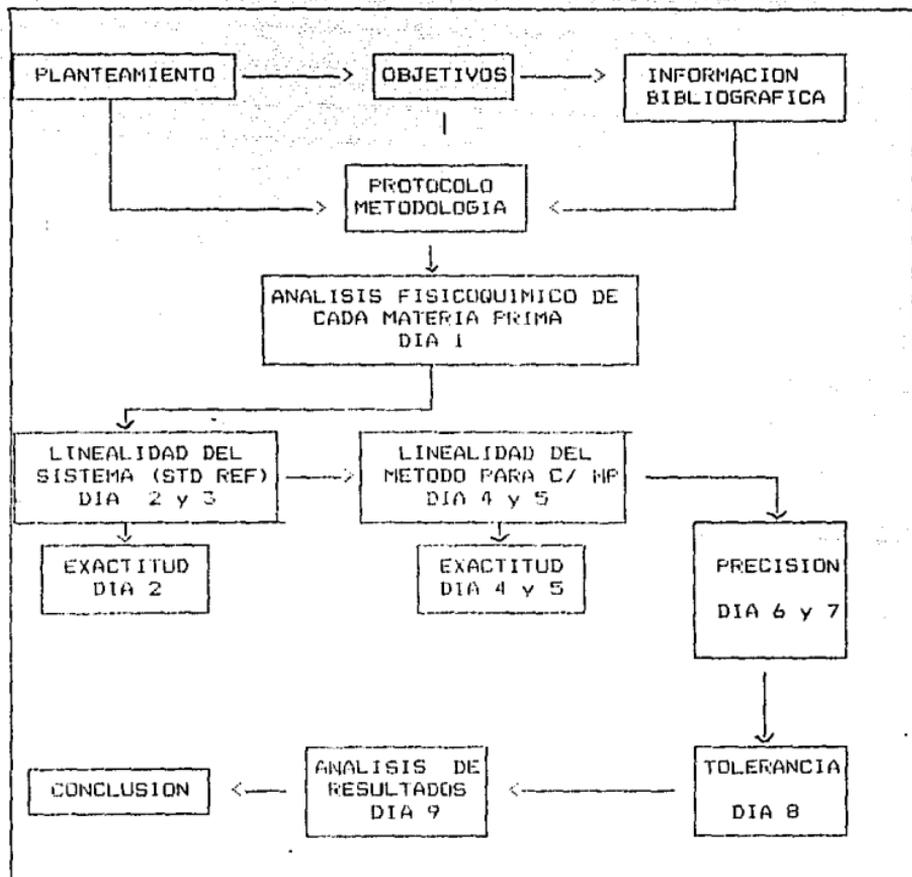


DIAGRAMA DE FLUJO DE LA VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA DICLOFENACO SODICO MATERIA PRIMA.

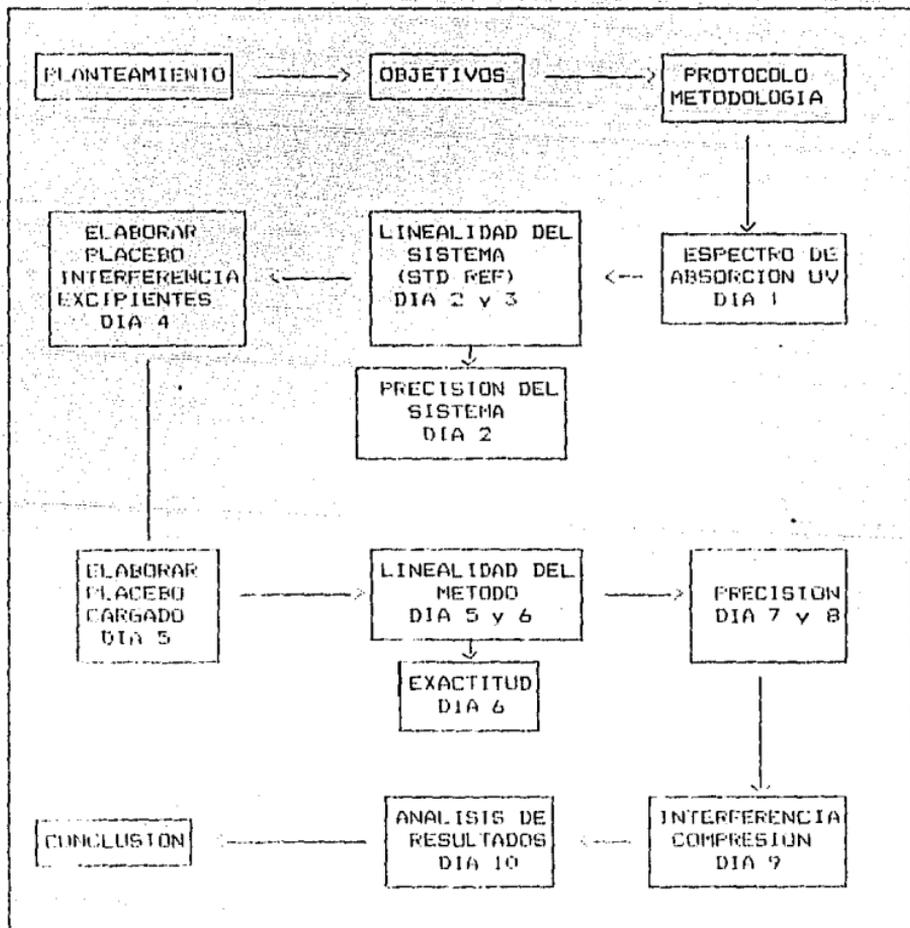


DIAGRAMA DE FLUJO EN LA VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA DICLOFENACO GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA.

*En la validación del método analítico para valoración de diclofenaco, materia prima y producto terminado, se optó por realizar una validación "global", es decir, se realizaron los ensayos en forma conjunta, como se indico en los diagramas de flujo, aprovechando que algunos parámetros pueden determinarse al mismo tiempo que se esta determinando otro. La ventaja de trabajar en está forma es reducir el tiempo de realización de la validación del método analítico.*

## 4.2.0. METODO DE VALORACION

4.2.1. PARA DICLOFENACO MATERIA PRIMA<sup>14</sup>

METODO: Por titulación con ácido perclórico

REACTIVOS: Acido perclórico SV 0.1 N  
Acido acético glacial  
Cristal violeta SI

## PROCEDIMIENTO.

Pesar exactamente alrededor de 300 mg de diclofenaco sódico materia prima y colocarlos en un matraz erlenmeyer de 125 ml. Adicionar 30 ml de ácido acético glacial, disolver. Adicionar 2 gotas de solución indicadora de cristal violeta, valorar con una solución de ácido perclórico 0.1 N. Realizar un blanco y hacer las correcciones necesarias.

Cada ml de HClO<sub>4</sub> 0.1 N equivale a 31.813 mg de

4

C H Cl NNaO  
14 10 2 2

NOTA: De acuerdo a la técnica de valoración de Diclofenaco sódico materia prima<sup>14</sup> indica que se debe pesar 400 mg del principio activo y disolver en 40 ml de ácido acético glacial. La variación en peso y volumen se propuso con el fin de utilizar en la valoración titrimétrica una bureta de capacidad de 10 ml con precisión de 0.05 ml.

**4.2.2. DICLOFENACO SODICO, GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

METODO: Espectrofotométrico

REACTIVOS: Estandar secundario de diclofenaco sódico  
Alcohol etílico R.A.

**PROCEDIMIENTO:**

**Preparación del estándar:**

Pesar exactamente alrededor de 50 mg de diclofenaco sódico estándar, y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver, y llevar al aforo con alcohol etílico RA, tomar 1 ml de la solución anterior y depositarlo en un matraz aforado de 50 ml y llevar al aforo con etanol.

Concentración final 10 mcg/ml.

**Preparación de la muestra:**

Pesar no menos de 20 grageas y triturar hasta polvo fino, pesar el equivalente a 50 mg de diclofenaco sódico y depositarlos en un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 50 ml de etanol y mezclar por espacio de 20 minutos, al final llevar al aforo con etanol. Filtrar la solución anterior a través de papel filtro Whatman No 1. Tomar del filtrado 1 ml y depositarlo en un matraz aforado de 50 ml, mezclar y llevar a volumen con etanol.

Concentración final 10 mcg/ml.

Determinar la absorbancia de la muestra y el estándar a una longitud de onda de 282 nm, utilizando etanol, como blanco para calibrar el aparato.

**MATERIA PRIMA**

1.- Realizar el análisis fisicoquímico de materia prima de cada lote , de acuerdo a la norma técnica para diclofenaco sódico.

**2.- Linealidad del sistema**

Realizar una curva de calibración, utilizando las siguientes cantidades de diclofenaco sódico estándar de referencia:

No de muestra	Cantidad mg	% teórico
1	270	90
2	285	95
3	300	100
4	315	105
5	330	110

La determinación de valoración se hace por triplicado para cada nivel (cantidad). Para el análisis, seguir la técnica propuesta de valoración de diclofenaco sódico. Realizar la curva por duplicado en dos días diferentes.

**3.- Linealidad del método**

Realizar la curva de calibración de cada lote de materia prima , utilizar las cantidades indicadas a continuación:

No de muestra	Cantidad mg	% Teórico
1	288	96
2	294	98
3	300	100
4	306	102
5	312	104

Realizar el ensayo de valoración para cada nivel por triplicado y en dos días diferentes, seguir procedimiento indicado en la técnica de valoración.

#### 4.- Exactitud y repetibilidad al 100 %

Para exactitud se realizará el análisis por sextuplicado para cada lote de materia prima, con muestras preparadas a partir de 300 mg que es la cantidad considerada como 100 % indicada en la linealidad del sistema. Para el análisis, seguir la técnica propuesta de valoración de materia prima.

NOTA: Para cada lote se pueden utilizar los resultados obtenidos en linealidad del método de las valoraciones realizadas al 100 % de la cantidad teórica.

#### 5.- Tolerancia del método

Para la tolerancia del método se ensayarán muestras por sextuplicado, de acuerdo a la técnica de análisis propuesta, con las siguientes modificaciones:

a) Usar para detectar el punto final solución indicadora de cristal violeta preparada el mismo día del análisis. Realizar el ensayo de valoración después de 24 días de preparada la solución indicadora de cristal violeta, usando el mismo lote de materia prima para el análisis.

b) Modificar el contenido de agua del medio de disolución. Determinar el contenido de agua en el ácido acético glacial (solución A). A partir del contenido de agua encontrado preparar una solución con ácido acético la cual contenga el doble de agua que la solución A (solución B). Preparar otra solución con ácido acético que contenga un 5 % de agua (solución C). Para todas las soluciones, determinar el contenido de agua por el método de Karl-Fisher. Realizar los ensayos de valoración de diclofenaco sódico materia prima, utilizando como medio de reacción las soluciones preparadas (A,B,C). Hacer las determinaciones el mismo día y por el mismo analista. En tolerancia del método se usará un solo lote (D).

**DICLOFENACO GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA*****Interferencia de excipientes en el método de cuantificación***

Elaborar un placebo de acuerdo a la formulación para diclofenaco grageas de liberación prolongada, es decir, proceder de acuerdo a la técnica de manufactura para la fabricación de la gragea a la cual no se le adiciona el principio activo.

Para determinar la interferencia de los excipientes, proceder a realizar 6 determinaciones, y registrar su valor de absorbancia a la longitud de onda de 282 nm. Para la determinación seguir técnica de análisis propuesta para producto terminado.

***Interferencia de la compresión en la exactitud del método analítico***

Para determinar la interferencia de la compresión, en el método de cuantificación, tabletear no menos de 30 grageas, en un tableteadora monopunzónica, pesando individualmente la cantidad equivalente de activo y placebo equivalente a una gragea, mezclar manualmente y comprimir una por una. Realizar ensayo de valoración por sextuplicado de acuerdo a la técnica de análisis propuesta para producto terminado.

### 1. - Linealidad del sistema

Construir una curva de calibración a partir de una misma solución patrón, realizando cada dilución por triplicado, incluyendo la concentración considerada como 100%.

Pesar exactamente alrededor de 50 mg de diclofenaco sódico, estándar de referencia y pasarlos a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver con 60 ml de alcohol R.A. y llevar al aforo con el mismo disolvente. Tomar de la solución anterior, el volumen indicado y llevar al volumen de aforo en cada dilución establecida, para obtener las concentraciones indicadas a continuación:

TOMAR DEL STOCK ml	VOLUMEN DE AFORO ml	CONCENTRACION mcg/ml
1	500	1.0
1	250	2.0
1	200	2.5
1	100	5.0
3	200	7.5
2	100	10.0
5	200	12.5
3	100	15.0
7	200	17.5
4	100	20.0
5	100	25.0
6	100	30.0

Leer las absorbancias de las soluciones anteriores a 282 nm, utilizando etanol, como blanco para ajustar el aparato a cero de absorbancia. Realizar la curva de calibración por duplicado en dos días diferentes.

## 2.- Precisión del sistema

Determinar la precisión de sistema, haciendo el análisis de valoración por sextuplicado de una misma solución estándar, cuya concentración corresponda al 100 % de la dosis indicada. Utilizar la misma solución patrón utilizada en linealidad del sistema, es decir, se pueden utilizar los mismos resultados obtenidos de valoración de la concentración indicada al 100 %. Seguir la técnica de análisis propuesta para producto terminado.

## 3.- Linealidad del método

Elaborar de acuerdo a la formulación un lote de placebo, a partir del cual se prepararán placebos cargados a los porcentajes indicados a continuación

No de muestra	Cantidad adicionada
	%
1	80
2	90
3	100
4	110
5	120

Pesar el equivalente de diclofenaco sódico y placebo para obtener las concentraciones indicadas. Depositar ambos en un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 50, ml de etanol, y mezclar por espacio de 20 minutos, al final llevar al aforo con etanol. Filtrar la solución anterior a través de papel filtro Whatman No 1. Tomar del filtrado 1 ml y depositarlo en un matraz aforado de 50 ml, mezclar y llevar a volumen con etanol. Preparar un estándar cuya concentración sea de 10 mcg/ml. Determinar la absorbancia de las muestras y el estándar a 282 nm, usar etanol como blanco de ajuste. Determinar la cantidad de diclofenaco sódico en cada muestra. Cada nivel de concentración se analiza por triplicado. Realizar la curva en dos días diferentes.

#### 4.- Exactitud y repetibilidad al 100%

Elaborar seis placebos cargados en forma independiente como esta indicado en linealidad del método para la cantidad etiquetada como 100%.

NOTA: El mismo día en que se prepare linealidad del sistema pueden prepararse las 6 muestras para exactitud, de las cuales tres se pueden tomar para linealidad, y de esta forma realizar ambas pruebas en el mismo día. Esta prueba debe de ser realizada por el mismo analista y bajo las mismas condiciones de operación.

Seguir para el ensayo el método de valoración propuesto para producto terminado.

#### 5.- Precisión (reproducibilidad)

Determinar el porcentaje de diclofenaco sódico de una muestra homogénea, cuya concentración sea cercana al 100 % de la concentración teórica establecida. Lo anterior se hará por sextuplicado por dos analistas y en dos días diferentes, para la preparación de las muestras proceder como lo indica linealidad del método para la concentración de 100%.

NOTA: En esta determinación pueden utilizarse los datos de exactitud, para complementar el modelo propuesto de evaluación de la precisión (reproducibilidad).

Para el ensayo de valoración seguir la técnica propuesta de producto terminado.

**RESULTADOS**

MATERIA PRIMA  
DICLOFENACO SODICO

ANALISIS FISICOQUIMICO DE LAS MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS EN  
VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA DICLOFENACO

LOTE 1

DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADO
DESCRIPCION	POLVO CRISTALINO COLOR BLANCO	POLVO CRISTALINO COLOR BLANCO
SOLUBILIDAD	SOLUBLE AGUA Y ALCOHOL	SOLUBLE AGUA Y ALCOHOL
IDENTIDAD AL U.V.	PRESENTA LOS MISMOS MAXIMOS Y MINIMOS QUE LA SOLUCION DE REFERENCIA	250 nm std 0.228 250 nm mta 0.226 279 nm std 0.331 279 nm mta 0.229
PUNTO DE FUSION	283-285°C.	283-284°C.
PERDIDA AL SECADO	NO MAS DEL 1 %	0.06 %
SUBSTANCIAS RELACIONADAS	FOR CCF LA MTA ES SIMILAR AL STD EN INTENSIDAD , TAMAFIO Y VALOR Rf	FOR CCF LA MTA ES SIMILAR AL STD EN INTENSIDAD , TAMAFIO CON UN Rf = 0.8

## LOTE 2

DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADO
DESCRIPCION	POLVO CRISTALINO COLOR BLANCO	POLVO CRISTALINO COLOR BLANCO
SOLUBILIDAD	SOLUBLE EN AGUA Y ALCOHOL	SOLUBLE EN AGUA Y ALCOHOL
IDENTIFICACION AL UV	PRESENTA LOS MISMOS MAXIMOS Y MINIMOS - QUE EL STD.	250 nm Std 0.224 Mta 0.226 279 nm Std 0.424 Mta 0.425
PUNTO DE FUSION	283 - 285 °C	283 -284 °C
PERDIDA AL SECA- DO	NO MAS DEL 1.0 %	0.36%
SUBSTANCIAS RE-- LACIONADAS	POR CCF LA MUESTRA ES SIMILAR AL STD	POR CCF APARECE UNA MANCHA SIMILAR AL STD. DE rf 0.8

## LOTE 3

DETERMINACION	ESPECIFICACION	R E S U L T A D O
DESCRIPCION	POLVO CRISTALINO COLOR BLANCO	POLVO CRISTALINO COLOR BLANCO
SOLUBILIDAD	SOLUBLE EN AGUA Y ALCOHOL	SOLUBLE EN AGUA Y ALCOHOL
IDENTIDAD AL U.V.	PRESENTA LOS MISMOS MAXIMOS Y MINIMOS -- QUE EL STD	250 nm Std 0.228 Mta 0.226 279 nm Std 0.430 Mta 0.429
PUNTO DE FUSION	283 - 285°C	283 - 284°C
PERDIDA AL SECA-- DO.	NO MAS DE 1.0 %	0.21 %
SUBSTANCIAS RE-- LACIONADAS	POR CCF LA MUESTRA ES SIMILAR AL STD	POR CCF APARECE UNA MANCHA SIMILAR AL STD DE $r_f = 0.8$

## LINEALIDAD DEL SISTEMA

Los datos de volumen gastado de ácido perclórico, para cada muestra de diclofenaco sódico estándar secundario se muestran en la tabla 4.

PESO MTA. mg	D I A 1	D I A 2
	VOLUMEN $\text{HClO}_4$ ml	VOLUMEN $\text{HClO}_4$ ml
270	8.45	8.45
	8.45	8.45
	8.45	8.45
	x= 8.45	8.45
285	8.90	8.90
	8.90	8.90
	8.90	8.90
	x= 8.90	8.90
300	9.40	9.40
	9.40	9.40
	9.40	9.40
	x= 9.40	9.40
315	9.85	9.85
	9.85	9.85
	9.85	9.85
	x= 9.85	9.85
330	10.35	10.35
	10.35	10.35
	10.35	10.35
	x= 10.35	10.35

TABLA 4 VOLUMEN CONSUMIDO DE  $\text{HClO}_4$  EN VALORACION DE DICLOFENACO SODICO ESTANDAR SECUNDARIO.

## LINEALIDAD DEL METODO

Los resultados obtenidos para linealidad del método se muestran en la tabla 5.

PESO MTA  ( mg )	VOLUMEN GASTADO ( ml )					
	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3	
	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2
270	8.35	-	-	-	-	-
	8.35	-	-	-	-	-
	8.35	-	-	-	-	-
	x= 8.35					
288	8.95	8.95	8.90	8.95	8.90	8.90
	8.95	8.95	8.90	8.95	8.90	8.90
	8.95	8.90	8.90	8.90	8.90	8.90
	x= 8.95	8.93	8.90	8.93	8.90	8.90
294	9.15	9.15	9.15	9.15	9.15	9.20
	9.15	9.15	9.15	9.15	9.15	9.15
	9.1	9.15	9.15	9.15	9.15	9.15
	x= 9.15	9.15	9.15	9.15	9.15	9.17
300	9.35	9.35	9.30	9.35	9.30	9.40
	9.3	9.35	9.30	9.35	9.30	9.35
	9.35	9.35	9.30	9.35	9.30	9.35
	x= 9.35	9.35	9.30	9.35	9.30	9.37
306	9.50	9.55	9.50	9.50	9.50	9.50
	9.50	9.55	9.50	9.50	9.50	9.50
	9.50	9.50	9.50	9.50	9.50	9.50
	x= 9.50	9.53	9.50	9.50	9.50	9.50
312	9.70	9.70	9.65	9.70	9.70	9.70
	9.70	9.70	9.65	9.70	9.70	9.75
	9.70	9.70	9.65	9.70	9.70	9.70
	x= 9.70	9.70	9.65	9.70	9.70	9.72
330	10.25	-	-	-	-	-
	10.25	-	-	-	-	-
	10.25	-	-	-	-	-
	x= 10.25					

TABLA 5 VOLUMEN CONSUMIDO DE HClO<sub>4</sub> EN VALORACION DE DICLOFENACO SODICO EN 3 LOTES DE M. P.

## LINEALIDAD DEL METODO

Los porcentajes recuperados de Diclofenaco sódico para cada lote de materia prima, y para cada día se muestran en la tabla 6. La cantidad considerada como 100% es 300 mg.

PORCENTAJE ADICIONADO	PORCENTAJE RECUPERADO					
	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3	
	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2	DIA 1	DIA 2
90	88.90	-	-	-	-	-
	88.90	-	-	-	-	-
	88.90	-	-	-	-	-
96	95.29	95.29	94.75	95.29	94.76	94.76
	95.29	95.29	94.75	95.29	94.76	94.76
	95.29	94.76	94.75	94.76	94.76	94.76
98	97.42	97.42	97.42	97.72	97.42	97.95
	97.42	97.42	97.42	97.72	97.42	97.42
	97.42	97.42	97.42	97.72	97.42	97.42
100	99.55	99.55	99.01	99.55	99.55	100.00
	99.55	99.55	99.01	99.55	99.55	99.55
	99.55	99.55	99.01	99.55	99.55	99.55
102	101.14	101.68	101.14	101.14	101.14	101.14
	101.14	101.68	101.14	101.14	101.14	101.14
	101.14	101.14	101.14	101.14	101.14	101.14
104	103.27	103.27	102.74	103.27	103.27	103.27
	103.27	103.27	102.74	103.27	103.27	103.80
	103.27	103.27	102.74	103.27	103.27	103.27
110	109.13	-	-	-	-	-
	109.13	-	-	-	-	-
	109.13	-	-	-	-	-

TABLA 6. PORCENTAJE RECUPERADO DE DICLOFENACO SODICO EN 3 LOTES DE MATERIA PRIMA.

## EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%

Los resultados se indican en la tabla 7, para cada lote de materia prima de Diclofenaco Sódico.

NUMERO DE L O T E	PESO MUESTRA mg	VOLUMEN HC10 <sub>4</sub> ml	% DICLOFENACO
1	300.0	9.35	99.55
	300.6	9.35	99.35
	300.4	9.35	99.41
	299.7	9.35	99.65
	300.1	9.35	99.51
	300.0	9.35	99.55
			x= 99.50
2	300.0	9.30	99.01
	300.4	9.35	99.41
	300.7	9.30	98.78
	300.6	9.30	98.82
	299.3	9.25	98.71
	299.5	9.30	99.18
			x=98.98
3	299.7	9.25	98.58
	299.9	9.30	99.05
	300.4	9.30	98.88
	300.0	9.30	99.01
	300.1	9.30	98.98
	300.2	9.30	98.95
			x=98.91

TABLA 7 VOLUMEN CONSUMIDO DE HC10<sub>4</sub>, EN VALORACION DE DICLOFENACO SODICO M.P., EN 3 LOTES. Y PORCENTAJE RECUPERADO.

## PRECISION

Los porcentajes de recobro experimentales de Diclofenaco Sódico, para cada lote de materia prima se muestran en la tabla 8.

NUMERO DE L O T E	ANALISTA	DIA 1 % D i c l o f e n a c o	DIA 2
1	1	99.55	99.55
		99.55	99.55
		99.55	99.55
	2	99.55	99.01
		99.55	99.55
		99.55	99.55
2	1	99.01	98.48
		99.01	99.01
		99.01	99.01
	2	99.01	99.01
		99.01	99.01
		99.01	99.01
4	1	99.55	99.01
		99.01	99.01
		99.01	99.01
	2	98.48	99.01
		98.48	99.01
		99.01	99.01

TABLA 8 PORCENTAJES DE RECUBRO PARA 3  
LOTES DE DICLOFENACO SODICO, POR  
TITULACION CON HClO<sub>4</sub>.

## TOLERANCIA DEL METODO

1.- Efecto del tiempo (envejecimiento) de la solución indicadora cristal violeta, usada en la valoración por titulación con ácido perclórico 0.1 N. Los resultados de porcentajes de valoración de diclofenaco sódico para un solo lote (1). se muestran en la tabla No. 9.

TIEMPO DE PREPARACION CRISTAL VIOLETA S.I.	% DICLOFENACO
RECIEN PREPARADO	99.55 99.55 99.55 99.50 99.55 99.55 X=99.54
A 24 DIAS PREPARADO	99.01 99.55 99.55 99.55 99.55 99.55 X=99.46

TABLA 9 PORCENTAJES DE DICLOFENACO SODICO  
VARIANDO EL TIEMPO DE PREPARACION  
DE LA SOLUCION INDICADORA C.V.

## TOLERANCIA DEL METODO

2.- Efecto del contenido de agua en el ácido acético utilizado para la valoración de diclofenaco sódico con ácido perclórico 0.1 N.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 10.

% DE AGUA EN $\text{CH}_3\text{COOH}$	PESO MTA. mg	VOLUMEN CONSUMIDO ml	% DICLOFENACO SODICO
0.6	299.9	9.40	100.13
	299.9	9.35	99.60
	300.1	9.35	99.53
	311.2	9.70	99.58
	299.6	9.35	99.70
	300.0	9.35	99.57
			X=99.685
1.14	301.2	9.40	99.70
	301.3	9.45	100.20
	300.0	9.40	100.10
	301.1	9.40	99.73
	300.0	9.35	99.57
	300.0	9.35	99.57
			X=99.812
5.02	299.9	8.35	88.95
	330.1	10.25	99.20
	301.1	9.50	100.79
	300.2	10.55	112.27
	300.0	10.2	108.62
	300.0	9.55	101.70
			X=101.92

TABLA 10 APORTAJES DE DICLOFENACO SODICO  
USANDO DIFERENTES CONDICIONES DE  
CONTENIDO DE AGUA EN EL ACIDO ACETICO.

**PRODUCTO TERMINADO**  
**DICLOFENACO GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

INTERFERENCIA DE LOS EXCIPIENTES EN EL MÉTODO DE  
CUANTIFICACION PARA DICLOFENACO .  
(Especificidad del método)

Las respuestas obtenidas para evaluar la interferencia de los excipientes en el método de cuantificación se muestran en la tabla 11.

NO. DE MUESTRA	CANTIDAD PESADA mg	ABSORBANCIA
1	100.0	0.002
2	98.0	0.002
3	79.8	0.001
4	101.5	0.002
5	100.0	0.001
6	100.0	0.000
		X = 0.001

TABLA 11 VALORES DE ABSORBANCIA OBTENIDOS DE PLACEBOS DE DICLOFENACO GRAGEAS, POR ESPECTROFOTOMETRIA.

Porcentajes de recobro de placebos cargados al 100% se indican en la tabla 12.

NO. DE MUESTRA.	PESO DE MUESTRA mg.	ABSORBANCIA	PORCENTAJE DE DICLOFENACO
1	99.8	0.433	99.77
2	99.2	0.436	100.4
3	100.0	0.436	100.46
4	101.0	0.438	100.92
5	100.5	0.434	100.00
		STD REF 0.434	X = 100.31

TABLA 12. PORCENTAJES DE RECOBRO EN PLACEBOS CARGADOS AL 100% DE DICLOFENACO GRAGEAS.

INTERFERENCIA DE LA COMPRESION EN LA EXACTITUD DEL METODO ANALITICO

Se comprimieron en una tableteadora monopunzónica "Montaña", 30 unidades. De las cuales se escogieron al azar 20 para ser usadas en ensayos de valoración de Diclofenaco. Los pesos de cada una de ellas se muestran en la tabla 13.

MTA. NO.	PESO (mg)	MTA. NO.	PESO (mg)
1	195.3	11	195.5
2	189.7	12	193.2
3	195.2	13	194.2
4	193.8	14	196.5
5	195.7	15	194.4
6	194.1	16	194.4
7	193.9	17	194.5
8	196.0	18	195.6
9	195.6	19	194.6
10	191.2	20	194.7

TABLA 13 PESO DE CADA TABLETA PARA ENSAYO DE VALORACION DE DICLOFENACO

INTERFERENCIA DE LA COMPRESION EN LA EXACTITUD DEL METODO ANALITICO

La tabla 14 muestra los porcentajes de recobro en la valoración de muestras de Diclofenaco, a partir de comprimidos con peso de 200 y 500 mg.

MTA NO.	PESO COMPRIMIDO (mg)	ABSORBANCIA	PORCENTAJE DICLOFENACO
1	200	0.425	98.71
2		0.428	98.61
3		0.428	98.51
4		0.426	98.83
5		0.425	98.51
6		0.427	98.87
		STD REF 0.431	X= 98.67
1	500	0.429	99.61
2		0.428	99.37
3		0.431	100.07
4		0.429	99.61
5		0.431	100.07
6		0.430	99.84
		STD REF 0.430	X= 99.76

TABLA 14 PORCENTAJES DE RECOBRO EN MUESTRAS DE DICLOFENACO A PARTIR DE COMPRIMIDOS CON PESO DE 200 Y 500 MG.

## LINEALIDAD DEL SISTEMA

Los resultados obtenidos para linealidad del sistema se muestran en la tabla 15.

No de Nta.	Concentración mcg/ml	A b s o r b a n c i a			$\bar{X}$	C.V. %
<u>D I A 1</u>						
1	1.0	0.048	0.049	0.050	0.050	2.0
2	2.0	0.091	0.091	0.089	0.090	1.28
3	2.5	0.109	0.110	0.110	0.110	0.52
4	5.0	0.224	0.224	0.225	0.224	0.26
5	7.5	0.327	0.327	0.327	0.327	0.00
6	10.0	0.434	0.433	0.434	0.434	0.13
7	12.5	0.549	0.550	0.551	0.550	0.18
8	15.0	0.654	0.654	0.652	0.653	0.18
9	17.5	0.765	0.767	0.765	0.765	0.15
10	20.0	0.878	0.876	0.873	0.876	0.29
11	25.0	1.091	1.090	1.089	1.090	0.09
12	30.0	1.309	1.307	1.311	1.309	0.15
<u>D I A 2</u>						
1	1.0	0.050	0.049	0.050	0.050	1.15
2	2.0	0.095	0.093	0.097	0.095	0.70
3	2.5	0.105	0.105	0.104	0.105	0.55
4	5.0	0.221	0.220	0.221	0.221	0.26
5	7.5	0.328	0.332	0.330	0.330	0.61
6	10.0	0.434	0.430	0.432	0.432	0.46
7	12.5	0.545	0.548	0.545	0.546	0.32
8	15.0	0.650	0.650	0.650	0.650	0.00
9	17.5	0.766	0.764	0.764	0.765	0.15
10	20.0	0.874	0.876	0.872	0.874	0.23
11	25.0	1.091	1.089	1.092	1.091	0.14
12	30.0	1.305	1.302	1.307	1.305	0.19

TABLA 15 VALORES DE ABSORBANCIA DETERMINADOS A CADA CONCENTRACION DE DICLOFENACO, PARA LINEALIDAD DEL SISTEMA.

## PRECISION DEL SISTEMA

Los resultados para precisión del sistema se reportan en la tabla 16 como porcentajes de Diclofenaco.

NO DE MUESTRA	ABSORBANCIA	% DICLOFENACO SODICO
1	0.431	99.31
2	0.430	100.92
3	0.436	100.46
4	0.431	99.77
5	0.434	100.00
6	0.434	100.00
Estándar de referencia	0.434	

TABLA 16 PORCENTAJES OBTENIDOS DE DICLOFENACO POR EL METODO DE ESPECTROFOTOMETRIA

## LINEALIDAD DEL METODO

Los resultados de porcentajes de recobro se muestran en la tabla 17 para Diclofenaco.

PORCENTAJE ADICIONADO	A B S O R B A N C I A			PORCENTAJE RECUPERADO		
	D I A 1					
80	0.348	0.346	0.345	80.18	79.72	79.49
90	0.389	0.391	0.390	89.63	90.09	89.86
100	0.432	0.434	0.433	99.54	100.00	99.77
110	0.476	0.475	0.478	109.68	109.45	110.14
120	0.521	0.519	0.519	120.05	119.58	119.58
STD REF	0.434					
D I A 2						
80	0.345	0.349	0.350	79.13	80.04	80.27
90	0.396	0.391	0.392	90.82	89.68	89.91
100	0.436	0.436	0.436	100.00	100.00	100.92
110	0.486	0.479	0.481	111.47	109.86	110.32
120	0.525	0.519	0.526	120.41	119.04	120.64
STD REF	0.436					

TABLA 17 PORCENTAJE RECUPERADO DE PLACEBOS  
CARGADOS DE DICLOFENACO, EN 2 DIAS.

## EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100 %

Los porcentajes de recobro para exactitud y repetibilidad al 100% se indican en la tabla 1B.

NO. DE MUESTRA	ABSORBANCIA	% DICLOFENACO SODICO
1	0.430	99.72
2	0.429	99.49
3	0.428	99.25
4	0.430	99.72
5	0.431	99.95
6	0.432	100.19
Estándar de referencia	0.431	X= 99.72

TABLA 1B PORCENTAJES DE RECOBRO DE  
DICLOFENACO, OBTENIDOS POR  
ESPECTROFOTOMETRIA.

## REPRODUCIBILIDAD

Los porcentajes obtenidos de Diclofenaco para reproducibilidad se muestran en la tabla 19.

ANALISTA 1			ANALISTA 2		
PESO mg	ABSORBANCIA	% DICLOFENACO	PESO	ABSORBANCIA	% DICLOFENACO
D I A 1					
50.7	0.433	99.31	50.0	0.427	99.07
50.0	0.428	99.53	50.0	0.428	99.30
50.2	0.431	99.83	50.0	0.431	100.00
48.8	0.418	99.60	50.0	0.433	100.46
50.5	0.430	99.01	50.0	0.431	100.00
49.7	0.424	99.20	50.0	0.433	100.46
STD REF	0.431		STD REF	0.432	
D I A 2					
50.0	0.432	100.00	50.0	0.431	99.78
50.0	0.430	99.54	50.1	0.432	100.00
50.0	0.428	99.07	50.0	0.432	100.00
50.0	0.431	99.77	50.2	0.433	100.23
50.0	0.431	99.77	50.5	0.435	100.69
50.0	0.429	99.30	50.0	0.430	99.76
STD REF	0.431		STD REF	0.432	

TABLA 19 % DE RECOBROS DE DICLOFENACO  
PARA 2 ANALISTAS EN 2 DIAS  
DIFERENTES.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

MATERIA PRIMA  
DICLOFENACO SODICO

**LINEALIDAD DEL SISTEMA**

La relación de cantidad adicionada contra volumen consumido en ml de ácido perclórico 0.1 N, tiene un coeficiente de regresión de 0.999668 y un coeficiente de determinación de 0.999335, con un coeficiente de variación de 0.15 %. Un valor de la pendiente de 0.031667, y un valor de la ordenada al origen de - 0.11. El modelo lineal representa de manera correcta la cantidad adicionada contra la respuesta medida. En la tabla 20 se muestra el modelo gráfico de la relación de ambas variables.

# LINEALIDAD DEL SISTEMA DICLOFENACO MATERIA PRIMA

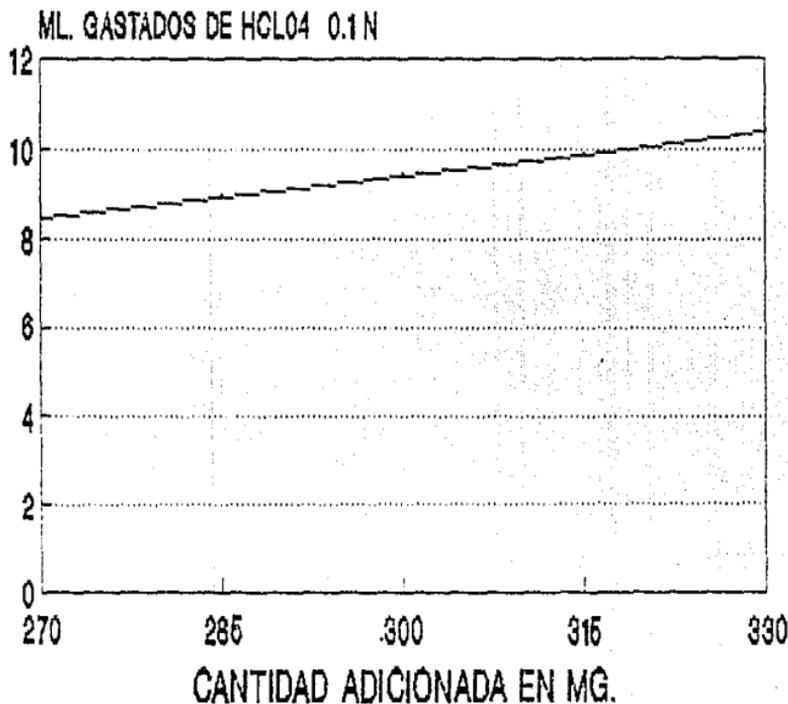


TABLA 20 MODELO GRAFICO QUE REPRESENTA LA RELACION DE CANTIDAD  
ADICIONADA DE DICLOFENACO Y VOLUMEN CONSUMIDO DE HCL04. 0.1 N

## LINEALIDAD DEL METODO

Para linealidad del método en materia prima, se trabajo porcentaje recuperado de diclofenaco sódico, considerando como 100 %, 300 mg; en base a esta cantidad se obtuvo el porcentaje recuperado para cada nivel. En la tabla 21 se muestran los parámetros evaluados para linealidad para cada lote de materia prima.

LOTE	1		2		3	
	1	2	1	2	1	2
PARAMETROS EVALUADOS						
PENDIENTE	1.006866	1.019775	0.98523	0.986816	1.037109	1.045898
LSIC	1.022614	1.066216	1.038577	1.041927	1.09031	1.125525
LIIC	0.991119	0.973335	0.931882	0.931706	0.983909	0.966272
tcal	0.9126	0.919939	-0.598153	-0.516809	1.506969	1.2453
ttab	2.16	2.16	2.16	2.16	2.16	2.16
ORDENADA AL ORIGEN						
LSIC	-1.147266	-2.59375	0.5	0.679688	-4.46875	-5.25
LIIC	0.136217	-2.05219	5.836926	6.192983	0.8534	2.71585
tcal	-3.024748	-7.23969	-4.836926	-4.833608	-9.790898	-13.21582
ttab	-1.900229	-1.206115	0.202401	0.266337	-1.813983	-1.423846
COEFICIENTE DE DETERMIN.	0.998940	0.997309	0.991911	0.992964	0.992746	0.988277
MEDIA DEL % RECUPERA DESV. EST.	99.2372	99.3685	99.01228	99.35912	99.22429	99.32966
DEL % RECUP DESV. EST.	0.228788	0.240906	0.265165	0.277505	0.300669	0.42521
RELATIVA	0.230546	0.242437	0.2678	0.279295	0.303019	0.42808
LSIC (X)	99.34134	99.5019	99.15913	99.5128	99.39079	99.56514
LIIC (X)	99.13306	99.23509	98.86544	99.20544	99.05779	99.09419
tcal	-15.27879	10.15259	-14.42653	-8.944367	-9.992108	-6.10573
ttab	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3

TABLA 21 PARAMETROS EVALUADOS EN LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA DICLOFENACO-EN 3 LOTES DE DE MATERIA PRIMA.

## LINEALIDAD DEL METODO

Para la evaluación de la linealidad del método se trabajó en un intervalo de cantidades adicionadas que comprendieran no solo el límite inferior y el límite superior de pureza de materia prima de Diclofenaco, sino también un 2 % abajo del límite inferior y un 2% por arriba del límite superior, para estudiar la respuesta del método de valoración bajo estas condiciones. Es decir, se trabajó en un intervalo del 96 al 104 %, con excepción de lote 1 en el día 1, en el cual se amplió este intervalo de 90 a 110 % incluyendo los niveles de cantidades adicionadas de el resto de los lotes y para cada día.

La relación de porcentaje adicionado y porcentaje recuperado de diclofenaco sódico para los 3 lotes de materia prima y para cada día sigue un relación lineal del tipo  $y = mx + b$ , incluyendo los datos del lote 1 en el día 1. En todos los casos el valor de la pendiente (m) estadísticamente es igual a 1. Así como la ordenada al origen en cada caso estadísticamente es cero.

El modelo lineal representa de manera correcta la relación entre porcentaje adicionado y porcentaje recuperado, existiendo una relación altamente significativa entre estos valores.

Para todos los lotes de materia prima el coeficiente de determinación es mayor de 0.98.

El valor promedio del porcentaje recuperado en todos los casos tiene una desviación estándar menor de 0.5.

La relación que existe entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada es reproducible en diferentes días y para cada lote de materia prima.

En la tabla No 22 se muestra el modelo gráfico de la relación de cantidad adicionada vs cantidad recuperada.

# LINEALIDAD DEL METODO DICLOFENACO MATERIA PRIMA

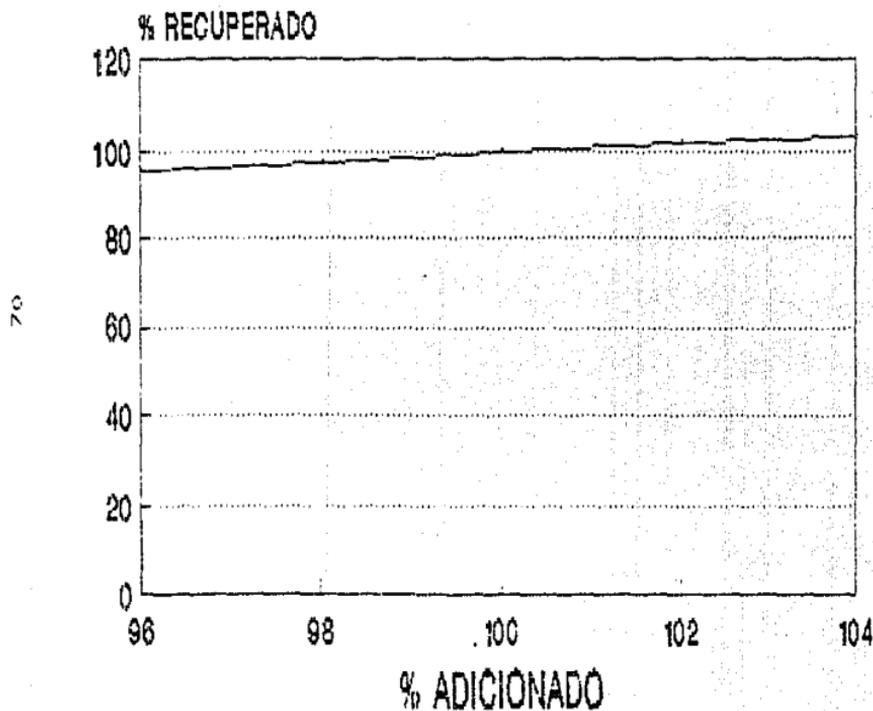


TABLA 22

MODELO GRAFICO QUE REPRESENTA LA RELACION DE  
% ADICIONADO VS % RECUPERADO DE DICLOFENACO

## EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100 %

Se evaluó la exactitud para cada lote de materia prima, los resultados se indican en la tabla 23.

PARAMETROS EVALUADOS	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
MEDIA ARITMETICA	99.5033	98.98501	98.90833
DESVIACION STD	0.104585	0.268095	0.170018
COEF. DE VARIACION (%)	0.105105	0.270844	0.171895
ERROR ESTANDAR	0.042696	0.109449	0.06941
INTERVALO DE CONFIANZA PARA EL VALOR MEDIO			
LIMITE.SUPE.DE CONF.	99.39356	99.2664	99.08678
LIMITE.INFE.DE CONF.	99.39356	98.70361	98.72988
tcal	-11.63271	-9.273618	-15.72787
ttab	2.57	2.57	2.57

TABLA 23 VALORES ESTADISTICOS ENCONTRADOS A PARTIR DE LOS RECUBROS EXPERIMENTALES, PARA CADA LOTE DE MATERIA PRIMA DE DICLOFENACO SODICO.

De acuerdo a la tabla 23, tcal es mayor que ttab, lo que indica que la hipótesis de  $x = u$ , donde  $u = 100\%$ , se rechaza, y el método estadísticamente no se considera exacto, con un nivel de significancia de 0.05. Sin embargo, para fines prácticos se puede considerar exacto, ya que los porcentajes recuperados son cercanos al 100 %, y la variación entre cada determinación es pequeña, con un C.V. menor de 1.5, siendo incluso menores de 0.5 %. Para cada lote de materia prima el porcentaje de diclofenaco sódico se encuentra por encima de 98 % y es menor del 102 %.

## REPRODUCIBILIDAD

Para reproducibilidad se siguió el modelo propuesto:  
 $y_{ijk} = \mu + \alpha(i) + \beta(j) + E_{ijk}$ , para el análisis por triplicado para dos analistas en dos días diferentes. los resultados estadísticos se encuentran en la tabla 24, para cada lote de materia prima.

LOTE	FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRA.	MEDIA DE CUADRAD.	Fcal	Ftab
1	ANALISTA	1	0.007813	0.007813	0.25	18.5
	DIA	2	0.0625	0.03125	1.292929	4.46
	ERROR EXP.	8	0.193359	0.02417	-	-
2	ANALISTA	1	0.015625	0.015625	1	18.5
	DIA	2	0.03125	0.015625	0.64	4.46
	ERROR EXP.	8	0.195313	0.024414	-	-
3	ANALISTA	1	0.226563	0.226563	2.071429	18.5
	DIA	2	0.21875	0.109375	2.251256	4.46
	ERROR EXP.	8	0.388672	0.048582	-	-

TABLA 24 ANALISIS DE VARIANZA (ANADVA) PARA CADA LOTE DE MATERIA PRIMA DE DICLOFENO

En la Tabla 25 se muestran los parámetros para evaluación de la precisión para cada lote de materia prima de diclofenaco.

NO. LOTE	COEFICIENTE DE VARIACION TOTAL	REPETIBILIDAD	REPRODUCIBILIDAD	
			INTER DIA/ANAL.	INTER/ANA .
1	0.156168	0.304715	0.095217	0.095217
2	0.154693	0.30625	0.30625	0.30625
3	0.279848	0.432019	0.279007	0.273918

TABLA 25 PARAMETROS ENCONTRADOS PARA EVALUACION DE LA PRECISION PARA CADA LOTE DE MATERIA PRIMA DE DICLOFENACO.

A través de un análisis de la variancia de los datos de cada lote de materia prima el analista no presenta efecto sobre la valoración de diclofenaco sódico y no existe efecto de los días para un analista en el ensayo. Lo anterior se cumple exclusivamente bajo los factores analizados al validar el método.

El coeficiente de variación total para el método es menor del 2 % para los lotes analizados, incluso son menores del 1% en todos los casos, lo que implica que el método cumple con los parámetros estadísticos para valoraciones titrimétricas. En cuanto a la repetibilidad y reproducibilidad (interdía-analista e inter-analista) son adecuados para que el método pueda ser usado en análisis de diclofenaco.

## TOLERANCIA DEL METODO

*A.- Efecto del tiempo ( envejecimiento ) en la solución indicadora de cristal violeta.*

Al utilizar en la valoración de diclofenaco solución indicadora recién preparada y con 24 días de preparada, no hay diferencia significativa en los valores promedio de las determinaciones, ya que el valor de  $t_{cal}$  es 0.63, siendo menor que el valor de  $t_{tab}$  de 2.23, para la hipótesis probada de  $\mu_1 = \mu_2$

*B.- Efecto del contenido de agua en el ácido acético para valoración de diclofenaco con ácido perclórico 0.1 N.*

En los casos en los que se usó ácido acético glacial (conteniendo 0.6% de agua) y ácido acético (conteniendo 1.14% de agua), no hay alguna diferencia al realizar la valoración, los promedios de las determinaciones no presentan diferencias significativas, es decir, se puede realizar la validación en ácido acético hasta con un contenido de agua de 1.14%, con el cual se obtienen resultados exactos y precisos. ( $t_{cal} = 0.88$  ,  $t_{tab} = 2.23$ )

Sin embargo, al aumentar el contenido de agua a 5.02%, existe una variación significativa y una interferencia grande en la detección del punto final por la presencia de agua, es decir el punto de vire del indicador ya no es rápido y nítido, lo que conlleva a un error para determinar el volumen gastado de ácido perclórico, incluso esto mismo sucede con el blanco de reactivos utilizado. Los resultados comparativos se muestran en la tabla No 26.

% de H <sub>2</sub> O en CH <sub>3</sub> COOH	Valor promedio % diclofenaco	Desviación estándar	C.V. %
0.6	99.685	0.225278	0.22
1.14	99.812	0.271987	0.27
5.02	101.920	8.111191	7.8

TABLA 26 VALORES COMPARATIVOS DE LAS CONDICIONES EN LAS QUE SE TRABAJÓ EL DICLOFENACO, PARA TOLERANCIA DEL METODO.

A pesar de que se trabajaron tres condiciones de contenido de agua no se estableció, hasta que porcentaje de agua en el ácido acético se puede realizar la valoración del principio activo y obtener valores del ensayo exactos y precisos.

**PRODUCTO TERMINADO**  
***DICLOFENACO GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA***

INTERFERENCIA DE LOS EXCIPIENTES EN EL METODO  
DE VALORACION PARA DICLOFENACO  
(ESPECIFICIDAD DEL METODO)

No existe interferencia de algún excipiente en la respuesta medida (absorbancia) en la valoración de diclofenaco, grageas de liberación prolongada, la absorbancia registrada del placebo en promedio es de 0.001, el cual no causa interferencia en la determinación. En placebos cargados al 100 % la respuesta es satisfactoria, ya que se recupera el 100 % de la cantidad adicionada y estadísticamente la media de las determinaciones es igual a 100%, con tcal de 1.55, que es menor de  $t_{tab} = 2.78$ .

INTERFERENCIA DE LA COMPRESION EN LA EXACTITUD DEL METODO  
ANALITICO

No existe variación significativa en la valoración por efecto de la compresión de placebos cargados al 100% de diclofenaco. Sin embargo al preparar comprimidos de 200 mg, que es el peso teórico de ellos, el promedio de valoración fue de 98.67%, razón por la que se procedió a comprimir placebos cargados con un peso de 500 mg, con el fin de evitar pérdidas al comprimir, ya que la fabricación de la tableta fue una por una, pesando los excipientes y el activo para dar los pesos de los comprimidos. Con peso de 500 mg el porcentaje de recobro de diclofenaco es 100 %, y para fines de la validación no fue necesario obtener las muestras para la valoración a partir de los comprimidos, sino que solo se mezclaron en las proporciones adecuadas los excipientes y el principio activo para cada ensayo de la validación. Para ambos casos se probó la hipótesis de que  $\mu = u$ , donde  $u = 100\%$ , para el primer caso tcal = -20.86, y para el segundo tcal = -2.09, con  $t_{tab,95} = 2.57$ .

## LINEALIDAD DEL SISTEMA

Para la evaluación de la linealidad del sistema se determinaron los siguientes parámetros estadísticos para los dos días en que se realizaron las curvas de calibración, estos resultados se muestran en la tabla 27.

PARAMETROS	DIA 1	DIA 2
PENDIENTE	0.043516	0.043428
LÍMITE SUP. INTERV. CONF.	0.043619	0.043573
LÍMITE INF. INTERV. CONF.	0.043412	0.043283
tcal	2.23	2.23
ttab	2.23	2.23
ORDENADA AL ORIGEN	0.003111	0.002887
LÍMITE SUP. INTERV. CONF.	0.004695	0.005104
LÍMITE INF. INTERV. CONF.	0.001527	0.000671
tcal	4.011559	2.660441
ttab	2.23	2.23
COEFICIENTE DE DETERMINACION	0.999954	0.99991

TABLA 27 PARAMETROS ESTADÍSTICOS EVALUADOS EN  
LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA DICLOFENACO

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

### LINEALIDAD DEL SISTEMA

Para ambos casos se obtuvo a través de la ecuación de la recta las absorbancias predictivas para cada concentración, estas se muestran en la tabla 20.

CONCENTRACION mcg/ml	CURVAS DE CALIBRACION DEL DIA 1		DIA 2	
	A B S O R B A N C I A			
1.0	4.662712E-02		4.631542E-02	
2.0	9.014288E-02		8.974347E-02	
2.5	0.1119908		0.1114575	
5.0	0.2206901		0.2200276	
7.5	0.3294796		0.3305977	
10.0	0.4382689		0.4371679	
12.5	0.5470583		0.545738	
15.0	0.6558477		0.6543081	
17.5	0.7646371		0.7628782	
20.0	0.8734265		0.8714483	
25.0	1.091005		1.088589	
30.0	1.308584		1.305729	

TABLA 20: CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO LINEAL PARA LAS 2 CURVAS DE CALIBRACION

## LINEALIDAD DEL SISTEMA

Existe relación altamente significativa de los valores de concentración de las muestras de diclofenaco y la absorbancia que es la propiedad medida del método.

El coeficiente de determinación es mayor de 0.9999 en ambas curvas, o sea, la respuesta es independiente de los días en que se trabajó cada una. El modelo gráfico entre ambas variables se muestra en la tabla No. 29.

El valor del coeficiente de variación es aceptable de acuerdo al límite para métodos espectrofotométricos (C.V. = 3 %). El valor del coeficiente de variación por nivel de concentración tiene un valor menor de 1.5 %, a excepción del primer nivel de concentración para la curva realizada el primer día, el cual fue del 2 %. Se observa que en los dos primeros niveles de concentración de ambas curvas el coeficiente de variación es mayor respecto al resto de los niveles.

La ordenada de la relación lineal concentración y absorbancia no pasa por el origen con ese intervalo de concentraciones, sin embargo, la correlación es significativamente alta entre ambas variables.

## PRECISION

Para precisión se evaluaron los parámetros indicados en la tabla 30.

	MEDIA ARITMETICA	=	100.0767
	DESVIACION ESTANDAR	=	0.557618
	COEFICIENTE DE VARIACION	=	0.557191
	ERROR ESTANDAR	=	0.227646
LIMITE SUP. DE CONFIANZA PARA LA MEDIA		=	100.6619
LIMITE INF. DE CONFIANZA PARA LA MEDIA		=	99.44138
	tcal	=	0.33675
	ttab	=	2.57

TABLA 30 PARAMETROS PARA EVALUAR LA PRECISION

Se obtuvo el valor promedio de los porcentajes de diclofenaco cuyo valor es 100.0767%, determinando intervalos de confianza para el valor promedio.

El coeficiente de variación, y la desviación estándar tienen valores menores de 1 %.

El coeficiente de variación es menor de 3.0 % para el método espectrofotométrico para diclofenaco grageas. El método se considera preciso.

## LINEALIDAD DEL METODO

Para linealidad del método se estudio el porcentaje recuperado para cada nivel de concentración. Para obtener los parámetros a y b, se trataron los datos por el método de mínimos cuadrados. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 31 para cada día.

PARAMETROS EVALUADOS	DIA 1	DIA 2
PÉNDIENTE .	0.997765	1.008472
LIM.SUP.INTERV. DE CONFIANZA	1.007939	1.034378
LIM.INF.INTERV. DE CONFIANZA	0.98759	0.982567
tcal	-0.474659	0.70655
ttab	2.16	2.16
ORDENADA AL ORIGEN	0.007813	-0.679687
LIM.SUP.INTERV. DE CONFIANZA	1.035379	1.936686
LIM.INF.INTERV. DE CONFIANZA	-1.019754	-3.296061
tcal	0.016425	0.561234
ttab	2.16	2.16
MEDIA ARITMETICA DEL % RECUPERADO	99.78392	100.15
DESVIACION SET. DEL % RECUPERADO	0.263052	0.638252
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA	0.263622	0.637292
LIM.SUP.INTERV. DE CONFIANZA (X)	99.92959	100.5035
LIM.INF.INTERV. DE CONFIANZA	99.63825	99.79658
tcal	-3.181397	0.91041
ttab	2.16	2.16
COEFICIENTE DE DETERMINACION	0.999833	0.998282

TABLA 31 PARAMETROS ESTADISTICOS DETERMINADOS EN LINEALIDAD DEL METODO DE DICLOFENACO, REALIZADO EN 2 DIAS DIFERENTES

## LINEALIDAD DEL METODO

Una vez establecido el modelo lineal para ambos casos, se determinaron los porcentajes de recobro ajustados por la ecuación de la recta, estos resultados se muestran en la tabla 32.

PORCENTAJE ADICIONAD DE DICLOFENACO	PREDICCIÓN DEL % RECUPERADO	
	DIA 1	DIA 2
80	79.82898	79.99811
90	89.80663	90.06203
100	99.78427	100.1676
110	109.7619	110.2523
120	119.7396	120.337

TABLA 32 CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO LINEAL  
DE DICLOFENACO GRAGEAS.

En la gráfica 33 se muestra la relación de % adicionado y porcentaje recuperado de Diclofenaco.

# LINEALIDAD DEL METODO DICLOFENACO GRAGEAS

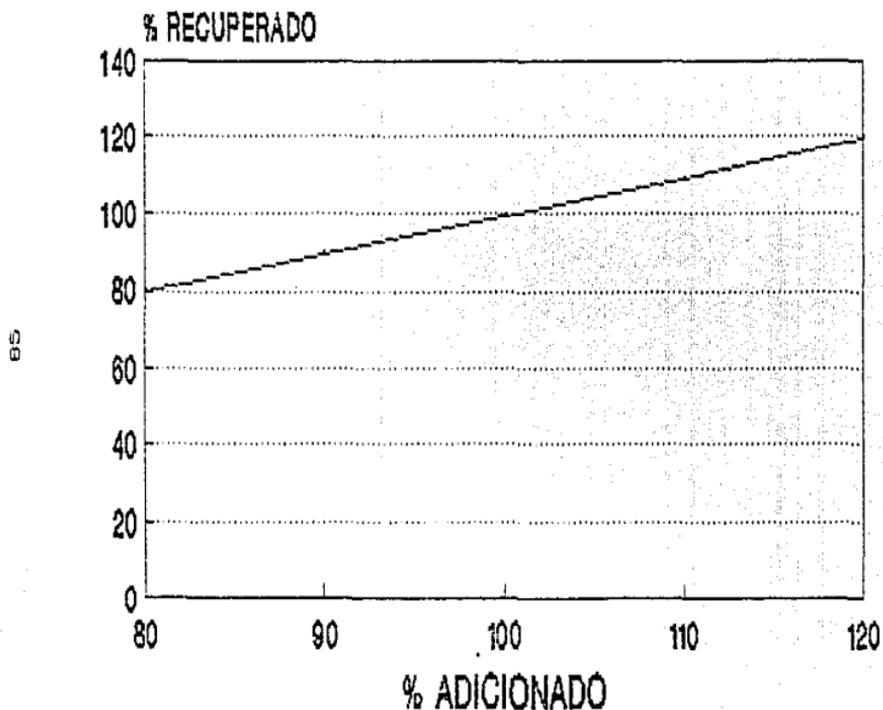


TABLA 33

MODELO GRAFICO QUE REPRESENTA LA RELACION DE  
% ADICIONADO VS % RECUPERADO DE DICLOFENACO

## LINEALIDAD DEL METODO

Existe relación altamente significativa de porcentaje adicionado y porcentaje recuperado. La relación entre los porcentajes se aproxima a una función lineal del tipo  $y = mx + b$ , donde, la pendiente (m) es igual a uno y la ordenada al origen es igual a cero en ese intervalo de concentraciones.

El coeficiente de variación de las dos curvas realizadas en diferentes días es mayor de 0.99, el cual está por encima de el establecido para métodos espectrofotométricos cuyo valor debe ser mayor a 0.98 %.

La media aritmética del porcentaje de recobro en ambos casos presenta una desviación menor de 1 %, la cual es aceptable para el método validado.

El método de valoración para diclofenaco graqueas de liberación prolongada cumple satisfactoriamente con los criterios estadísticos para linealidad.

## REPRODUCIBILIDAD

Para reproducibilidad se analizaron los datos por medio de un análisis de la varianza, para dos analistas y en dos días diferentes, realizando el ensayo por sextuplicado. Los resultados obtenidos estadísticamente se muestran en --- la tabla 34.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	Fcal	FTAB = 0.05%
ANALISTA	1	1.421875	1.421875	15.16667	18.5
DIA/ANAL.	2	0.1875	0.09375	0.565371	3.49
ERROR METODO	20	0.1875	0.16585	-----	----

TABLA 34 ANALISIS DE VARIANZA PARA EVALUAR LA REPRODUCIBILIDAD PARA EL METODO DE VALORACION DE DICLOFENACO GRAGEAS

Los datos reportados en la tabla 35 se determinaron para la evaluación de la precisión del método validado para Diclofenaco grageas

COEFICIENTE DE VARIACION TOTAL = 0.464553
REPRODUCIBILIDAD INTER DIA/ANALISTA = 0.798132
REPRODUCIBILIDAD INTER ANALISTA = 0.652056

TABLA 35 DATOS ENCONTRADOS PARA PRECISION PARA EL METODO DE DICLOFENACO.

## REPRODUCIBILIDAD

Del análisis de la variancia el analista no presenta efecto alguno sobre la valoración de diclofenaco sódico y puede ser realizado por distintos analistas. Además no existe efecto de los días para un analista al realizar el ensayo de valoración.

El coeficiente de variación total es menor de 3.0 % como está indicado para métodos espectrofotométricos. Y la reproducibilidad interdía-analista e interanalista, son satisfactorias para el método validado.

El método cumple con los criterios estadísticos para reproducibilidad.

## EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100 %

Para exactitud del método analítico de diclofenaco, los parámetros evaluados se muestran en la tabla 36.

MEDIA ARITMETICA	=	99.72
DESVIACION ESTANDAR	=	0.330719
COEFICIENTE DE VARIACION	=	0.331648
ERROR ESTANDAR	=	0.135015
LIMITE SUP. DE CONFIANZA PARA LA MEDIA	=	100.0671
LIMITE INF. DE CONFIANZA PARA LA MEDIA	=	99.37288
	tcal	= -2.073828
	ttab	= 2.57

TABLA 36 VALORES ENCONTRADOS PARA EVALUAR LA EXACTITUD DEL METODO PARA DICLOFENACO

En exactitud del método se determinó el valor promedio de 6 recobros experimentales, estableciendo los límites de confianza para el valor promedio. Los valores de desviación estándar, coeficiente de variación y error estándar son satisfactorios para el método validado.

## i) Interpretación de los resultados

El coeficiente de variación para los recobros experimentales es menor de 1.5 % para el método espectrofotométrico. Se considera que el método es exacto.

**COMENTARIOS**

- La validación de un método analítico, no es casualidad, sino que es parte del programa de calidad establecido, a través, del diseño de un protocolo, en el cual se determinan las variables que van a ser evaluadas en el proceso de validación, fundándose en los requerimientos legales de las Autoridades Sanitarias y de las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes.

- La Validación de un método analítico es imprescindible, ya que es parte integral del sistema de control de calidad, para asegurar la uniformidad, integridad y potencia de un medicamento. Es decir, la validación del método analítico, expresará la confiabilidad y exactitud de éste para que el producto salga al mercado con la confianza de que lleva el contenido de principio activo estipulado en la etiqueta, con el objeto de que cumpla su acción terapéutica en el consumidor.

- La forma de validación del método analítico depende de la futura aplicación de este, como es el caso del análisis de rutina en el laboratorio, o bien en estudios de estabilidad.

## CONCLUSIONES

- El método analítico para determinación de diclofenaco sódico, materia prima, en medio no acuoso, cumple satisfactoriamente con cada uno de los parámetros estadísticos de linealidad, exactitud y precisión.

- El método soporta adecuadamente variaciones por efecto del tiempo (envejecimiento) de la solución indicadora de cristal violeta. Y del contenido de agua en el ácido acético hasta un 1.14 % de agua, con el cual se obtienen resultados exactos y precisos. Con un contenido de humedad grande 5.02%, existe interferencia de está en la detección del punto final de la reacción, sin embargo, no se determinó, hasta que porcentaje de agua, el método deja de ser exacto.

- El método para valoración de diclofenaco grageas de liberación prolongada, por espectrofotometría, cumple satisfactoriamente con los parámetros evaluados de linealidad, exactitud, precisión y especificidad.

- Los métodos estudiados de valoración de diclofenaco para materia prima y producto terminado satisfacen los requisitos mínimos para ser usados, como técnicas de control de calidad. Dichos lineamientos contribuirán a optimizar la calidad total del producto.

A P P E N D I X

CALCULOS Y CRITERIOS DE LA VALIDACION DEL METODO ANALITICO

LINEALIDAD

1.- calcular  $\Sigma x$ ,  $\Sigma x^2$ ,  $\Sigma y$ ,  $\Sigma y^2$ ,  $\Sigma xy$

2.- calcular la pendiente m

$$m = \frac{n \Sigma xy - \Sigma x \Sigma y}{n \Sigma x^2 - (\Sigma x)^2}$$

donde n = número de muestras

3.- calcular la ordenada al origen

$$b = \frac{\Sigma y - m \Sigma x}{n}$$

4.- calcular el error estándar de regresión

$$S_{y/x} = \frac{\Sigma x^2 - m \Sigma xy - b \Sigma y}{n}$$

5.- calcular el coeficiente de determinación

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

6.- calcular el coeficiente de regresión

$$R = \frac{\sum xy}{\sqrt{(\sum x^2)(\sum y^2)}}^{1/2}$$

7.- calcular los límites de confianza (95 %) para la pendiente m

7.1. calcular el error estándar para la pendiente (SM)

$$SM = (s_y/x) \sqrt{\frac{1 - r^2}{n - 2}}$$

7.2. determinar en la tabla de distribución de "t" de student el valor  $t(n-2, 0.975)$

7.3. calcular el intervalo de confianza para la pendiente (m) con la ecuación

$$ICM = M \pm t_n - 2(SM)$$

8.- calcular los límites de confianza (95 %) para la ordenada al origen

8.1. calcular el error estándar para la ordenada al origen

$$SB = s_y/x \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{\sum x^2}{n \sum x^2}}$$

8.2. determinar en la tabla de distribución de "t" de student el valor para  $t(n - 2, 0.975)$

8.3. calcular el intervalo de confianza para la ordenada al origen (ICB)

$$ICB = B + t_{n-2} (SB)$$

9.- calcular el intercepto relativo

$$IR = B / \bar{y}$$

10.- calcular el error estándar relativo

$$ESR = \frac{S_y}{\bar{x}}$$

11.- coeficiente de variación por nivel de concentración

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

Donde DE = Desviación estándar

$$DE = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

12.- pendiente realtiva (PR)

$$PR = \frac{\bar{MoX}}{\bar{Y}}$$

**CRITERIOS DE ACEPTACION**

- 1.- hacer una prueba de hipótesis para la pendiente

$$H_0: m = \gamma \quad \text{donde } \gamma = 1$$

$$H_1: m \neq \gamma$$

calculara la "t" experimental

$$t = \frac{(t_n - \gamma) (S_x) \sqrt{n-1}}{S_{y/x}}$$

Relación crítica bilateral con un nivel de significancia  $\alpha = 0.05$  para la pendiente

- 2.- hacer prueba de hipótesis para la ordenada al origen

$$H_0: b = \beta \quad \text{donde } \beta = 0$$

$$H_1: b \neq \beta$$

calcular la t experimental

$$t = \frac{b - \beta}{S_{y/x} \sqrt{\frac{\sum x_i^2}{n \sum (\sum x_i - \bar{x})^2}}}$$

Región crítica bilateral con un nivel de significancia  $\alpha = 0.05$  para la ordenada al origen

$$t \frac{\alpha}{2} < t_{\text{cal}} < t_{0.975}$$

comparar el valor de T calculada con el de las tablas. Si  $t_{\text{calc}} < t_{\text{tablas}}$  la hipótesis de nulidad no se rechaza.

$$3.- R^2 > 0.98$$

$$4.- R > 0.99$$

$$5.- IR < 10.2$$

$$6.- ESR < - 0.30$$

$$7.- CUR/C < 3.0\%$$

$$8.- FR = 0.98 - 1.02$$

### EXACTITUD

- 1.- calcular la media

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

donde  $x_i$  = es cada una de las respuestas obtenidas y  $n$  es el numero de muestras analizadas

- 2.- calcular la desviación estándar

$$DE = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

3.- calcular el coeficiente de variación

$$C.V. = \frac{D.E.}{\bar{x}} \times 100$$

4.- calcular el intervalo de confianza 95 % para la media

$$IC = \bar{x} \pm t_{0.95} \frac{DE}{n}$$

donde t 0.95 es el valor que se busca en tablas de "t" de student para n - 1 grados de libertad y  $\alpha = 0.050$

#### CRITERIOS DE ACEPTACION

1.- hacer prueba de hipótesis para la media

Ho:  $\bar{x} = \mu$             donde  $\mu = 100$  % adicionado

Hi:  $\bar{x} \neq \mu$

Nivel de significancia ( $\alpha$ ) = 0.050

calcular la "t" experimental

$$t_{exp} = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{DE}{\sqrt{n}}}$$

Donde  $\frac{DE}{\sqrt{n}} = \frac{DE}{\sqrt{n}}$

buscar el valor de T teórica en las tablas para n - 1 grados de libertad y  $\alpha = 0.050$  ( mismo valor que el IC)

Comparar el valor de T experimental con el T de tablas.

Si  $t_{0.025} < T_{cal} < t_{0.975}$  no se rechaza  $H_0$  y el método puede considerarse exacto con un  $\alpha = 0.050$

El valor del CV % debe estar de acuerdo al método como se indica en la tabla 37.

MÉTODO	PROMEDIO DE RECOBRO %	C.V. %
CROMATOGRÁFICOS	98 - 102	2
TITRIMÉTRICOS	98 - 102	2
QUÍMICOS Y ESPECTRO- FOTOMÉTRICOS	97 - 103	3
MICROBIOLOGICOS	95 - 105	5

TABLA 37 CRITERIOS DE ACEPTACION PARA PORCENTAJES DE RECOBRO Y C.V. EN METODOS ANALITICOS.

NOTA: Para suspensiones y semisólidos se acepta una ampliación del 1% en el intervalo esperado en el promedio de recobro y el C.V.  $\leq 3\%$ .

## PRECISION ( REPRODUCIBILIDAD)

1.- Tabular los resultados de acuerdo al siguiente formato:

ANALISTA ( $\alpha_i$ )		1	2
DIA ( $\beta_{ji}$ )	1	Y111 Y112 Y113	Y211 Y212 Y213
	2	Y121 Y122 Y123	Y221 Y222 Y223

Donde "Y" es el resultado de cada analista (primer subíndice) en cada día ( segundo subíndice) para cada repetición (tercer subíndice).

Modelo matemático:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j(i) + \epsilon_k(ij)$$

2.- calcular las siguientes sumatorias

$$Y = (Y111 + Y112 + Y113 + Y121 + Y122 + Y123 + Y211 + Y212 + Y213 + Y221 + Y222 + Y223)$$

$$Y1 = ( Y111 + Y112 + Y113 + Y121 + Y122 + Y123)$$

$$Y2 = ( Y211 + Y212 + Y213 + Y221 + Y222 + Y223)$$

$$a = 2$$

$$b = 2$$

$$r = 3$$

$$SC_{analista} = \frac{(Y11\dots)^2 + (Y2\dots)^2}{6} - \frac{(Y\dots)^2}{12}$$

$$SC \text{ día} = \frac{(Y_{11.} + Y_{12.} + Y_{21.} + Y_{22.})^2}{3} - \frac{(Y_{1..})^2 + (Y_{2..})^2}{6}$$

$$SC \text{ error} = \frac{\sum x_{ijk}^2 - (\sum y_{11.})^2 - (\sum y_{12.})^2 - (\sum y_{21.})^2 - (\sum y_{22.})^2}{3}$$

Con los datos anteriores construir la tabla de análisis de la variancia (ANAVEVA)

TABLA DE ANAVEVA

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Fcal	Ftab $\alpha = 0.05$
$\alpha_1$	1	SCA	SCA/g1A	MCA/MCD	Fg1a/g1d
$\beta_1$	2	SCDía	SCD/gldía	MCD/MCE	Fgld/gle
$\epsilon_x$	8	SCerror	sce/g1	---	---

Calcular la variación interanalista de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\text{VARIACION INTERANALISTA} = \frac{+ \quad M_{Ca} - M_{Cd}}{- \quad r_d} \quad 1/2$$

Calcular la variación interdías para cada analista a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{VARIACION INTERDIAS} = \frac{+ \quad M_{Cd} - M_{Ce}}{- \quad r} \quad 1/2$$

#### CRITERIOS DE ACEPTACION

Regla de decisión

Si  $F_{cal} > F_{tab}$ ,  $H_0$  se rechaza

Si  $F_a < F_{gla, gld}$ ; 0.05 El método analítico es reproducible por los analistas.

Si  $F_a > F_{gla, gld}$ ; 0.05 El método analítico no es reproducible por los analistas.

Si  $F_d < F_{gld, gle}$ ; 0.05 El método analítico es reproducible en distintos días por un mismo analista.

Si  $F_d > F_{gld, gle}$ ; 0.05 El método analítico no es reproducible en distintos días por un mismo analista.

Para calcular la repetibilidad del método se utiliza la siguiente ecuación:

$$\text{Repetibilidad} = (M_{Ce}) \quad 1/2$$

Para calcular el coeficiente de variación total

Calcular la media aritmética total, con la siguiente ecuación:

$$\bar{y} = \frac{\Sigma Y \dots}{n}$$

Donde:  $n = adr$ ;  $a =$  analista ;  $b =$  día ;  $r =$  replica

Calcular la desviación estándar total , con la siguiente ecuación:

$$s = \frac{\sqrt{n \Sigma \Sigma y_{ijk}^2 - (y_{...})^2 / 2}}{n(n-1)}$$

Calcular el coeficiente de variación total , con base a la siguiente ecuación:

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

#### CRITERIOS DE ACEPTACION

El coeficiente de variación total debe corresponder al valor reportado en la tabla No 37.

### ESPECIFICIDAD DEL METODO PARA SER USADO EN CONTROL DE CALIDAD

Calcular la media y la desviación estándar de los placebos y de los placebos cargados al 100%. Para ambos casos esos valores no deben ser mayores de un 4 %.

Calcular el valor promedio con la siguiente ecuación:

$$y = \frac{\Sigma y}{n}$$

Calcular la desviación estándar a partir de la siguiente ecuación:

$$DE = \sqrt{\frac{\Sigma (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- GUIDELINE ON GENERAL PRINCIPLES OF PROCESS VALIDATION, 1987, ELABORADO POR CENTER FOR DRUGS AND BIOLOGICS AND CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION, U.S.A., PAGES. 3-56-70
- 2.- DEVELOPMENT PHARMACEUTICS AND PROCESS VALIDATION, DRUGS DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 16 (11) 1749-1759 (1990).
- 3.- CURSO PRINCIPIOS BASICOS PARA REALIZAR EL PROCESO DE VALIDACION, LABORATORIOS CHEMIA S.A DE C.V., 1990.
- 4.- PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION, BERNARD LOFTUS, ROBERT A NASH, ED. MARCEL DEKKER INC., E.U.A., VOL. 23 PAGES. 203 - 285.
- 5.- VALIDACION DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO PARA LA VALORACION DEL ACIDO PIPEMIDICO EN TABLETAS. GUTIERREZ HERRERA G., UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO, MEXICO 1989, PAG. 16.
- 6.- VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS, TAYLOR J. ANALYTICAL CHEMISTRY, VOL 55, No. 6, MAYO, 1983.
- 7.- VALIDACION, ELABORADO POR COMITE DE GUIAS OFICIALES DE VALIDACION DE LA DIRECCION GENERAL DE CONTROL PARA INSUMOS PARA LA SALUD, S.S.A., MEXICO, PAG. 1 - 11.
- 8.- PROYECTO DE NORMA TECNICA QUE ESTABLECE LAS GUIAS GENERALES DE VALIDACION, ELABORADO POR COMITE DE ELABORACION DE GUIAS OFICIALES DE VALIDACION DE S.S.A., MEXICO, 1989, PAG 1-16.
- 9.- PARAMETROS ESTADISTICOS Y PROCEDIMIENTOS DE VALIDACION, CRITERIOS DE ACEPTACION, PHARMANEWS, MEXICO, L991.
- 10.- INTRODUCCION A LA ESTADISTICA MATEMATICA, E. KREYSZIG, MEXICO, 1991, ED. LIMUSA, PAG. 315-326, 292, 344-349.
- 11.- THE MERCK INDEX, USA, 11a. ED., 1989, PAG. 3071

- 12.- DETERMINATION OF DICLOFENAC SODIUM AND RELATED COMPOUNDS IN RAW MATERIALS AND FORMULATIONS. BEAULIEU ET. J. ASOC. OFF ANAL. CHEM. VOL 73. No. 5, 1990, PAG.699-701.
- 13.- GAS-LIQUID CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION OF DICLOFENAC SODIUM INTABLETAS. SATRY C.R..K..J.PHARM SCI. MAY-JUN 1988, 50 (3), PAG. 75-78.
- 14.- RAPID AND SENSITIVE HIGH PERFORMANCE LIQUID-CHROMATOGRAPHIC METHODS FOR THE DETERMINATION OF DICLOFENAC SODIUM IN SERUM AND ITS IN PHARMACOKINETIC STUDIES. ELSAYED.A.. J. PHARM. PHARMCOL. OCT., 1988,40 (10) 727-729.
- 15.- ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS, CLARKENS 2a. ED. THE PHARMACEUTICAL PRESS., LONDON, 1986 PAGES. 533-534.
- 16.- DICLOFENAC SODIUM. COMPRIMIDOS RETARD 100 MG, CHEMO IBERICA S.A., ITALIA, 1984, PAGES. 1-25.
- 17.- USP PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY XX11, 1990.