

Nº 22
251



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Quimica

VALIDACION DEL METODO ANALITICO DE
"FUROSEMIDA TABLETAS"

TRABAJO ESCRITO VIA DE
EDUCACION CONTINUA

Que para obtener el Titulo
de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta:

SALOMON CANO CARDIEL



FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

- 1.- OBJETIVO
- 2.- RESPONSABILIDADES
- 3.- FRECUENCIA
- 4.- DEFINICIONES
 - 4.1 LINEALIDAD
 - 4.2 EXACTITUD
 - 4.3 PRECISION
 - 4.4 ERROR
 - 4.5 PLACEBO
 - 4.6 PLACEBO ADICIONADO O CARGADO
- 5.- EQUIPO Y REACTIVOS
 - 5.1 EQUIPO
 - 5.2 MATERIAL Y REACTIVOS
 - 5.3 PREPARACION DE REACTIVOS
 - 5.4 PRINCIPIO ACTIVO A UTILIZAR
 - 5.5 PREPARACION DE PLACEBO
- 6.- DESCRIPCION DEL METODO ANALITICO
- 7.- DETERMINACION Y CRITERIO DE ACEPTACION
 - 7.1 LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION
 - 7.2 PRECISION DEL SISTEMA DE MEDICION
 - 7.3 LINEALIDAD DEL METODO DE MEDICION
 - 7.4 EXACTITUD AL 100%
 - 7.5 PRECISION DEL METODO DE MEDICION

7.6 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA

8.- RESULTADOS

8.1 LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION, RESULTADOS,
ANALISIS DE VARIANZA, GRAFICA, FORMULAS.

8.2 PRECISION DEL SISTEMA DE MEDICION, RESULTADOS,
FORMULAS.

8.3 LINEALIDAD DEL METODO DE MEDICION, RESULTADOS,
ANALISIS DE VARIANZA, GRAFICAS, EVALUACION DE
ERROR SISTEMATICO, FORMULAS.

8.4 EXACTITUD AL 100%, RESULTADOS, FORMULAS.

8.5 PRECISION DEL METODO DE MEDICION, RESULTADOS.
ANALISIS DE VARIANZA, FORMULAS.

8.6 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA

8.6.1 A 24 HR.

8.6.2 A 48 HR.

8.6.3 A 72 HR. FORMULAS

9.- CONCLUSIONES

10.- SIMBOLOGIA

11.- BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

EL PRINCIPAL OBJETIVO DE TODA INDUSTRIA FARMACEUTICA SIN LUGAR A DUDAS ES LA DE FABRICAR PRODUCTOS DE BUENA O EXCELENTE CALIDAD AL MAS BAJO COSTO Y PARA LOGRAR ESTE OBJETIVO LOS -- PRINCIPALES DEPARTAMENTOS INVOLUCRADOS SON LA GERENCIA, PRODUCCION, ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD, CONTROL DE CALIDAD, DE SARROLLO FARMACEUTICO Y VALIDACION, DEPARTAMENTO MEDULAR EN TODA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

EL DEFINIR EL CONCEPTO DE VALIDACION NOS LLEVARIA A HACER TO DO UN TRABAJO SOBRE ESTE TEMA Y NO ES LA FINALIDAD DEL PRE--SENTE TRABAJO, SOLO MENCIONARE QUE LA VALIDACION EN LA INDUS-TRIA FARMACEUTICA ES FUNDAMENTAL IMPLEMENTARLA; PARA LOGRAR--CON ELLO CALIDAD, REDUCCION DE COSTOS Y GARANTIZA LA PERMA--NENCIA DE TODA INDUSTRIA FARMACEUTICA DENTRO DEL MERCADO.

LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS LA PODRIAMOS DEFINIR CO-MO LOS PROCEDIMIENTOS UTILIZADOS PARA DETERMINAR LA RIQUEZA-O PUREZA DEL PRINCIPIO ACTIVO, EL GRADO DE IMPUREZAS O DE DE GRADACION A LA VEZ QUE HACE USOS DE PROCEDIMIENTOS ESTADISTI-COS PARA DEMOSTRAR QUE LA EXACTITUD, PRECISION, LINEALIDAD, -REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ANALITICO SON SATISFACTORIOS Y -GARANTIZAR CON ELLO QUE EL METODO DE ANALISIS DE UN PRODUCTO ES IDONEO Y CUMPLE EL OBJETIVO DE SU DESARROLLO ANALITICO.

LAS RAZONES POR LAS CUALES LA INDUSTRIA FARMACEUTICA TIENE - QUE VALIDAR, CONSIDERO QUE SON LAS SIGUIENTES:

- a) POR DISPOSICIONES LEGALES.
- b) POR MEJORAR LA CALIDAD DE SUS PRODUCTOS.
- c) POR REDUCIR LOS COSTOS DE FABRICACION.
- d) POR UNA BUENA PRACTICA DE MANUFACTURA.
- e) PARA GARANTIZAR QUE EL PROCESO DE FABRICACION ESTA BAJO - CONTROL.

SOLO QUISIERA ADICIONAR QUE PARA EMPRENDER UN PROGRAMA GLOBAL DE VALIDACION ES IMPORTANTE INVOLUCRAR A TODO EL PERSONAL DE LA PLANTA Y QUE UNO DE LOS PRIMEROS ELEMENTOS A VALIDAR SON - PRECISAMENTE LOS METODOS ANALITICOS YA QUE ESTOS SE USAN EN LA VALIDACION DE OTROS COMPONENTES DEL PROCESO.

1.- OBJETIVO

demostrar matemáticamente que el método analítico utilizado en la valoración de furosemida es confiable, -- efectuando una evaluación de la exactitud, precisión, -- linealidad y comprobar la estabilidad de la muestra.

2.- RESPONSABILIDADES

- 1.- Será responsabilidad del desarrollo del protocolo - de validación de furosemina la gerencia de control- de calidad.
- 2.- Será responsabilidad de la aprobación del protocolo de validación de furosemina la gerencia de control- de calidad.
- 3.- Será responsabilidad de llevar a cabo las pruebas y entregar resultados de validación el personal que - trabaja en el laboratorio de control de calidad.

3.- FRECUENCIA

La revalidación se efectuará cuando exista una modificación que pueda alterar los resultados: cambio de proveedor de materia prima, de reactivos, de equipo instrumental o cualquier cambio en la formulación y cambio de - - equipo de fabricación.

4.- DEFINICIONES

A continuación se dan las definiciones de los términos - que se utilizarán:

4.1 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 matemáticamente bien definida, son proporcionales a la - concentración de la substancia dentro de un rango de terminado.

LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION.- Relación que se establece mediante una recta entre una propiedad física, química o biológica con la cantidad del fármaco.

LINEALIDAD DEL METODO DE MEDICION.- Relación que se establece mediante una recta, entre la cantidad del fármaco recuperado y la cantidad del fármaco adicionado.

4.2 EXACTITUD.- Concordancia absoluta entre el valor de una propiedad medida experimentalmente (estimador) y su valor real de referencia (parámetro). Se expresa como el porciento de recobro obtenido del análisis - de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la substancia.

4.3 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 homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estandar o del coeficiente de va--

riación.

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

REPETIBILIDAD.- Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, bajo las mismas condiciones de operación.

REPRODUCIBILIDAD.- Precisión de un método analítico expresado como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes -- analistas, en el mismo y/o diferentes laboratorios y utilizando el mismo y/o diferentes equipos.

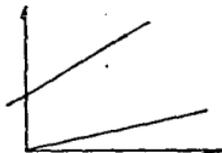
- 4.4 ERROR.- El error de un método analítico debe evaluarse para determinar la exactitud y establecer la precisión del método analítico.

Error de un método analítico = error sistemático + error aleatorio.

El error sistemático da lugar a medidas incorrectas incluye el error constante y el error consistente.

1.- Recta con error consistente $M \neq 1$, $B = 0$

2.- Recta con error constante $M = 1$, $B \neq 0$



4.5 PLACEBO.- Mezcla de excipientes sin principio activo.

4.6 PLACEBO ADICIONADO O CARGADO.- Mezcla de excipientes al cual se adiciona la cantidad de ingrediente activo de acuerdo a la concentración deseada.

5.- EQUIPO Y REACTIVOS

5.1 EQUIPO

Balanza bosch S 2000

Agitador orbital Elecsa

Espectrofotometro Beckman DB-GT, serie 0 200082. --
Está constituido dentro de un mueble compacto que cuenta con controles en la parte frontal del mismo y escala de lectura directa. Entre los principales componentes tiene dos fuentes radiantes: Una de Tungsteno y otra de deuterio, selector de longitud de onda, selector de expansión, selector de haz, botones de ajuste (0 y 100%), control supresor del cero selector de fuente

El espectrofotómetro DB-GT sirve para hacer lecturas inmediatas tanto de absorbancias como de transmittancias en las regiones del ultravioleta cercano y en la región visible del espectro electromagnético, con lo que se pueden obtener resultados de alta resolución en análisis cuantitativos, cualitativos y estudios de velocidad de reacción.

5.2 MATERIAL Y REACTIVOS

Matraces volumétricos de 100 ml.

Pipetas volumétricas de 2 ml.

Matraces erlenmeyer de 125 ml.

Embudos de vidrio.

Papel filtro whatman NO. 42

Hidróxido de sodio (lentejas) Baker.

5.3 PREPARACION DE REACTIVOS

Solución de hidróxido de sodio 0.1N.-disolver 4:0 g

de hidróxido de sodio aforar a un litro con agua libre de CO₂.

Solución de hidróxido de sodio 0.02N.- Disolver 0.8 g. de hidróxido de sodio aforar a un litro con agua libre de CO₂

5.4 PRINCIPIO ACTIVO A UTILIZAR

Datos del principio activo a utilizar

Nombre: Furosemda

Proveedor: reactimex

Lote original: 6314-011-90

Número de análisis: 681 R

Potencia: 99.73%

5.5 PREPARACION DE PLACEBO

Basándose en la fórmula maestra para la fabricación de -- tabletas de furosemda de el Laboratorio Bioquímico Mexicano, S.A. de C.V., se calculan las cantidades de exci--- pientes necesarias para preparar 80 tabletas

Polivinilpirrolidona	0.0800 g.
Lactosa USP	2.6880 g.
Fécula de maíz	1.0800 g.
Talco.....	0.0744 g.
Lactosa D.C.....	2.6664 g.
Avicel PH 101	1.3000 g.
Estearato de magnesio.....	0.1112 g.

Del placebo preparado se tomará el equivalente a una tableta para cada muestra y la cantidad de furosemda variará de acuerdo a la concentración requerida.

6.- DESCRIPCION DEL METODO ANALITICO

Pesar la cantidad de placebo equivalente a una tableta - (100 mg) más 40 mg. de furosemina, transferir a un ma---traz volumétrico de 100 ml., añadir 25 ml. de hidróxido de sodio 0.1N colocar los matraces en el agitador orbital elecsa durante 2 hr. a 100 rpm., transcurrido el - - tiempo filtrar la solución, descartar los primeros 10 ml. del filtrado y transferir 2 ml. a un segundo matraz de - 100 ml, añadir hidróxido de sodio 0.02N al volúmen y mezclar. Determinar las absorbancias en celdas de 1 cm. a - la longitud de 271 nm.

7.- DETERMINACION Y CRITERIO DE ACEPTACION

7.1 LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION.- Se construye una curva de calibración, propiedad medida en función de la concentración, trabajando las muestras unicamente con principio activo a cinco concentraciones: 50%, -- 75%, 100%, 125% y 150% de principio activo por duplicado e independientemente.

Hipótesis de trabajo:

H_0 = El sistema de medición es lineal.

H_a = No existe linealidad del sistema de medición.

Modelo probabilístico:

Análisis de varianza para la regresión.

Regla de decisión:

$F_1 > F_T$ No se rechaza H_0 , significa que hay una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la propiedad medida.

$F_1 < F_T$ Se rechaza H_0 , no existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la propiedad medida.

$F_2 > F_T$ y $R^2 > 95\%$. El error experimental del sistema de medición es muy pequeño y tiene falta de ajuste

$F_2 < F_T$ y $R^2 > 95\%$. El error experimental del sistema de medición es muy pequeño y no tiene falta de ajuste.

7.2 PRECISION DEL SISTEMA DE MEDICION.- Se analizarán independientemente seis muestras con concentración de 100% de principio activo (trabajar -- sin excipientes).

Hipótesis de trabajo:

H_0 = Precisión del sistema de medición.

H_a = No hay precisión del sistema de medición.

Modelo:

Análisis del cálculo de coeficiente de variación.

Regla de decisión:

$CV \leq 1.5\%$ No se rechaza H_0 .

$CV > 1.5\%$ Se rechaza H_0

7.3 LINEALIDAD DEL METODO DE MEDICION.- Se determina en muestras independientes de placebo adicionados de principio activo a concentraciones: -- 50%, 75%, 100%, 125% y 150%, haciendo el análisis por triplicado para cada concentración realizado por un mismo analista en las mismas condiciones de operación.

Hipótesis de trabajo:

H_0 = Linealidad del método de medición.

H_a = No hay linealidad del método de medición.

Modelo probabilístico:

Análisis de varianza para la regresión.

Regla de decisión:

$F_1 > F_T$ No Se rechaza H_0 , existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada.

$F_1 < F_T$ Se rechaza H_0 , no existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada.

$F_2 > F_T$ Existe falta de ajuste a la relación lineal simple cantidad adicionada cantidad recuperada.

$F_2 < F_T$ No existe falta de ajuste a la relación lineal simple cantidad adicionada cantidad recuperada.

Para el porcentaje recuperado: En el intervalo de confianza para la media debe localizarse el 100%.

El CV dependerá del tipo de método y la muestra, hay que tomar en cuenta la forma farmacéutica y la concentración:

Método	CV
Cromatográficos	2%
Químicos y espectrofotométricos	3%
Microbiológicos	5%

7.4 EXACTITUD AL 100%. - Analizar independientemente diez muestras de placebos adicionados con 100% de principio activo, por el mismo analista en -- las mismas condiciones de operación.

Hipótesis de trabajo:

H_0 = Exactitud al 100%

H_a = No exacto al 100%

Modelo probabilístico:

"T" Student

Regla de decisión:

$TC < T_T$ No se rechaza H_0 , el método es exacto al 100%.

$TC > T_T$ Se rechaza H_0 .

En el intervalo de confianza para la media de -- los recobros debe localizarse el 100%.

El coeficiente de variación dependerá del tipo de método y la muestra, hay que tomar en cuenta la forma farmacéutica y la concentración:

Método	CV
Cromatográficos	2%
Químicos y espectrofotométricos	3%
Microbiológicos	5%

7.5 PRECISION DEL METODO DE MEDICION (REPRODUCIBILIDAD). - Se llevará a cabo por dos analistas trabajando con tres muestras cada uno en dos días - -

diferentes, partiendo de la muestra de placebo -
cargado al 100%.

Hipótesis de trabajo:

H_0 = Hay precisión del método analítico.

H_a = No hay precisión del método analítico.

Modelo probabilístico:

Se utilizará modelo estadístico lineal con dos -
factores: analista, día. función "T".

Regla de decisión:

$F_A > F_T$ Se rechaza H_0 , el método analítico no -
es reproducible por los analistas.

$F_A < F_T$ No se rechaza H_0 , el método analítico -
es reproducible por los analistas.

$F_D > F_T$ El método analítico no es reproducible -
en distintos días por un mismo analista.

$F_D < F_T$ El método analítico es reproducible en -
distintos días por un mismo analista.

El coeficiente de variación total debe cumplir -
con los fines para los cuales el método será uti-
lizado:

Método	CV
Cromatográficos	2%
Químicos y espectrofotométricos	3%
Microbiológicos	5%

- 7.6 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.- Se determina conservando muestras a temperatura ambiente y temperatura de refrigeración, midiendo su respuesta a los tiempos 24 hr, 48 hr, 72 hr, trabajar las -- muestras por triplicado a cada tiempo, analizando tres más en el momento que se lee la respuesta de las otras.

Hipótesis de trabajo:

H_0 = La muestra es estable a la condición dada.

H_A = La muestra no es estable a la condición dada.

Modelo probabilístico:

" T_D " de dunnet.

Regla de decisión:

$T_C > T_D$ la muestra es inestable

$T_C < T_D$ La muestra es estable.

8. - RESULTADOS

MUESTRA	CANT. ADIC.	TRANSMITANCIA	ABSORBANCIA	ABSORBANCIA	RESULTADOS	
No.	(mg)	%		CORREG.		
8.1 LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION	1	20	60.0	0.2218	0.2178	n = 15
	2	20	60.9	0.2154	0.2178	r = 3
	3	20	60.5	0.2182	0.2178	t = 5
	4	30	46.5	0.3325	0.3341	b=0.0147
	5	30	46.2	0.3354	0.3341	m=0.0116
	6	30	46.2	0.3354	0.3341	R ² =0.9999
	7	40	35.8	0.4461	0.4504	SX=600
	8	40	35.5	0.4498	0.4504	SX ² =27000
	9	40	35.2	0.4535	0.4504	SXY=305.114
	10	50	27.1	0.5670	0.5666	SY=6.7554
	11	50	27.2	0.5654	0.5666	SY ² =3.4479
	12	50	27.5	0.5607	0.5666	SY _j ² =10.3437
	13	60	21.0	0.6778	0.6829	X̄=40
	14	60	21.1	0.6757	0.6829	ȳ=0.4504
	15	60	19.9	0.7011	0.6829	

ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F_C	F
REGRESION	1	0.3976	0.3976		
ERROR DE REGRESION	13	7.9×10^{-3}	6.07×10^{-4}	$F_1 = 654.37$	$F_{1,13} = 4.67$
FALTA DE AJUSTE	3	7.9×10^{-3}	2.63×10^{-3}		
ERROR PURO	10	0	0	$F_2 = \infty$	$F_{3,10} = 3.71$

$F_1 > F_{1,13}$ No se rechaza H_0 .

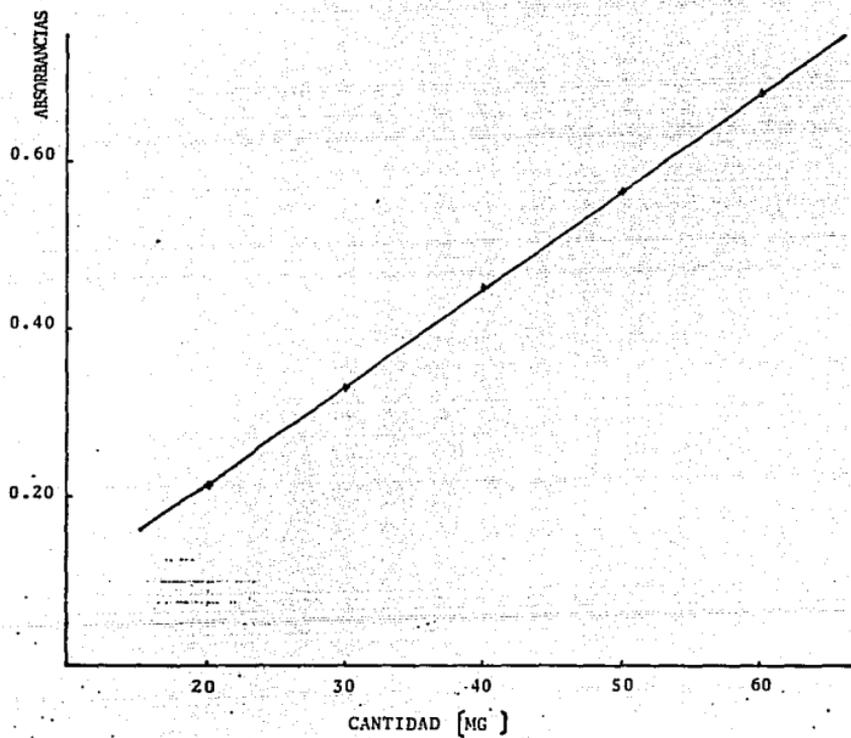
$F_2 > F_{3,10}$ Existe falta de ajuste a la relación lineal cantidad adicionada -- Propiedad medida.

EVALUACION ERROR SIST. CONSISTENTE	$t_c = 2200.85$	$t_{13,0975} = 2.1604$	$1C(m) = 1.0 + 0.0009$
EVALUACION ERROR SIST. CONSTANTE	$t_c = 0.7716$	$t_{13,0.975} = 2.1604$	$1C(B) = 0 + 0.0411$

$T_c > T_{13, 0.975}$ Se rechaza H_0 . existe error sistemática - consistente.

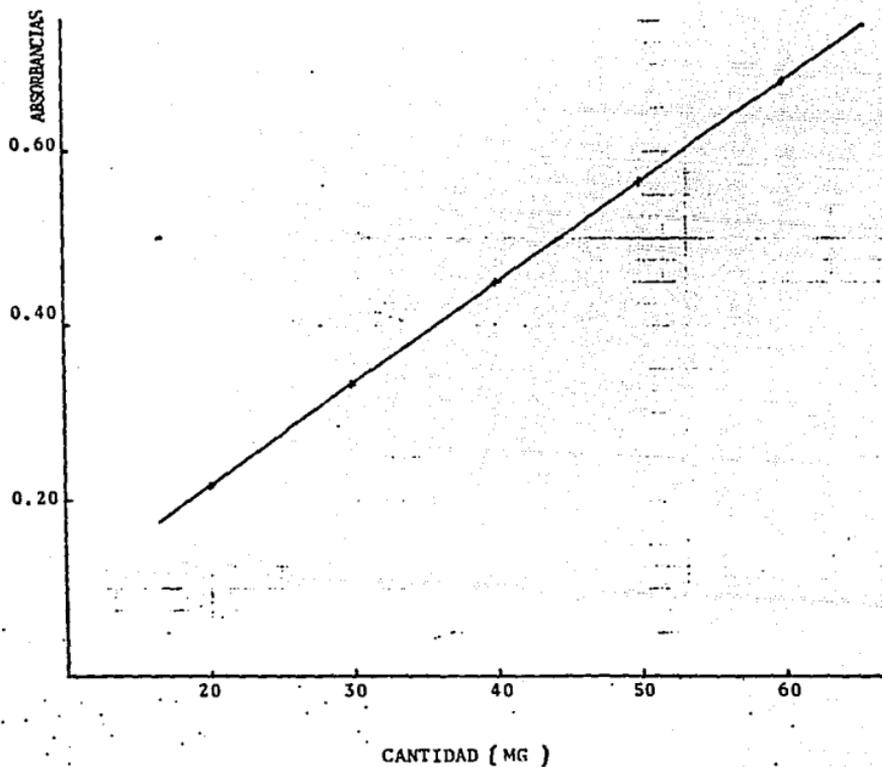
Como $R^2 > 95\%$ el error es pequeño por lo que no es significativo.

LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION 2o.



GRAFICA No. 1

LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICION
(RECTA AJUSTADA)



GRAFICA No. 2

FORMULAS

$$M = \frac{N (SXY) - SX (SY)}{N (SX^2) - (SX)^2}$$

$$B = \frac{SX - M (SX)}{N}$$

$$R^2 = \frac{[N (SXY) - (SX) (SY)]^2}{[N (SX^2) - (SX)^2] [N (SY^2) - (SY)^2]}$$

$$SC_R = M (SXY) + B (SY) - \frac{(SY)^2}{N}$$

$$SC_{ER} = SY^2 - M (SXY) - B (SY)$$

$$SC_{EP} = SY^2 - \frac{SY^2 A}{R}$$

$$SC_{FA} = SC_{ER} - SC_{EP}$$

VER ANEXO 1.

8.2 PRECISION DEL SISTEMA DE MEDICION.

MUESTRA No.	CANTIDAD (MG)	TRANSMITANCIA (%)	ABSORBANCIA	RESULTADOS
1	40	34.1	0.4672	n = 6
2	40	34.1	0.4672	SY=2.7908
3	40	34.0	0.4685	SY ² =1.2982
4	40	34.2	0.4660	$\bar{Y} = 0.4651$
5	40	34.9	0.4572	S= 0.0040
6	40	34.3	0.4647	CV= 0.86

CV 1.51 No se rechaza Ho.

Fórmulas

$$\bar{Y} = \frac{\sum Y}{N}$$

$$S = \frac{N (\sum Y^2) - (\sum Y)^2}{N (N-1)} \quad \frac{1}{2}$$

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

VER ANEXO 2.

LINEALIDAD DEL METODO DE MEDICION

	CANT. ADIC. (MG)	TRANSMITAN CIA (%)	ABSORBANCIA	(MG) RECUPERADOS	(MG) CORREC. RECUP.	RESULTADOS
8.3 LINEALIDAD DEL METODO DE MEDICION	20	60.2	0.2204	20.22	20.99	n=15
	20	60.1	0.2211	20.28	20.99	r=3
	20	60.2	0.2204	20.22	20.99	t=5
	30	45.9	0.3382	30.35	30.94	SX=600
	30	45.9	0.3382	30.35	30.94	SX ² =27000
	30	46.2	0.3354	30.11	30.94	SXY=27517.2
	40	34.9	0.4572	40.58	40.89	SY=613.32
	40	34.2	0.4660	41.34	40.89	SY ² =28046.3094
	40	34.5	0.4622	41.01	40.89	SY ² =84138.9282
	50	26.0	0.5850	51.58	50.84	$\bar{X}=40$
	50	26.0	0.5850	51.58	50.84	$\bar{Y}=40.8880$
	50	26.0	0.5850	51.58	50.84	b=1.096
	60	20.5	0.6882	60.45	60.78	m=0.9948
	60	20.1	0.6968	61.19	60.78	R ² =0.9999
	60	20.5	0.6882	60.45	60.78	

ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F_c	F
REGRESION	1	2968.881	2968.881		
ERROR DE REGRESION	13	2.0×10^{-4}	1.5×10^{-5}	$F_1 = 197925400$	$F_{1,13} = 4.67$
FALTA DE AJUSTE	3	2.0×10^4	0.66×10^{-5}		
ERROR PURO	10	0	0	$F_2 = \infty$	$F_{3,10} = 3.71$

$F_1 > F_{1,13}$.. No se rechaza H_0 .

$F_2 > F_{3,10}$ Hay falta de ajuste a la relación lineal.

EVALUACION ERROR SIST. CONSISTENTE	$T_c = 72.72$	$T_{13, 0.975} = 2.1604$	$IC(M) = 1.0 \pm 0.00015$
EVALUACION ERROR SIST. CONSTANTE	$T_c = 361.0$	$T_{13, 0.975} = 2.1604$	$IC(B) = 0 \pm 0.0065$

$T_c = 72.72 > T_{13, 0.975} = 2.1604$ Se rechaza H_0 ; existe error sistemático consistente.

$T_c = 361.0 > T_{13, 0.975} = 2.1604$ Se rechaza H_0 ; existe error sistemático constante.

Para los dos casos el error es muy pequeño ya que $R^2 > 95\%$.

FORMULAS

SCR: SCER: SCEP: SCFA. Las fórmulas son las mismas que las utilizadas en linealidad del sistema de medición.

$$T_C = \frac{1-M}{SM}$$

$$S_M = SYX \left[\frac{1}{(SX^2) - \frac{(SX)^2}{N}} \right]^{1/2}$$

$$SYX = \left[\frac{SCER}{GL} \right]^{1/2}$$

$$IC (M) = M \pm T_{N-2}, 0.975 (SM)$$

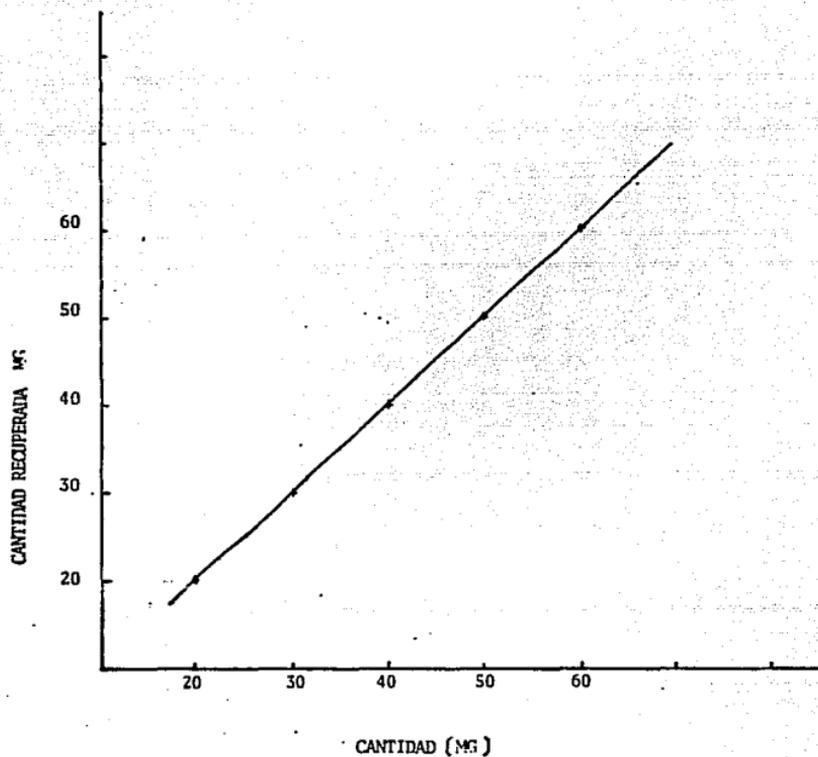
$$T_C = \frac{0-B}{SB}$$

$$S_B = SYX \left[\frac{1}{N} + \frac{\bar{X}^2}{(SX^2) - \frac{(SX)^2}{N}} \right]^{1/2}$$

$$IC (B) = B \pm T_{N-2}, 0.975 (S_B)$$

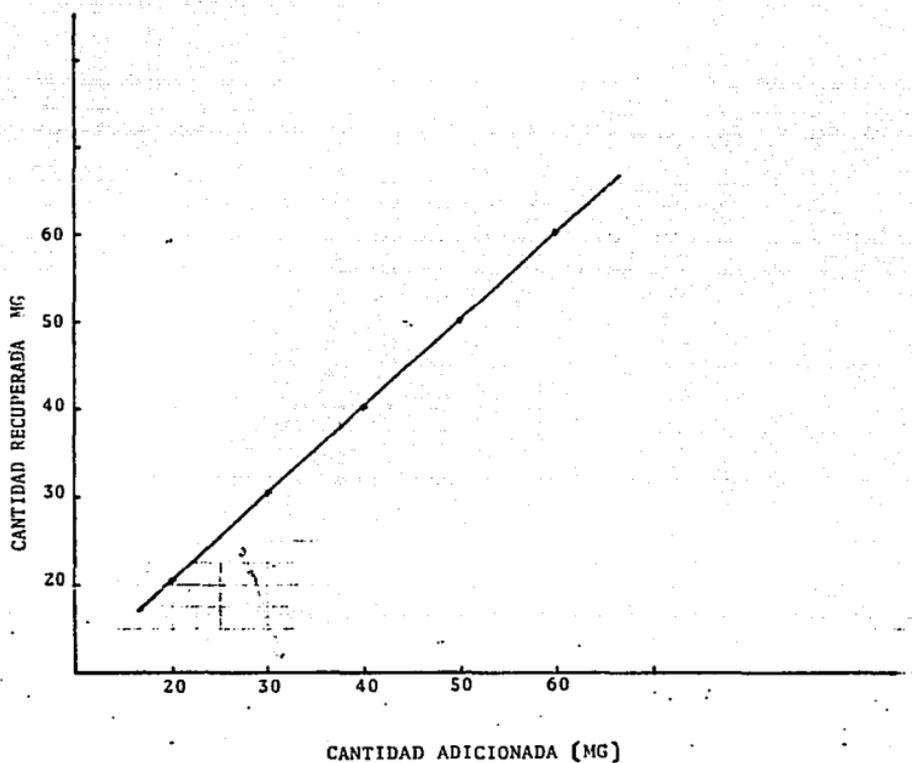
VER ANEXO 3.

LINEALIDAD DEL METODO DE MEDICION



GRAFICA No. 3

LINEALIDAD DEL METODO DE MEDICION
(RECTA AJUSTADA)



GRAFICA No. 4

8.4 EXACTITUD AL 1001

CANTIDAD ADICIONADA (MG)	TRANSMITANCIA (%)	ABSORBANCIA	CANT. RECUPERADA (MG)	RECUP. (%)	RESULTADOS
40	33.5	0.4750	42.1192	105.298	n=10
40	34.0	0.4685	41.5601	103.900	SY=1041.682
40	34.0	0.4685	41.5601	103.900	SY ² =108524.2325
40	34.1	0.4672	41.4483	103.620	Y=104.1682
40	34.0	0.4685	41.5601	103.900	S=1.2513
40	34.9	0.4572	40.5082	101.270	CV=1.20
40	33.5	0.4750	42.1192	105.298	T _C =10.5337
40	34.0	0.4685	41.5601	103.900	T _{9,0.975} =2.2622
40	33.5	0.4750	42.1192	105.298	IC(M)=100±0.8951
40	33.5	0.4750	42.1192	105.298	

$T_C = 10.5337 > T_{9,0.975} = 2.2622$ El método no es exacto

Fórmulas

$$T_C = \frac{\mu - \bar{x}}{S/\sqrt{N}}$$

$$IC(M) = \bar{Y} \pm (T_{N-1, 0.975}) \frac{(S)}{\sqrt{N}}$$

VER ANEXO 4

8.5 PRECISION DEL METODO (REPRODUCIBILIDAD)

DIAS	QUIMICOS				RESULTADOS
	1		2		
	RECUPERACION		RECUPERACION		
	MG	%	MG	%	
1	40.58	101.45	40.37	100.93	$Y_{11} = 123.70$
	42.11	105.28	42.12	105.30	$Y_{12} = 124.67$
	41.01	102.53	42.12	105.30	$Y_{21} = 124.61$
2	41.44	103.60	40.47	101.18	$Y_{22} = 121.95$
	41.56	103.90	40.47	101.18	$Y = 494.93$
	41.67	104.18	41.01	102.53	$Y_{1..} = 248.37$ $Y_{2..} = 246.56$ $SSY_{ij} = 60443.7535$ $SSSY^2_{(jk)} = 20418.0923$

ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F_c	F
ANALISTA	1	0.2730	0.2730	$F_a=0.0020$	$F_{1,2}=18.51$
DIA	2	265.3306	132.6653		
ERROR	8	270.1744	33.7718	$F_d=3.9283$	$F_{2,8}=4.46$

FA = 0.0020 < $F_{1,2} = 18.51$ No se rechaza H_0 , el --
método analítico es reproducí-
ble por los analistas.

Fd = 3.9283 < $F_{2,8} = 4.46$ El Método analítico es-
reproducíble en distintos días
por un mismo analista.

REPETIBILIDAD DEL METODO
REPETIBILIDAD = ± 5.81
VARIACION INTERANALISTAS = ± 4.70
VARIACION INTERDIAS PARA ANALISTA = ± 5.74
$\bar{Y} = 41.2441$
S = 0.6820
CV = 1.65

FORMULAS

$$Y_{11} = Y_{111} + Y_{112} + Y_{113}$$

$$Y_{21} = Y_{211} + Y_{212} + Y_{213}$$

$$Y_{1..} = Y_{11} + Y_{12}$$

$$Y_{2..} = Y_{21} + Y_{22}$$

$$Y_{12.} = Y_{121} + Y_{122} + Y_{123}$$

$$Y_{22.} = Y_{221} + Y_{222} + Y_{223}$$

$$Y_{...} = Y_{1..} + Y_{2..}$$

$$SSY_{ij}^2 = Y_{11}^2 + Y_{12}^2 + Y_{21}^2 + Y_{22}^2$$

$$SSSY_{ijk}^2 = Y_{111}^2 + \dots + Y_{223}^2$$

$$SC_A = \frac{SY_{A..}^2}{R} - \frac{Y_{...}^2}{DRA}$$

$$SCD = \frac{SSY_{ji}^2}{R} - \frac{SY_{...}^2}{RD}$$

$$SCE = (SSSY_{ijk}^2) - \frac{SSY_{ij}^2}{R}$$

$$\text{REPETIBILIDAD} = \pm (\text{MCE}) \frac{1}{2}$$

$$\text{VARIACION INTERANALISTAS} = \pm \left[\frac{\text{MCA} - \text{MCD}}{2} \right] \frac{1}{2}$$

$$\begin{array}{l} \text{VARIACION INTERDIAS PARA} \\ \text{ANALISTA} \end{array} = \pm \left[\frac{\text{MCA} - \text{MCE}}{R} \right] \frac{1}{2}$$

VER ANEXO 5.

8.6.1 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA A 24 HR.

MUESTRA	INICIAL		TEMP.AMBIENTE		TEMP.REFRIG.	
	MG	°	MG	°	MG	°
1	41.34	103.35	42.12	102.61	42.12	102.61
2	40.47	101.18	41.67	101.51	41.02	99.93
3	41.34	103.35	41.56	101.24	41.56	101.24

RESULTADOS	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	TEMP. AMBIENTE	TEMP. REFRIG.	t_D
			t_{DTA}	t_{DTR}	
$\bar{Y}_1 = 101.79$	7.7843	1.2974	1.9247	1.3548	3.4
$\bar{Y}_2 = 101.26$					
$\frac{SY_i^2}{F} = 93439.0375$					
$SSY_{tj}^2 = 93446.8218$					
$t_{DTA} < t_D$ No se rechaza H_0 . $t_{DTR} < t_D$					

8.6.2 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA A 48 HR.

MUESTRA	INICIAL		TEMP.AMBIENTE		TEMP.REFRIG.	
	MG	g	MG	g	MG	g
1	41.34	103.35	41.78	101.78	41.78	101.78
2	40.47	101.18	41.67	101.51	41.02	99.93
3	41.34	103.35	42.12	102.61	41.02	99.93

RESULTADOS	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	TEMP. AMBIENTE	TEMP. REFRIG.	t_D
			t_{DTA}	t_{DTR}	
$\bar{Y}_1=101.97$	6.0782	1.0130	2.3970	0.6692	3.4
$\bar{Y}_2=100.55$					
$\frac{SSY}{r}=93117.198$					
$SSY_{jj}=93123.2762$					

$t_{DTA} < t_D$ NO SE RECHAZA H_0 .

$t_{DTR} < t_D$

8.6.3 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA A 72 HR.

MUESTRA	INICIAL		TEMP. AMBIENTE		TEMP. REFRIG.	
	MG	g	MG	g	MG	g
1	41.34	103.35	42.12	102.61	41.45	100.97
2	40.47	101.18	42.57	103.70	41.02	99.93
3	41.34	103.35	42.12	102.61	42.12	102.61

RESULTADOS	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	TEMP. AMBIENTE t_{DTA}	TEMP. REFRIG. t_{DTR}	t_D
$\bar{Y}_1=102.97$	7.5826	1.2638	3.2356	1.2746	3.4
$\bar{Y}_2=101.17$					
$\frac{SY^2}{V} = 94113.3269$					
$SSV_{Zj}^2=94120.9095$					

$t_{DTA} < t_D$ No se rechaza H_0 .

$t_{DTA} < t_d$

FORMULAS

$$SY_{\underline{2}}^2 = Y_1^2 + Y_2^2 + Y_3^2$$

$$SSY_{\underline{2}}^2 j = Y_{11} + Y_{12} + \dots + Y_{33}$$

$$SCE = SSY_{\underline{2}}^2 j - \frac{SY_{\underline{2}}^2}{R}$$

$$MCE = \frac{SCE}{T(R-1)}$$

$$T_{DTA} \text{ o } TR = \frac{\frac{Y_{\underline{2}}^j}{R} - 100}{\frac{[(MCE)^2 \cdot 1]}{2}}$$

$T_{D(R-1)}(T), R, 95\%$

Ver anexo 6

9.- CONCLUSIONES.

Linealidad del sistema de medición.

La gráfica No. 1 muestra la linealidad del sistema de medición en el rango de 20 mg. a 60 mg. de furosemida; la gráfica No. 2 representa la recta ajustada por mínimos cuadrados de los datos de la recta anterior, de la cual se concluye -- que existe una relación altamente significativa entre la -- cantidad adicionada y la absorbancia, sin embargo, se tiene un pequeño error sistemático consistente considerandolo no-significativo debido a que el coeficiente de correlación es mayor del 95%.

Precisión del sistema de medición.

El sistema de medición es precisión.

Linealidad del método de medición.

El método de medición es lineal en el rango 20 mg. a 60 mg. de furosemida (Graf. No. 3), se detectó error sistemático consistente y constante siendo no significativo debido a -- que el coeficiente de correlación se aproxima al 100%. La -- gráfica No. 4 muestra la recta ajustada por mínimos cuadrados de los datos de la recta anterior.

Exactitud al 100%

Bajo condiciones experimentales el método de medición no es exacto al 100% de recobro, sin embargo, el coeficiente de -- variación se encuentra dentro del límite para el método quí -- mico.

Precisión del método de medición

Se demostró que el método analítico es reproducible por los analistas, reproducible en distintos días por un mismo analista; el coeficiente de variación se encuentra dentro del límite para el método químico.

Estabilidad de la muestra.

La muestra sometida durante 72 Hr. a temperatura de refrigeración y temperatura ambiente es estable.

10.- SIMBOLOGIA

- Ho = Hipótesis nula
HA = Hipótesis alterna
X = Cantidad adicionada
Y = Cantidad recuperada
SX = Suma de las cantidades adicionadas
SY = Suma de las cantidades recuperadas
SX² = Suma de los cuadrados de las cantidades adicionadas
SY² = Suma de los cuadrados de las cantidades recuperadas
SXY = Suma de los productos de cantidad adicionada por --
cantidad recuperada.
CV = Coeficiente de variación
T = Número de concentraciones
R = Número de replicaciones por concentración
N = Número de pares ordenados
R² = Coeficiente de determinación
A = Número analistas
M = Valor de la pendiente
B = Ordenada al origen
IC = Intervalo de confianza
F = Valor encontrado en tablas de distribución "F" con -
grados de libertad del error (numerador) y grados-
de libertad del error de regresión (denominador).
F₁ = Valor de distribución "F" calculado del error
F₂ = valor de distribución "F" calculado de falta de ajuste.
F_A = Valor de distribución "F" calculado entre analistas.
F_D = Valor de distribución "F" calculado entre días.
T = Valor de "T" encontrada de tablas con N-1 grados de
libertad y 95% de probabilidad.
T_C = Valor de distribución "T" student calculada.
T_D = Valor de distribución de dunnet, calculada con (R-1)
T grados de libertad, R y 95% de probabilidad

T_{DTA} = Valor de T "dunnet" calculada a temperatura ambiente.
 T_{DTR} = Valor de T "dunnet" calculada a temperatura de refrigeración.
 SCR = Suma de cuadrados de regresión.
 $SCER$ = Suma de cuadrados de error de regresión.
 $SCEP$ = Suma de cuadrados de error puro.
 $SCFA$ = Suma de cuadrados de falta de ajuste.
 SCA = Suma de cuadrados analista.
 SCD = Suma de cuadrados dfa.
 SCE = Suma de cuadrados error.
 MCA = Media de cuadrados analista.
 MCD = Media de cuadrados dfa.
 MCE = Media de cuadrados error.
 GL = Grados de libertad
 μ = Valor teorico de la media igual a 100%.

11.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Louis A. Pasteelnick Warner-Lambert Co., Morris Plains, New Jersey, validación de procesos farmacéuticos, pág. 251-258.
- 2.- Validación the collected papers given at a seminar - held in dublin from 14 to 17 june 1982.
- 3.- The United States Pharmacopeia convention, marz-abr. pág. 1241-1245, 1986.
- 4.- Material de apoyo al curso "El control de calidad y las buenas prácticas de manufacturas". IMSS mayo - 1988.
- 5.- Material de apoyo al curso "Validación de métodos -- analíticos". QFB. Graciela Sosa, mayo 1988.
- 6.- Material de apoyo al curso "Estrategia aplicada a la validación de métodos analíticos". QFB. Alejandro Alcantara Pineda, QFB. J. Francisco Sánchez Ruiz, julio 1989.
- 7.- USP XX. NF XV, 1980 Pág. 344.

ANEXO No. 1

$$SX = \sum_{i=1}^{n=15} X_i = X_1 + X_2 + \dots + X_{15}$$

$$SX^2 = \sum_{i=1}^{n=15} X_i^2 = (X_1^2) + (X_2^2) + \dots + (X_{15})^2$$

$$SXY = \sum_{i=1}^{n=15} (X_i)(Y_i) = (X_1)(Y_1) + \dots + (Y_{15})(X_{15})$$

$$SY = \sum_{j=1}^{n=15} Y_j = Y_1 + Y_2 + \dots + Y_{15}$$

$$SY^2 = \sum_{j=1}^{n=15} Y_j^2 = (Y_1)^2 + (Y_2)^2 + \dots + (Y_{15})^2$$

$$Y_{j.}^2 = Y_1^2 + Y_2^2 + \dots + Y_5^2$$

$$Y_{1.}^2 = (Y_{j1} + Y_{j2} + Y_{j3})^2$$

$$Y_{2.}^2 = (Y_{j4} + Y_{j5} + Y_{j6})^2$$

$$Y_{3.}^2 = (Y_{j7} + Y_{j8} + Y_{j9})^2$$

$$Y_{4.}^2 = (Y_{j10} + Y_{j11} + Y_{j12})^2$$

$$Y_{5.}^2 = (Y_{j13} + Y_{j14} + Y_{j15})^2$$

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- SX = Suma de la cantidad adicionada.
X λ = Cantidad adicionada
SX² = Suma de cuadrados de la cantidad adicionada
SY = Suma de las absorbancias
Y_j = Lectura de absorbancia
SY² = Suma de los cuadrados de las absorbancias
SXY = Suma de los productos de la cantidad adicionada por la -
absorbancia.
Y₁² = Suma de los cuadrados de las absorbancias a concentración
de 50% de principio activo.
Y₂² = Suma de los cuadrados de las absorbancias a concentración
de 75% de principio activo.
Y₃² = Suma de los cuadrados de las absorbancias a concentración
de 100% de principio activo.
Y₄² = Suma de los cuadrados de las absorbancias a concentración
de 125% de principio activo.
Y₅² = Suma de los cuadrados de las absorbancias a concentración
de 150% de principio activo

ANEXO No. 2

$$SX = \sum_{i=1}^{n=6} Y_i = Y_1 + Y_2 \dots + Y_6$$

$$SY^2 = \sum_{i=1}^{n=6} Y_i^2 = (Y_1)^2 + (Y_2)^2 + \dots + (Y_6)^2$$

SIMBOLOGIA

SY = Suma de las absorbancias

S = Desviación estándar

SV = Coeficiente de variación

\bar{Y} = Valor de la media aritmética de las absorbancias

ANEXO No. 3

$$SX = \sum_{i=1}^{n=15} X = X_1 + X_2 + \dots + X_{15}$$

$$SX^2 = \sum_{i=1}^{n=15} X^2 = (X_1)^2 + (X_2)^2 + \dots + (X_{15})^2$$

$$SXY = \sum_{i=1}^{n=15} (X) (Y_j) = (X_1) (Y_1) + \dots + (X_{15}) (Y_{15})$$

$$SY = \sum_{j=1}^{n=15} Y_j = Y_1 + Y_2 + \dots + Y_{15}$$

$$SY^2 = \sum_{j=1}^{n=15} Y_j^2 = (Y_1)^2 + (Y_2)^2 + \dots + (Y_{15})^2$$

$$Y_{j.}^2 = Y_{1.}^2 + Y_{2.}^2 + \dots + Y_{5.}^2$$

$$Y_{1.}^2 = (Y_{j1} + Y_{j2} + Y_{j3})^2$$

$$Y_{2.}^2 = (Y_{j4} + Y_{j5} + Y_{j6})^2$$

$$Y_{3.}^2 = (Y_{j7} + Y_{j8} + Y_{j9})^2$$

$$Y_{4.}^2 = (Y_{j10} + Y_{j11} + Y_{j12})^2$$

$$Y_{5.}^2 = (Y_{j13} + Y_{j14} + Y_{j15})^2$$

SIMBOLOGIA

- SX = Suma de la cantidad adicionada.
Xi = Cantidad adicionada.
 SX^2 = Suma de cuadrados de la cantidad adicionada.
SY = Suma de las cantidades recuperadas.
 Y_j = Cantidades recuperadas.
 SY^2 = Suma de los cuadrados de las cantidades recuperadas.
SXY = Suma de los productos de la cantidad adicionada por la cantidad recuperada.
 Y_1^2 = Suma de los cuadrados de las cantidades recuperadas a concentración de 50% de principio activo.
 Y_2^2 = Suma de los cuadrados de las cantidades recuperadas a concentración de 75% de principio activo.
 Y_3^2 = Suma de los cuadrados de las cantidades recuperadas a concentración de 100% de principio activo.
 Y_4^2 = Suma de los cuadrados de las cantidades recuperadas a concentración de 125% de principio activo.
 Y_5^2 = Suma de los cuadrados de las cantidades recuperadas a concentración de 150% de principio activo.

ANEXO No. 4

$$SY = \sum_{i=1}^{n=10} Y_i = Y_1 + Y_2 + \dots + Y_{10}$$

$$SY^2 = \sum_{i=1}^{n=10} Y_i^2 = (Y_1)^2 + (Y_2)^2 + \dots + (Y_{10})^2$$

$$\bar{Y} = \frac{SY}{N}$$

$$S = \left[\frac{N (SY^2) - (SY)^2}{N (N-1)} \right]^{1/2}$$

SIMBOLOGIA

Y_i = Por ciento recuperado.

SY = Suma del por ciento recuperado.

SY^2 = Suma de cuadrados del por ciento recuperado.

N = Número de recobros.

\bar{Y} = Media aritmética del por ciento de recobros.

S = Desviación estándar del por ciento recuperado.

$IC(N)$ = Intervalo de confianza para el por ciento recuperado

ANEXO No.5

$$Y_{12} = Y_{121} + Y_{122} + Y_{123}$$

$$Y_{22} = Y_{221} + Y_{222} + Y_{223}$$

SIMBOLOGIA

Y_{11} = Suma de los porcientos recuperados por el químico 1 en el día 1

Y_{12} = Suma de los porcientos recuperados por el químico 1 en el día 1.

Y_{21} = Suma de los porcientos recuperados por el químico 2 en el día 1.

Y_{22} = Suma de los porcientos recuperados por el químico 2 en el día 2.

$Y_{1..}$ = Suma de los porcientos recuperados por el químico 1 en los dos días.

$Y_{2..}$ = Suma de los porcientos recuperados por el químico 2 en los dos días.

Y = Suma de los porcientos recuperados por el químico 1 y el 2 en los dos días.

$SSSY_{2jk}$ = Suma de los cuadrados de cada uno de los datos.

ANEXO No. 6

$$Y_1 = \sum_{a=1}^{n=3} Y_a = Y_{a1} + Y_{a2} + Y_{a3}$$

$$Y_2 = \sum_{b=1}^{n=3} Y_b = Y_{b1} + Y_{b2} + Y_{b3}$$

$$Y_3 = \sum_{c=1}^{n=3} Y_c = Y_{c1} + Y_{c2} + Y_{c3}$$

SIMBOLOGIA

r = Número de replicaciones en cada condición.

Y_1, Y_2, Y_3 = Suma de los tres porcientos obtenidos para cada condición: inicial, temperatura ambiente y temperatura refrigeración respectivamente.

SY_i^2 = Suma de cuadrados del total de la combinación condición-tiempo (inicial, temperatura ambiente y temperatura de refrigeración).

SSY_{ij}^2 = Suma de cuadrados de los porcientos recuperados, incluye condición inicial.

