

57  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

VALIDACION DE METODOS ANALITICOS DE N-BUTILBRO-  
MURO DE HIOSCINA/DIPIRONA SODICA, EN FORMAS  
FARMACEUTICAS: GRAGEA, INYECTABLE Y SUPOSITORIO.

T E S I S

Que para obtener el título de  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

presenta

JOSE ISABEL GONZALEZ PEREZ



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1993



## **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.

**VALIDACION DE METODOS ANALITICOS DE N-BUTILBROMURO DE  
HIOSCINA/DIPIRONA SODICA. EN FORMAS FARMACEUTICAS:  
GRAGEA. INYECTABLE Y SUPOSITORIO.**

**INDICE GENERAL**

<b>1.0</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>2.0</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>3</b>
<b>3.0</b>	<b>VALIDACION DE METODOS ANALITICOS</b>	<b>4</b>
<b>3.1</b>	<b>HISTORIA</b>	<b>4</b>
<b>3.2</b>	<b>DEFINICION</b>	<b>5</b>
<b>3.3</b>	<b>PARAMETROS DE VALIDACION</b>	<b>5</b>
<b>3.4</b>	<b>CRITERIOS SOBRE VALIDACION DE METODOS ANALITICOS</b>	<b>8</b>
<b>4.0</b>	<b>ESPECTROSCOPIA DE ABSORCION MOLECULAR</b>	<b>14</b>
<b>4.1</b>	<b>ORIGEN DE LAS ABSORCIONES ELECTRONICAS EN LA REGION VISIBLE</b>	<b>14</b>
<b>4.2</b>	<b>DETERMINACION CUANTITATIVA DE LOS ESPECTROS DE ABSORCION</b>	<b>15</b>
<b>4.3</b>	<b>DESVIACIONES DE LA LEY DE BEER</b>	<b>16</b>
<b>4.4</b>	<b>ESPECTROFOTOMETROS</b>	<b>16</b>
<b>4.5</b>	<b>ANALISIS CUANTITATIVO</b>	<b>18</b>
<b>5.0</b>	<b>POTENCIOMETRIA</b>	<b>20</b>
<b>6.0</b>	<b>CONCEPTOS Y PARAMETROS ESTADISTICOS</b>	<b>23</b>
<b>7.0</b>	<b>VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA N-BUTILEROMURO DE HIOSCINA Y DIPIRONA SODICA</b>	<b>26</b>
<b>7.1</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>26</b>
<b>7.2</b>	<b>PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS DE DIPIRONA SODICA</b>	<b>27</b>
<b>7.3</b>	<b>PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS DE N-BUTILEROMURO DE HIOSCINA.</b>	<b>29</b>

7.4	EQUIPO Y MATERIAL	31
7.5	DESARROLLO EXPERIMENTAL	32
7.6	PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACION DE N-BUTILBRO- MURO DE HIOSCINA POR TITULACION POTENCIOMETRICA	34
7.6.1	GRAGEA	34
7.6.2	INYECTABLE.	35
7.6.3	SUPOSITARIOS ( INFANTIL Y ADULTO )	36
7.7	PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACION DE DIPIRONA	38
7.7.1	GRAGEA	38
7.7.2	INYECTABLE	39
7.7.3	SUPOSITARIOS ( INFANTIL Y ADULTO )	39
8.0	RESULTADOS	41
8.1	PARAMETROS ESTADISTICOS MANEJADOS PARA EL TRATAMIENTO DE DATOS	41
8.2	TABULACION DE DATOS Y RESULTADOS	43
8.2.1	FORMA FARMACEUTICA: GRAGEA	43
8.2.2	FORMA FARMACEUTICA: INYECTABLE	46
8.2.3.	FORMA FARMACEUTICA: SUPOSITORIO INFANTIL	48
8.2.4	FORMA FARMACEUTICA: SUPOSITORIO ADULTO	50
8.2.1.1	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA PRECISION DEL METODO (GRAGEA)	52
8.2.1.2	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA EXACTITUD DEL METODO (GRAGEA)	53
8.2.2.1	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA PRECISION DEL SISTEMA (INYECTABLE)	54
8.2.2.2	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA PRECISION DEL METODO (INYECTABLE)	55
8.2.2.3	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA EXACTITUD DEL SISTEMA Y DEL METODO (INYECTABLE)	56
8.2.3.1	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA EXACTITUD DEL METODO (SUPOSITORIO INFANTIL)	57
8.2.3.2	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA PRECISION DEL METODO (SUPOSITORIO INFANTIL)	58

8.2.4.1	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA PRECISION DEL METODO (SUPOSITORIO ADULTO)	59
8.2.4.2	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA EXACTITUD DEL METODO (SUPOSITORIO ADULTO)	60
8.2.5	ESPECIFICIDAD DEL METODO	61
8.2.5.1	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA ESPECIFICIDAD DEL METODO (GRAGEA, INYECTABLE).	62
8.2.5.2	ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA ESPECIFICIDAD DEL METODO (SUPOSITORIO INFANTIL Y- ADULTO).	63
8.2.5.3	ESPECTRO DE ABSORCION DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA ESPECIFICIDAD DEL METODO (GRAGEA, INYECTABLE).	64
8.2.5.4	ESPECTRO DE ABSORCION DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA ESPECIFICIDAD DEL METODO (SUPOSITORIO INFANTIL Y- ADULTO).	65
8.2.6	GRAFICAS DE LINEALIDAD DEL SISTEMA Y LINEALIDAD DEL METODO PARA DIPIRONA SODICA Y N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA.	66
9.0	CONCLUSIONES.	82
10.0	RECOMENDACIONES.	83
11.0	BIBLIOGRAFIA.	84

## 1 INTRODUCCION

HAY CONCEPTOS, PALABRAS FRASES Y ANAGRAMAS QUE POR SU SENCILLES, SIGNIFICACION O CONTENIDO PASAN A FORMAR PARTE DEL LEXICO TECNOLOGICO HABITUAL.

SU USO DIARIO CONVIERTE A MENUDO NUESTRA CONVERSACION UN POCO MENOS QUE INCOMPENSIBLE PARA EL QUE NO ESTA INTRODUCIDO EN EL ARGOT DE LA FABRICACION FARMACEUTICA.

SU PROCEDENCIA A MENUDO DE LENGUAS DE ORIGEN LATINO CASI SIEMPRE INGLES, HACE DIFICIL ENCONTRAR EN NUESTRO IDIOMA LA PALABRA O FRASE EXACTA QUE COINCIDA CON LO QUE SE PRETENDE EXPRESAR.

VALIDACION Y VALIDAR UN PROCESO, UNA MAQUINARIA, UN METODO, SE HA CONVERTIDO HOY EN UNA EXPRESION COMUN DE NUESTRO LENGUAJE TECNICO.

PUES VALIDAR SIGNIFICA DAR FUERZA O FIRMEZA A UNA COSA.

DESDE QUE SE INICIA EL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO Y SE PLANEA SU PRODUCCION A NIVEL INDUSTRIAL SE PROVEEN CONTROLES FUERA Y DENTRO DE LOS PROCESOS QUE LO CONFORMAN, GARANTIZANDOSE DE ESTE MODO LA CALIDAD DEL PRODUCTO.

UNO DE ESTOS CONTROLES, CUYA IMPORTANCIA ES RELEVANTE EN LA CALIDAD, LO CONSTITUYE LA DETERMINACION ANALITICA DEL CONTENIDO DE FARMACO DENTRO DEL MEDICAMENTO EN CUESTION.

DICHA IMPORTANCIA RADICA EN LA RESPONSABILIDAD DEL FARMACEUTICO ANTE EL PACIENTE, DE OFRECER LA DOSIS ADECUADA ACORDE CON EL EFECTO FARMACOLOGICO DESEADO, RAZON DE SER DE TODO MEDICAMENTO.

EL DESARROLLO DE ESTE PROCESO ANALITICO, EN QUE SE CONSIDERAN LOS RECURSOS, EL ALCANCE Y LA UTILIDAD DEL MISMO, EL QUIMICO FARMACEUTICO ORIENTA SUS ESFUERZOS, PRIMERO A LA ELECCION DE UN METODO DE ANALISIS QUE SEA SENCILLO, ECONOMICO Y RAPIDO.

DESPUES SE ENCARGA DE DEMOSTRAR SU VALIDEZ ESTABLECIENDO SU EXACTITUD, PRECISION Y ESPECIFICIDAD.

EL SIGUIENTE TRABAJO PLANTEA LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DAPIRONA SODICA, EN DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS ( GRAGEA, INYECTABLE Y SUPOSITORIO ).

POR ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA SE DETERMINA LA DAPIRONA SODICA Y POR TITULACION POTENCIOMETRICA EL N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA.

EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO LO DIVIDIMOS EN TRES PARTES:

PRIMERO SEÑALA ALGUNOS ASPECTOS DE VALIDACION DE METODOS ANALITICOS, ESPECTROFOTOMETRIA Y POTENCIOMETRIA.

LA SEGUNDA PARTE SE ENCARGA DE DESGLOSAR LOS CONCEPTOS UTILIZADOS EN LA VALIDACION DE METODOS; POR LO QUE SE DESCRIBE CADA UNO DE LOS PARAMETROS Y CRITERIOS A SEGUIR.

POR ULTIMO DESCRIBE LAS EXPERIENCIAS Y RESULTADOS LOGRADOS DENTRO DEL DISEÑO DE PROCEDIMIENTO DE VALIDACION DE AMBOS FARMACOS ESTUDIADOS EN ESTE TRABAJO.

## 2. OBJETIVOS

EL OBJETIVO DE ESTE TRABAJO ES LLEVAR A CABO LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS PARA VALORAR N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA Y DIPIRONA SODICA EN DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS ( GRAGEAS, INYECTABLES Y SUPOSITORIOS ). PARA COMPROBAR DETERMINADOS PARAMETROS Y VALORAR SU INFLUENCIA SOBRE EL RESULTADO DE LOS ANALISIS.

APLICAR CADA UNO DE LOS PASOS A SEGUIR PARA LLEVAR A CABO UNA VALIDACION ( PRECISION, EXACTITUD, ESPECIFICIDAD Y LINEALIDAD ).

COMPROBAR QUE NUESTRO METODO DE ANALISIS ES PRECISO, EXACTO, ESPECIFICO Y QUE SIGUE UNA LINEALIDAD.



### 3. VALIDACION DE METODOS ANALITICOS.

#### 3.1. HISTORIA

LA BASE DEL CONCEPTO DE VALIDACION DE METODOS ANALITICOS TIENE SUS ORIGENES A PARTIR DE TRES COMUNICADOS EMITIDOS POR LA FDA.

EL PRIMERO DE ELLOS, 1906, EXIGE A LOS FABRICANTES DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS EVITAR SU ADULTERACION.

SEGUNDO, 1938 CONVOCA A LOS MISMOS A ELIMINAR DE LAS FORMULACIONES, AQUELLAS SUBSTANCIAS QUE PUDIERAN CAUSAR ALGUN EFECTO TOXICO. ESTO ES BRINDAR SEGURIDAD AL MOMENTO DE USAR UN MEDICAMENTO.

EL ULTIMO DE ELLOS EN, 1962, PIDE COMPROBAR PLENAMENTE LA EFICACIA DE UN PRODUCTO FARMACEUTICO COMO RESULTADO DEL PROBLEMA OCACIONADO POR LA TALIDOMINA Y SUS EFECTOS TERATOGENICOS.

A PARTIR DE ESTA FECHA, SE CREO POR PRIMERA VEZ EN LA HISTORIA UNA REGLAMENTACION QUE SE ENFOCA A LAS PRACTICAS CORRECTAS DE MANUFACTURA DE MEDICAMENTOS (GMP's).

DURANTE EL ESTUDIO DE ESTA REGLAMENTACION, QUEDA CLARA LA NECESIDAD DE ESTABLECER EN FORMA CORRECTA LOS PROCEDIMIENTOS DE MANUFACTURA Y CONTROL DE MEDICAMENTOS.

ESTO ES, CONSIDERAR TODOS AQUELLOS FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA CALIDAD EN LOS PROCESOS DE FABRICACION, ASI COMO LA REPRODUCIBILIDAD DEL PRODUCTO DE LOTE A LOTE.

LA DEMOSTRACION DE ESTOS PROCEDIMIENTOS SON CORRECTOS SE CONOCE CON EL NOMBRE DE VALIDACION.

SIN EMBARGO, FUE HASTA 1984, DESPUES DE UNA SERIE DE ACUERDOS ENTRE LA FDA Y ASESORES DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA, QUE SE ESTABLECE UNA REGLAMENTACION DE FACIL ENTENDIMIENTO Y APLICABILIDAD ACERCA DE LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA. IGUALMENTE SE ESTABLECE EL SIGNIFICADO DEL PROCESO DE VALIDACION, CRITERIOS Y LIMITANTES PARA CONSIDERAR LA VALIDEZ DE UN PROCESO.

FDA- SIGLAS DE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.

### 3.2. DEFINICION

DE ACUERDO A LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA, EN TERMINOS GENERALES LA VALIDACION ES CONSIDERADA COMO: REVISION SISTEMATICA DE LAS INSTALACIONES Y ETAPAS ESSENCIALES DE TRABAJO EN EL DESARROLLO, PRODUCCION Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, CON EL OBJETIVO DE ASEGURARSE DE QUE LOS PRODUCTOS FABRICADOS PUEDEN SER ELABORADOS CON SEGURIDAD Y PUEDEN SER PRODUCIDOS EN LA CALIDAD DESEADA SI SE OBSERVAN LOS METODOS ESTABLECIDOS DE PRODUCCION Y CONTROL.

AHORA BIEN, AL FORMAR PARTE DE ESTE PROCESO, LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS SE AUTODEFINIENE COMO EL PROCEDIMIENTO POR EL CUAL SE ESTABLECE LA EXACTITUD, VARIABILIDAD, INTERFERENCIAS, POSIBLES ERRORES Y ESPECIFICIDAD DEL METODO.

ASI PUES, LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS TIENE COMO OBJETIVO COMPROBAR DETERMINADOS PARAMETROS EXPERIMENTALES A FIN DE PODER EVALUAR SU INFLUENCIA SOBRE EL RESULTADO DE LOS ANALISIS.

### 3.3. PARAMETROS DE VALIDACION

LA FORMA DE VALIDAR UN METODO ANALITICO DEPENDE DE LA APLICACION QUE SE LE VA A DAR ( CONTROL DE CALIDAD, ESTUDIOS DE ESTABILIDAD O ANALISIS DE PROCESO), DE LOS REQUERIMIENTOS GUBERNAMENTALES Y DESDE LUEGO DEL CRITERIO DE LA PERSONA QUE LO REALIZA.

**A CONTINUACION SE PROPONE UNA GUIA PARA VALIDAR METODOS ANALITICOS.**

**LINEARIDAD DEL SISTEMA:** DEBE DEMOSTRARSE QUE LA RELACION ENTRE LA CONCENTRACION DEL ESTANDAR Y LA RESPUESTA DEL DETECTOR SIGUE UNA RELACION MATEMATICA DEFINIDA Y CONSTANTE. SE BUSCA QUE LA FUNCION SEA LINEAL.

SE LE LLAMA LINEALIDAD, AL GRADO EN QUE LA CURVA DE CALIBRACION ANALITICA SE APROXIMA A LA FUNCION MATEMATICA, O AL GRADO EN QUE LA SENSIBILIDAD ES CONSTANTE.

**CUANDO SE DETERMINA LA LINEALIDAD SE DEBE ESPECIFICAR:**

**A) LA SENSIBILIDAD DEL SISTEMA:** ES IGUAL A LA PENDIENTE DE LA CURVA DE CALIBRACION ANALITICA EXPRESADA COMO LA RELACION DEL CAMBIO DE SEÑAL AL AL CAMBIO DE CONCENTRACION DE LA SUBSTANCIA ANALIZADA.

**B ) RANGO ANALITICO:** INDICA LA CONCENTRACION MAS ALTA Y LA MAS BAJA DE LA SUSTANCIA QUE SE AJUSTA A LA FUNCION MATEMATICA QUE RELACIONA LA RESPUESTA DEL DETECTOR CON LA CONCENTRACION, O EL RANGO DE CONCENTRACIONES EN QUE SE ESTUDIO ESTA RESPUESTA.

LA CURVA DE CALIBRACION SE DETERMINA POR ANALISIS DUPLICADO DE ESTANDARES, USUALMENTE EN CONCENTRACIONES QUE VARIAN ENTRE EL 50 Y 140 % DEL VALOR ESPERADO EN LA MUESTRA.

LA CURVA RESULTANTE SE DEBE PRESENTAR CON LOS DATOS OBTENIDOS Y CON EL VALOR DE COEFICIENTE DE CORRELACION (  $r$  ). CUANTO MAS CERCANO A LA UNIDAD SE ENCUENTRA EL VALOR DE "r" MAS LINEAL SERA EL METODO.

TAMBIEN SE BUSCA QUE EL INTERCEPTO AL ORIGEN TIENDA A CERO.

PRECISION. GRADO DE CONCORDANCIA MUTUA ENTRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN UNA SERIE DE ENSAYOS, SE EXPRESA COMO LA DESVIACION ESTANDAR O BIEN COMO LA DESVIACION ESTANDAR RELATIVA O COEFICIENTE DE VARIACION.

LA PRECISION DE SISTEMA SE DEMUESTRA ANALIZANDO UN CIERTO NUMERO DE VECES LA MISMA SOLUCION ESTANDAR.

LOS EXPERIMENTOS SE EVALUAN A UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE 0.05 QUE EQUIVALE A UNA DESVIACION ESTANDAR RELATIVA IGUAL A 2.0 .

LA PRECISION DE UN METODO SE EXPRESA COMO LA CONCORDANCIA OBTENIDA ENTRE LAS DETERMINACIONES INDEPENDIENTES REALIZADAS POR UN SOLO ANALISTA, USANDO LOS MISMOS APARATOS Y TECNICAS.

Y COMO LA CONCORDANCIA OBTENIDA ENTRE DETERMINACIONES EFECTUADAS ENTRE DIFERENTES ANALISTAS EN DIFERENTES DIAS O EN DIFERENTES LABORATORIOS, UTILIZANDO DIFERENTES EQUIPOS.

**ESPECIFICIDAD ( SELECTIVIDAD )** . ES EL GRADO EN EL CUAL LA MEDICION ES DEBIDA SOLO A LA SUSTANCIA A SER DETERMINADA Y NO A OTRA U OTRAS SUSTANCIAS QUE PUEDEN ESTAR PRESENTES EN EL MATERIAL SUJETO A ANALISIS DEPENDIENDO DE LA APLICACION DEL METODO SE REQUERIRA MAYOR O MENOR GRADO DE ESPECIFICIDAD.

**EXACTITUD (SESGO).** ES LA CONCORDANCIA ENTRE UN VALOR EXPERIMENTAL DETERMINADO Y EL VALOR DE REFERENCIA ACEPTADO.

SI EL METODO ESTADISTICAMENTE NO TIENE SESGO. ENTONCES ES EXACTO. CUANDO NO ES ASI SE HACEN PRUEBAS REPETIDAS PARA ESTABLECER LA MAGNITUD DEL SESGO Y SE UTILIZA COMO UN VALOR DE CORRECCION. SINO PUEDE SER ELIMINADO.

**LA EXACTITUD DEL METODO SE PUEDE DEMOSTRAR MEDIANTE DOS EXPERIMENTOS.**

**A ) EFECTO PLACEBO:** ES LA EXACTITUD DE UN METODO EXPRESADO COMO LA CONCORDANCIA OBTENIDA ENTRE DETERMINACIONES INDEPENDIENTES REALIZADAS POR UN SOLO ANALISTA EN MUESTRAS PREPARADAS CON LA MISMA CANTIDAD DE PLACEBO, AÑADIENDO DIFERENTES CANTIDADES DE UNA SOLUCION ESTANDAR DE LA SUSTANCIA QUE SE VA A DETERMINAR A DIFERENTES CONCENTRACIONES QUE VARIAN EN UN INTERVALO DEL 50 AL 150 % DEL NIVEL NORMAL DE ANALISIS.

**B ) LINEALIDAD DEL METODO:** SE LLEVA A CABO ANALIZANDO MUESTRAS DE DIFERENTES TAMAÑOS ( DEL 50 AL 150 % CON RESPECTO A LO ESTIPULADO EN EL METODO ANALITICO ).

ESTE EXPERIMENTO INDICA EL EFECTO QUE PUEDE TENER LA PRESENCIA DE LAS SUSTANCIAS AUXILIARES EN LA FORMULACION ( EXCIPIENTES O VEHICULOS ) CUANDO EN ALGUNA OCASION SE MODIFICA LA CANTIDAD DE MUESTRA EMPLEADA PARA EL ANALISIS. O CUANDO HA HABIDO UN ERROR EN LA MANUFACTURA DEL PRODUCTO.

### 3.4. CRITERIOS SOBRE VALIDACION DE METODOS ANALITICOS.

EXISTEN MUCHAS FORMAS DE VALIDAR UN METODO ANALITICO, YA QUE HAY UNA VARIEDAD DE EXPERIMENTOS QUE PUEDEN UTILIZARSE PARA TAL FIN.

A CONTINUACION SE PRESENTAN LAS PRUEBAS NECESARIAS Y LOS CRITERIOS DE EVALUACION PARA CONSIDERAR VALIDO UN METODO.

**EXACTITUD DEL SISTEMA.** EN TODO PROCESO DE VALIDACION ES INDISPENSABLE EVALUAR LA EXACTITUD DEL SISTEMA, SOBRE TODO POR TRATAR DE ESTABLECER EL POSIBLE EFECTO DE LOS EXCIPIENTES SOBRE LA ADECUADA CORRELACION ENTRE LA RESPUESTA DEL DETECTOR Y LA CONCENTRACION REAL DEL FARMACO.

PARA DETERMINAR LA EXACTITUD DEL SISTEMA SE EVALUA EL COMPORTAMIENTO DE DIFERENTES NIVELES DE CONCENTRACION DE LA SUSTANCIA DE REFERENCIA ANTE LA RESPUESTA DEL DETECTOR.

POR LO GENERAL ESTOS NIVELES FLUCTUAN ENTRE UN 50 HASTA UN 150 % DE LA CANTIDAD ETIQUETADA.

DICHA EVALUACION SE REALIZA A PARTIR DEL ANALISIS DE LA GRAFICA RESULTANTE DE DATOS OBTENIDOS EXPERIMENTALMENTE Y LOS SIGUIENTES PARAMETROS ESTADISTICOS: INTERCEPTO (b) Y COEFICIENTE DE CORRELACION (r).

SE CONSIDERA QUE EL SISTEMA ES EXACTO CUANDO SE DEMUESTRA QUE EL VALOR DE COEFICIENTE DE CORRELACION ESTA MUY CERCANO A 1.0 Y CUANDO EL VALOR DEL INTERCEPTO DE LA CURVA ES MUY CERCANO A 0.0 .

**PRECISION DEL SISTEMA.** PARA EVALUAR LA DISPERSION O VARIACION DE LOS DATOS EXPERIMENTALES ES NECESARIO ESTABLECER LA PRECISION DEL SISTEMA.

DICHA PRECISION SE ESTABLECE A PARTIR DE UN NUMERO DETERMINADO DE REPETICIONES DEL ANALISIS A SOLUCIONES DE REFERENCIA A UN 100 % DEL NIVEL ESPERADO.

LOS RESULTADOS, ASI OBTENIDOS SE SOMETEN A UNA EVALUACION ESTADISTICA, LA CUAL CONSISTE EN COMPARAR LA MEDIA DEL PORCIENTO DE RECOBRO Y EL COEFICIENTE DE VARIACION.

SE CONSIDERA QUE UN SISTEMA ES PRECISO CUANDO EL VALOR DE LA MEDIA DEL PORCIENTO DE RECOBRO ESTA MUY APROXIMADO AL 100 % Y EL VALOR DE COEFICIENTE DE VARIACION ESTA POR DEBAJO AL PORCIENTO REGISTRADO, DE ACUERDO AL METODO DE ANALISIS UTILIZADO.

METODO	C.V ( PORCIENTO )
CROMATOGRAFICO	2.0
QUIMICO Y ESPECTROFOTOMETRICO	3.0
MICROBIOLOGICO	5.0

**EXACTITUD DEL METODO.** PARA GARANTIZAR QUE EL CONTENIDO DEL FARMACO DENTRO DE UNA FORMULACION DADA, SE HALLA LO SUFICIENTEMENTE APEGADA A LOS VALORES REALES, ES NECESARIO MANEJAR OTRO TIPO DE EXPERIMENTO DENTRO DE LA VALIDACION DE METODOS. DICHO EXPERIMENTO LO CONSTITUYE LA DETERMINACION DE LA EXACTITUD DEL METODO.

BAJO ESTE RUBRO ENTENDEMOS QUE PARA DETERMINAR EL GRADO DE CONCORDANCIA DE VALORES EXPERIMENTALES CON RESPECTO AL VALOR REAL, ES INDISPENSABLE CONSIDERAR QUE LA EXACTITUD DEL METODO ES AFECTADA POR DOS FACTORES:

1. LA CANTIDAD DE MUESTRA
2. LA RELACION EXCIPIENTE FARMACO.

PARA DETERMINAR EL EFECTO QUE TIENE LA CANTIDAD DE LA MUESTRA SE SU GIERE EVALUAR LA CORRELACION ENTRE LOS VALORES EXPERIMENTALES Y VALORES REALES OBTENIDOS EN DIFERENTES NIVELES DE CONCENTRACION.

ESTOS NIVELES PUEDEN FLUCTUAR DESDE UN 50 HASTA UN 150 % DEL NIVEL ESPERADO EN EL ANALISIS.

MAS AUN, SE REFUERZA CON UNA EVALUACION ESTADISTICA MEDIANTE LA DETERMINACION DEL COEFICIENTE DE CORRELACION Y EL INTERCEPTO DE LA CURVA OBTENIDA.

PARA DETERMINAR EL SIGUIENTE PUNTO, RELACION EXCIPIENTE-FARMACO, ES NECESARIO MANEJAR EL METODO DE PLACEBO ADICIONADO, EL CUAL CONCISTE EN ADICIONAR ESTANDAR DE REFERENCIA AL PLACEBO DE LA FORMULACION.

POR LO GENERAL LOS NIVELES DE CONCENTRACION FLUCTUAN ENTRE EL 80 Y 120 % DE LA CANTIDAD ETIQUETADA. AL FINAL SE EVALUAN ESTADISTICAMENTE LA MEDIA, DESVIACION ESTANDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DE LOS VALORES OBTENIDOS.

UNA VEZ QUE SE CONOCEN LOS EFECTOS DE ESTOS DOS FACTORES SE PUEDE INFERIR SOBRE LA EXACTITUD EN BASE A LOS SIGUIENTES CRITERIOS.

1. SOBRE EL EFECTO QUE TIENE LA CANTIDAD DE MUESTRA.

CON VALORES DE COEFICIENTE DE CORRELACION CERCANOS A 1.0 E INTERCEPTO APROXIMADAMENTE IGUAL A 0.0, SE ACEPTA QUE LA VARIACION DE CONCENTRACION DENTRO DEL RANGO DE TRABAJO NO ALTERA LA EXACTITUD DEL PROCEDIMIENTO ANALITICO.

2. SOBRE EL EFECTO EXPIENTE CON RELACION AL FARMACO.

AL OBTENER VALORES SIMILARES DE MEDIA, DESVIACION ESTANDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION, SE PUEDE INFERIR QUE EL EFECTO DEL PLACEBO SOBRE LA EXACTITUD DEL METODO ES DESPRECIABLE.

**PRECISION DEL METODO.** FINALMENTE, CUANDO ES APLICADO UN METODO DE ANALISIS PARA LA DETERMINACION DEL CONTENIDO DEL FARMACO, LAS DETERMINACIONES QUE SE HAGAN A UNA MUESTRA DEBERAN SER CONSTANTES EN SUS VALORES. ESTO ES REPETIBLES Y REPRODUCIBLES DENTRO DE UN MARCO SIMILAR DE CONDICIONES.

A LA EVALUACION DE LA REPETIBILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD SE HA CONVENIDO EN DENOMINAR COMO LA PRECISION DEL METODO.

PARA ESTABLECER LA PRECISION DEL METODO ES NECESARIO RECURRIR A DOS METODOS:

1. ANALIZANDO MUESTRAS EN UN NUMERO DADO DE VECES POR UN SOLO ANALISTA CON LAS MISMAS CONDICIONES DE TRABAJO. EVALUANDO MEDIA, DESVIACION ESTANDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DE LOS DATOS OBTENIDOS.

2. ANALIZANDO MUESTRAS DE UN NUMERO DETERMINADO DE VECES POR DOS ANALISTAS Y EN DIFERENTES DIAS DE ANALISIS. CON EL MISMO METODO. EVALUANDO MEDIA DESVIACION ESTANDAR Y COEFICIENTE DE VARIACION DE LOS DATOS OBTENIDOS.

PARA ACEPTAR LA APLICABILIDAD DEL METODO DE ANALISIS ES INDISPENSABLE QUE LOS DATOS ANTES MENCIONADOS SEAN SIMILARES, ESTADISTICAMENTE HABLANDO. ADEMAS QUE LOS VALORES DE COEFICIENTE DE VARIACION ESTEN POR DEBAJO DEL PORCENTAJE CORRESPONDIENTE AL METODO DE ANALISIS UTILIZADO.

**ESPECIFICIDAD.** OTRA PARTE IMPORTANTE DENTRO DE LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS, LO CONSTITUYE EL HECHO DE ELIMINAR AQUELLAS INTERFERENCIAS-

QUE TENGAN SU ORIGEN DENTRO DE LA FORMULACION MISMA O BIEN SE DEBAN A DEGRADACIONES RESULTANTES DE UN PERIODO DE ALMACENAJE DEL PRODUCTO.

EN OTRAS PALABRAS SE TRATA DE GARANTIZAR QUE EL METODO SEA APLICABLE EN FORMA ESPECIFICA AL FARMACO EN ESTUDIO, SIN IMPORTAR LOS EXCIPIENTES O PRODUCTOS DEGRADATIVOS QUE ESTEN PRESENTES.

PARA DETERMINAR ESTA ESPECIFICIDAD ES NECESARIO ES NECESARIO EFECTUAR LOS SIGUIENTES PASOS:

1. COLOCAR LA MUESTRA Y SU PLACEBO EN ESTUFAS A TEMPERATURAS DE 80, 60, 40 °C Y TEMPERATURA AMBIENTE. CON LA FINALIDAD DE PROVOCAR ALGUN PRODUCTO DE DEGRADACION.
2. ESPACIAR LOS TIEMPOS DE MUESTREO A CADA UNA DE LAS TEMPERATURAS EN AMBAS MUESTRAS.
3. REALIZAR EL ANALISIS MEDIANTE EL PROCEDIMIENTO ESTABLECIDO.
4. VERIFICAR QUE CADA PRODUCTO. SEA DE LA FORMULACION O PRODUCTO DE DEGRADACION, PURDA SER SEPARADO DEL FARMACO DE INTERES.
5. REPORTAR LAS OBSERVACIONES DE CADA UNO DE LOS CASOS.  
SE CONSIDERA QUE EL METODO ES ESPECIFICO CUANDO, MEDIANTE LOS ANTERIORES PASOS, SE DEMUESTRA QUE ES CAPAZ DE SEPARAR EL FARMACO DE CUALQUIER OTRA SUSTANCIA AJENA A EL.

**DOCUMENTACION Y REVALIDACION.** LA DOCUMENTACION DEBE PERMITIR LLEVAR A CABO CON POSTERIORIDAD CADA UNO DE LOS PASOS DE UNA VALIDACION. EN LA DOCUMENTACION DEBE CONSTAR COMO MINIMO:

- LOS PARAMETROS DE VALIDACION.
- LA DENOMINACION DE LOS LOTES, ORIGEN DE LAS PRUEBAS Y SUSTANCIAS DE COMPARACION.
- LA CALIDAD DE LA SUSTANCIA DE COMPARACION.
- LOS INSTRUMENTOS UTILIZADOS.
- LOS ESPECTROS, CROMATOGRAMAS, CURVAS DE REGISTRO. ETC.
- LOS PARAMETROS DE AJUSTE DE APARATOS.
- LOS RESULTADOS Y CALCULOS.

LA REVALIDACION SE ENTIENDE COMO LA REPETICION DE UNA VALIDACION TOTAL O PARCIALMENTE. RESULTA NECESARIA CUANDO SE HAN ALTERADO LAS CONDICIO -



NES BAJO LAS CUALES SE HA REALIZADO LA VALIDACION, COMO:

- MODIFICACION DE LOS PROCESOS DE FABRICACION O DE REACTIVOS.
- CAMBIOS DE PROVEEDOR O DE CALIDAD DE LOS REACTIVOS.
- EMPLEO DE INSTRUMENTOS NUEVOS.
- NUEVAS EXPERIENCIAS EN LA PRACTICA.

EN CADA CASO DEBE DECIDIRSE HASTA QUE PUNTO DEBE REPETIRSE UNA VALIDACION.

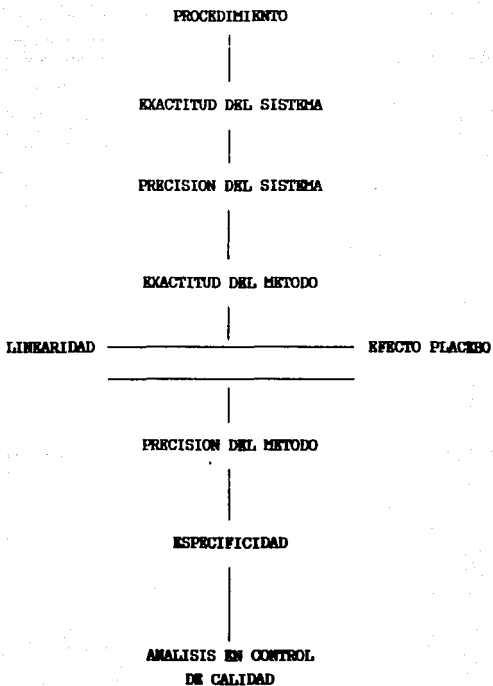


FIG. 3.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO

#### 4. ESPECTROSCOPIA DE ABSORCION MOLECULAR

CUANDO UNA MOLECULA EN ESTADO FUNDAMENTAL ABSORBE ENERGIA EN FORMA DE LUZ, DE UNA LONGITUD DE ONDA ESPECIFICA, EL CONTENIDO DE ENERGIA DE LA MOLECULA SE INCREMENTA Y ELEVA A UN NIVEL ENERGETICO SUPERIOR, O ESTADO EXITADO.

COMO ESTE ESTADO ES INESTABLE, LA MOLECULA RETORNA RAPIDAMENTE A SU CONFIGURACION ESTABLE O ESTADO FUNDAMENTAL. EN ESTE PROCESO SE HA DE PERDER ENERGIA EQUIVALENTE A LA CANTIDAD DE LUZ INICIALMENTE ABSORBIDA EN EL PROCESO DE EXITACION.

ESTE SALTO DE ENERGIA DESDE UN NIVEL A OTRO SE CONOCE COMO TRANSICION. EXISTEN TRES CLASES DE TRANSICIONES DE INTERES EN UNA MOLECULA: TRANSICIONES ELECTRONICAS, VIBRACIONALES Y ROTACIONALES; CADA UNA DE LAS CUALES OCURREN A DIFERENTES ENERGIAS.

LA LUZ VISIBLE Y ULTRAVIOLETA PROPORCIONAN SUFICIENTE ENERGIA PARA LAS TRANSICIONES ELECTRONICAS.

LAS TRANSICIONES VIBRACIONALES, QUE SON DE MENOR ENERGIA, OCURREN EN EL INTERVALO DE ENERGIAS ASOCIADAS CON LA LUZ INFRAROJA; MIENTRAS QUE LA CANTIDAD DE ENERGIA QUE SE REQUIERE PARA LAS TRANSICIONES DE ROTACION, SON LAS MENOS ENERGETICAS PUEDE SUMINISTRARLA LA RADIACION DEL RAMAN.

AUNQUE ESTAS TRANSICIONES ESTAN CUANTIZADAS, ES DECIR QUE UNICAMENTE CIERTOS ESTADOS DE ENERGIA BIEN DEFINIDOS SE PERMITEN EN UNA MOLECULA, EN LA MAYORIA DE ELLAS LOS TRES TIPOS DE TRANSICIONES SE SUPERPONEN UNA A OTRA. ESTE EFECTO ORIGINA QUE CADA TRANSICION ELECTRONICA VAYA ASOCIADA A DIVERSOS ESTADOS VIBRACIONALES Y ROTACIONALES, POR LO QUE DA COMO RESULTADO BANDAS DE ABSORCION RELATIVAMENTE ANCHAS EN EL ASPECTO ELECTRONICO.

##### 4.1. ORIGEN DE LAS ABSORCIONES ELECTRONICAS EN LA REGION VISIBLE

CUANDO SE DICE QUE UNA MOLECULA SE ELEVA A UN NIVEL ELECTRONICO SUPERIOR, QUIERE DECIR QUE SE CAMBIA UN ELECTRON DE UN ORBITAL A OTRO DE ENERGIA MAYOR.

LA ENERGIA REQUERIDA PARA LA TRANSICION DE DOBLES ENLACES CONJUGADOS DISMINUYE Y EL MAXIMO DE ABSORCION SE DESPLAZA HACIA LONGITUDES DE ONDA SUPERIORES ( DESPLAZAMIENTO BATOCROMICO ). SI LA CONJUGACION COMPRENDE UN NUMERO SUFICIENTE DE DOBLES ENLACES, LA ABSORCION SE DESPLAZA HACIA LA REGION VISIBLE ( 400 - 750 nm ), PASANDO EL COMPUESTO A SER COLOREADO.

#### 4.2. DETERMINACION CUANTITATIVA DE LOS ESPECTROS DE ABSORCION

SI SE HACE PASAR LUZ MONOCROMATICA, DE INTENSIDAD INICIAL  $I_0$  A TRAVEZ DE UNASOLUCION, SE OBSERVA UNA DISMINUCIONEN LA INTENSIDAD DE LUZ,  $I$ , DETERMINADA POR SU PASO A TRAVEZ DE LA SOLUCION.

ESTA DISMINUCION DE LA INTENSIDAD DE LA FUENTE, A LA LONGITUD DE ONDA SELECCIONADA, INDICA LA CONCENTRACION DE ELEMENTO EN LA SOLUCION ORIGINAL DE LA MUESTRA.

LA TRANSMITANCIA ES EL TERMINO QUE RELACIONA LA INTENSIDAD DE LA LUZ TRANSMITIDA Y LA DE LA INCIDENTE:  $T = I / I_0$ .

POR OTRA PARTE, LA ABSORBANCIA ( $A$ ), ES EL TERMINO:  $\log 1/T$ .

ESTE ULTIMO ES EL MAS CONVENIENTE PARA CARACTERIZAR LA ABSORCION DE LUZ EN LA ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORCION, PUES ESTA CANTIDAD GUARDA UNA RELACION LINEAL CON LA CONCENTRACION DE LA SUSTANCIA ABSORBENTE

**LA LEY DE BEER ESTABLECE ESTA RELACION:**

$$A = abc$$

- DONDE:**
- A. ABSORBANCIA**
  - a. ABSORTIVIDAD, CONSTANTE DE PROPORCIONALIDAD.**
  - b. LONGITUD DEL PASO DE LUZ A TRAVEZ DE LA SOLUCION**
  - c. CONCENTRACION DE LAS ESPECIES ABSORBENTES EN UNIDADES DE PESO/VOLUMEN**

\* CUANDO LA CONCENTRACION SE EXPRESA EN MOLES POR LITRO, LA CONSTANTE DE PROPORCIONALIDAD RECIBE EL NOMBRE DE ABSORTIVIDAD MOLAR " E "

#### 4.3. DESVIACIONES DE LA LEY DE BEER.

LOS FACTORES MAS IMPORTANTES QUE PUEDEN CAUSAR DESVIACIONES SON:

1. **CONDICIONES AMBIENTALES.** POR EJEMPLO LA TEMPERATURA, LA PRESION Y EL DISOLVENTE.
2. **ERRORES INSTRUMENTALES.** DISPERSION DE LA RADIACION, ESTABILIDAD DE LA FUENTE DE RADIACION, DETECTOR, SELECTOR DE LA LONGITUD DE ONDA, CONTROL DE LA RENDIJA, LA ELECTRONICA Y LA CONFIABILIDAD DE LA PARTE OPTICA.
3. **DESVIACIONES QUIMICAS QUE AFECTAN EL EQUILIBRIO QUIMICO;** pH, PRESENCIA DE COMPLEJANTES, REACCIONES COLATERALES Y DEPENDENCIA DE LA CONCENTRACION.
4. **CAMBIOS DEL INDICE DE REFRACCION DE LA MUESTRA.**
5. **RADIACIONES NO MONOCROMATICAS.**

#### 4.4. ESPECTROFOTOMETROS

SE DENOMINA ESPECTROSCOPIO O ESPECTROMETRO A TODO INSTRUMENTO UTILIZADO EN LA MEDIDA DE UN ESPECTRO. SI LA LUZ QUE HA ATRAVEZADO LA MUESTRA SE DETECTA CON UNA PELICULA O PLACA FOTOGRAFICA, SE TRATA DE UN ESPECTROGRAFO, SI LA INTENSIDAD DE LA LUZ SE MIDE CON UNA CELULA FOTOELECTRICA, EL INSTRUMENTO ES UN ESPECTROFOTOMETRO (FIG. 3.2.).

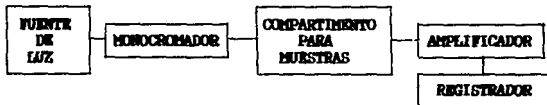


FIG. 3.2. ELEMENTOS QUE INTEGRAN UN ESPECTROFOTOMETRO.

**FUENTE DE LUZ.** UNA LAMPARA DE TUNGSTENO CORRIENTE ES UNA BUENA FUENTE DE RADIACION PARA LA REGION VISIBLE. EN LA REGION UV, LA FUENTE DE ENERGIA USUAL ES UNA LAMPARA DE DESCARGA DE HIDROGENO, QUE PERMITE RADIA -- CION DE INTENSIDAD CASI CONSTANTE EN TODO EL INTERVALO DEL ULTRAVIOLETA.

**LA FUENTE DE LUZ DEBE TENER:**

- a. ALTA INTENSIDAD
- b. QUE SEA ESTABLE
- c. QUE TENGA UN AMPLIO RANGO DE LONGITUD DE ONDA
- d. QUE TENGA UNA SALIDA UNIFORME
- e. QUE TENGA RESISTENCIA
- f. QUE TENGA UN TAMAÑO OPTIMO
- g. QUE TENGA UNA LARGA VIDA
- h. QUE SEA DE BAJO COSTO

**MONOCROMADOR.** TIENE DOS FUNCIONES, SELECCIONA LONGITUD DE ONDA Y SELECCIONA UNA LUZ MONOCROMATICA. AL EMPLEAR DICHA RADIACION MONOCROMATI -- CA SE OBTIENEN VARIAS VENTAJAS: PRIMERO, LA LEY DE BEER SE BASA EN UNA RA -- DIACION MONOCROMATICA, POR ELLO LA LEY SE CUMPLIRA SOLO SI SE UTILIZA UNA RADIACION MONOCROMATICA.

OTRAS VENTAJAS SON: EL INCREMENTO DE LA SENSIBILIDAD DE LA MEDIDA Y LA DISMINUCION DE LAS INTERFERENCIAS QUE OCACIONAN OTROS COMPUESTOS.

EL MONOCROMADOR CONSTA DE: SISTEMA DE ESPEJOS, RENDIJA DE ENTRADA ESPEJO COLIMADOR, ELEMENTO DISPERSANTE Y RENDIJA DE SALIDA.

**UN MONOCROMADOR TIENE LAS SIGUIENTES CARACTERISTICAS:**

- a. TAMAÑO Y PESO UNIFORME
- b. PRESENTA PUREZA ESPECTRAL (QUE LOS ELEMENTOS DEL MONOCROMADOR NO TENGAN REACCION ALGUNA CON LA LUZ).
- c. QUE TENGA UN AMPLIO RANGO DE SELECTIVIDAD.
- d. QUE PUEDA SELECCIONAR LONGITUDES DE ONDA (ALTA DISPERSION).
- e. QUE TENGA RESISTENCIA.

**COMPARTIMENTO PARA MUESTRAS.** TODOS LOS ESTUDIOS ESPECTRALES EN LAS REGIONES UV Y VIS SE EFECTUAN EN SOLUCIONES DILUIDAS. LAS CUBETAS QUE CONTIENEN LAS MUESTRAS DEBEN SER TRANSPARENTES A LA LUZ POR LO QUE SE EMPLEAN CUBETAS DE CUARSO, VIDRIO Y SILICA FUNDIDA PARA UV / VIS.

RA UV / VIS.

**DETECTORES.** EL OJO HUMANO ES UN DETECTOR MUY SENSIBLE, PERO NO ADECUADO PARA MEDIDAS CUANTITATIVAS. EN LOS ESPECTROFOTOMETROS DE VISIBLE Y ULTRAVIOLETA ,SE EMPLEAN AHORA DISPOSITIVOS ELECTRONICOS SENSIBILIZADOS QUE SW CONOCEN COMO FOTOTUBOS Y TUBOS FOTOMULTPLICADORES, PARA DETECTAR LA INTENSIDAD DE LA LUZ TRANSMITIDA POR LA MUESTRA.

**CARACTERISTICAS QUE DEBE TENER UN DETECTOR:**

- a. QUE LA ENTRADA Y SALIDA DE LA CORRIENTE SEA ALTA
- b. QUE LA RESPUESTA SEA RAPIDA
- c. QUE SEA DE BAJO RUIDO (RUIDO ES LA SEÑAL EN LA LINEA DE BASE QUE SE DEBE A LAS DIFERENCIAS DE CORRIENTE).
- d. QUE TENGA UN ALTO RANGO DE DETECCION
- e. QUE TENGA UNA RESPUESTA LINEAL
- f. QUE SEA RESISTENTE.
- g. QUE TENGA UNA LARGA VIDA.

**4.5. ANALISIS CUANTITATIVO.**

LA ESPECTROFOTOMETRIA CUANTITATIVA SE BASA EN QUE EL SISTEMA CUMPLA LA LEY DE BEER. EXISTE UNA RELACION ENTRE LA TRANSMISION, O LA ABSORSION, Y LA CONCENTRACION; SIN EMBARGO, SI LAS CANTIDADES DE LUZ REFLEJADA O DISPERSADA SON ELEVADAS, PUEDE RESTRINGIRSE EL CUMPLIMIENTO DE LA LEY DE BEER AUNQUE A VECES NO IMPORTA QUE LA RADIACION SE REFLEJE O SE REFRACTE PUES DE HECHO ESTOS EFECTOS DE LAS RADIACIONES SE EMPLEAN EN OTROS PROCEDIMIENTOS CUANTITATIVOS.

LOS DATOS DE ABSORSION PUEDEN MANEJARSE DE DIFERENTES MODOS EN EL ANALISIS CUANTITATIVO.

LA ESCALA DE ABSORCION VA DE CERO HASTA INFINITO, PERO LA MAXIMA EXACTITUD SE OBTIENE EN EL INTERVALO DE 0.1 A 1.0 ; POR LO TANTO LAS CONDICIONES EXPERIMENTALES DEBEN ELEGIRSE DE MANERA QUE LA ABSORBANCIA PRODUCIDA OCURRA DENTRO DE DICHO INTERVALO.

LAS SOLUCIONES QUE ORIGINAN ABSORBANCIAS DEMASIADO ELEVADAS SE DILUYEN Y LAS DE ABSORBANCIA BAJA SE CONCENTRAN.

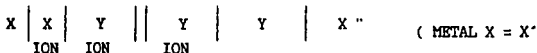
NORMALMENTE ESTO SE PREVVE MEDIANTE UNA DETERMINACION PRELIMINAR.



## 5. POTENCIOMETRIA

LA MEDIDA DE LA TENSION DE UNA CELDA GALVANICA ES UNA TECNICA ANALITICA MUY VERSATIL UTILIZADA PARA LA DETERMINACION DE MUCHOS PARAMETROS: ACTIVIDADES, COEFICIENTE DE ACTIVIDAD, PRODUCTOS DE SOLUBILIDAD, CONSTANTES DE DISOCIACION, CONSTANTES DE EQUILIBRIO, NUMERO DE TRANSPORTE, ESTADOS DE OXIDACION, ETC.

UNA DE SUS MAS IMPORTANTES APLICACIONES ES LA ANALITICA Y ESTA BASADA EN EL PRINCIPIO DE QUE UNA CELDA GALVANICA COMPUESTA DE UN ELECTRODO INDICADOR Y UN ELECTRODO DE COMPARACION ARREGLADOS EN EL SIGUIENTE ORDEN:



DA UNA TENSION ELECTRICA LA CUAL TIENE UNA RELACION SIMPLE CON LA ACTIVIDAD DE UNA O MAS DE LAS ESPECIES IONICAS ELECTROQUIMICAMENTE ACTIVAS FUNCIONANDO EN LA REACCION DE ELECTRODO INDICADOR, DE ACUERDO CON LA ECUACION DE NERNST.

$$E = E^{\circ} - \frac{RT}{nF} \ln \frac{A_p}{A_t}$$

DONDE:

- E** TENSION ELECTRICA (POTENCIAL) DE UNA PILA.
- E<sup>o</sup>** POTENCIAL NORMAL O TIPO (CUANDO LAS ACTIVIDADES DE PRODUCTOS Y REACCIONANTES SON LA UNIDAD).
- R** CONSTANTE DE LOS GASES 8.314 Jouls/grado mol.
- T** TEMPERATURA.
- F** FARADAY 96487 culombios.
- n** NUMERO DE ELECTRONES TRANSFERIDOS.
- A<sub>p</sub>** ACTIVIDAD DE LOS PRODUCTOS.
- A<sub>t</sub>** ACTIVIDAD DE LOS REACCIONANTES.

ESTE METODO HACE POSIBLE LA DETERMINACION DE LA CONCENTRACION TOTAL DE UNA SUSTANCIA INDEPENDIENTEMENTE DE CUALQUIER DISOCIACION INCOMPLETA SI CIERTAS CONDICIONES SON ESPECIFICADAS; Y ES EN ALGUNAS VECES POSIBLE DE -- TERMINAR EN UNA SOLA MUESTRA UN NUMERO DE ESPECIES IONICAS PRESENTES EN LA SOLUCION.

DURANTE UNA REACCION ANALITICA LAS CONDICIONES DEL MEDIO (FUERZAS - IONICAS, TEMPERATURA, ACTIVIDAD DE LOS SOLVENTES, ETC.), DEBEN SER CONCIDE RADAS COMO CONSTANTES.

ENTONCES EN TALES CONDICIONES LOS CAMBIOS EN LA TENSION ELECTRICA ( $f_{em}$ ) SON UNICAMENTE DETERMINADOS POR CAMBIOS EN LA CONCENTRACION DE LOS IONES ELECTROQUIMICAMENTE ACTIVOS.

SI ESTOS IONES REACCIONAN CON EL REACTIVO ANALITICO TITULANTE O SON PRODUCIDOS POR LA REACCION DE LA SUSTANCIA INICIAL CON EL REACTIVO, SU CONCENTRACION DEBE SER UNA FUNCION DEL VOLUMEN DEL REACTIVO AÑADIDO, ASI ES QUE LA TENSION ELECTRICA DEBE SER TAMBIEN UNA FUNCION DE ESE VOLUMEN.

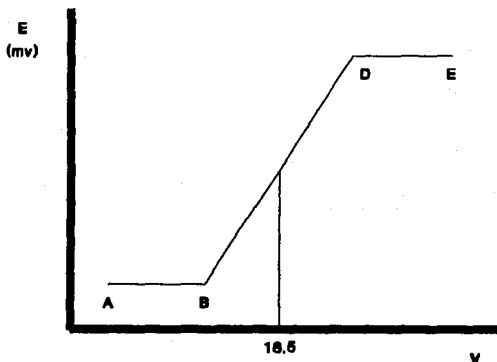
SI LOS VALORES DE LA MEDIDA DE LA TENSION ELECTRICA O CANTIDADES PROPORCIONALES A ELLOS TALES COMO pH O pM, ( $pM = -\log M^{m+}$ ) SON GRAFI CADOS CONTRA EL VOLUMEN DEL REACTIVO AÑADIDO, SE OBTIENEN CURVAS DE TITU-- LACION COMO SE MUESTRA EN LA FIGURA 1.

EL PROGRESO DE UNA TITULACION POTENCIOMETRICA PUEDE SER FACILMENTE SEGUIDO, CONSIDERANDO LA REACCION ENTRE UN CATION METALICO  $M^{m+}$  Y UN ANION  $Y^{n-}$  PARA FORMAR UN COMPLEJO NO DISOCIADO  $MY^{n-m}$ .

EL PROGRESO DE LA CURVA DE TITULACION DESCRITO SE MUESTRA GRAFICA - FICAMENTE (FIGURA 1), Y SE OBSERVA QUE EL CAMBIO EN LA TENSION ELECTRICA ES MAYOR EN EL PUNTO FINAL C Y QUE LA PORCION CDE ES SIMETRICA CON RESPECTO A LA PORCION ABC CUANDO LA CARGA DEL CATION ES IGUAL QUE LA DEL ANION.

SIN EMBARGO LA CURVA DE TITULACION NO ES SIMETRICA EN EL CASO GENE-- RAL DONDE LAS CARGAS DE LOS ANIONES INVOLUCRADOS EN LA REACCION SON DIFE-- RENTES.

FIGURA 1



**CUATRO CONDICIONES DEBEN SER CUMPLIDAS PARA UNA REACCION ANALITICA LA CUAL VA A SER USADA POTENCIOMETRICAMENTE:**

1. LA SUSTANCIA A SER TITULADA Y EL TITULANTE DEBEN REACCIONAR UNO CON OTRO EN UNA RELACION FIJA, CONOCIDA Y ESTEQUIOMETRICA.
2. EL ELECTRODO INDICADOR UTILIZADO DEBE SER AQUEL EN EL CUAL LA TENSION ELECTRICA ES UNICA Y REVERSIBLEMENTE DETERMINADO POR LA CONCENTRACION DE UNO DE LOS IONES INVOLUCRADOS EN LA REACCION ANALITICA.
3. LA REACCION ANALITICA DEBE SER TAN COMPLETA COMO SEA POSIBLE, ESTO ES REACCIONES DE PRECIPITACION, DANDO UN PRODUCTO ALTAMENTE INSOLUBLE, REACCIONES DE OXIDO REDUCCION CON UNA ALTA CONSTANTE DE EQUILIBRIO Y REACCIONES COMPLEJOMETRICAS CON UNA CONSTANTE DE FORMACION ALTA.
4. UN RAPIDO EQUILIBRIO DEBE SER ESTABLECIDO ENTRE LOS COMPONENTES REACTANTES Y EL ELECTRODO INDICADOR.

EL METODO DE VALORACION POTENCIOMETRICO ES UN PODEROSO AUXILIAR DE LOS PROCEDIMIENTOS DE VALORACIONES DE PRECIPITACION, PUESTO QUE A MENUDO NO SE DISPONE DE UN INDICADOR VISUAL ADECUADO.

## 6. CONCEPTOS Y PARAMETROS ESTADISTICOS

### 6.1. MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL

SON VALORES NUMERICOS QUE TIENDEN A LOCALIZAR EL PUNTO MEDIO DE UN CONJUNTO DE DATOS. ALGUNOS EJEMPLOS DE MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL SON:

**6.1.1. MEDIA.** ES EL VALOR MAS UTILIZADO. SE DEFINE COMO LA MEDIA ARITMETICA DE TODOS LOS VALORES OBTENIDOS EN LA SERIE.

$$\text{MEDIA } (\bar{X}) = \frac{\sum X}{n}$$

SIENDO  $\sum X$  LA SUMA DE TODOS LOS VALORES OBTENIDOS,  $n$  EL NUMERO DE VALORES Y  $\bar{X}$  ES EL SIMBOLO PARA EXPRESAR EL VALOR CORRESPONDIENTE A LA MEDIA.

**6.1.2. MEDIANA.** ES EL PUNTO EN QUE LA MITAD DE LOS VALORES OBTENIDOS SON MAYORES Y LA OTREA MITAD MENORES QUE EL. PARA OBTENERLA HAY QUE ORDENAR LOS VALORES OBTENIDOS DE MENOS A MAS O VICEVERSA Y LA MEDIANA SERA EL GUARISMO QUE QUEDA EN EL MEDIO DE LA SERIE.

**6.1.3. MODO.** ES EL VALOR QUE EN LA SERIE HA APARECIDO CON MAS FRECUENCIA. ES EL VALOR DEL PICO SI SE CONSTRUYE UNA CURVA DE DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS.

### 6.2. MEDIDAS DE DISPERSION.

SON VALORES NUMERICOS QUE DESCRIBEN LA CANTIDAD DE DISPERSION O VARIABILIDAD QUE PUEDE ENCONTRARSE ENTRE LOS DATOS, ALGUNOS EJEMPLOS SON:

**6.2.1. DESVIACION MEDIA.** ES LA SUMA DE TODOS LOS VALORES QUE SE OBTIENEN RESTANDO CADA VALOR OBTENIDO DE LA MEDIA, DIVIDIDO POR EL NUMERO TOTAL DE VALORES DEL CONJUNTO.

**6.2.2. RANGO.** ES LA DIFERENCIA ENTRE EL NUMERO MAYOR DE LA SERIE Y EL MENOR.

**6.2.3. DESVIACION ESTANDAR.** ES LA RAIZ CUADRADA DE LA VARIANZA QUE TAN ALEJADOS ESTAN LOS VALORES DE UN PROMEDIO.

$$S = S^2 = \frac{(X_i - \bar{X})}{(n - 1)}$$

DONDE: S. DESVIACION ESTANDAR  
 X<sub>i</sub>. MEDIDA INDEPENDIENTE  
 $\bar{X}$ . PROMEDIO  
 n. NUMERO DE MEDICIONES

**6.2.4. COEFICIENTE DE VARIACION.** ES LA RAZON DE LA DESVIACION ESTANDAR A LA MEDIA EXPRESADA COMO PORCENTAJE.

$$C.V. = \frac{S}{\bar{X}} (100)$$

DONDE: C.V. COEFICIENTE DE VARIACION  
 S. DESVIACION ESTANDAR  
 $\bar{X}$  MEDIA

EL COEFICIENTE DE VARIACION DEPENDERA DEL TIPO DE METODO DE ANALISIS, LA MUESTRA Y LA CONCENTRACION.

A CONTINUACION SE DAN LOS COEFICIENTES DE VARIACION QUE EN GENERAL SE TOMAN EN CUENTA PARA ALGUNOS METODOS DE ANALISIS.

METODO	C.V. ( PORCIENTO )
CROMATOGRAFICO	2.0
QUIMICO Y ESPECTROFOTOMETRICO	3.0
MICROBIOLOGICO	5.0

#### 6.4. APLICACIONES DE LA MEDIA Y LA DESVIACION ESTANDAR.

**6.4.1. ERROR ESTANDAR.** UNA MEDIDA DE PRECISION DE LA MEDIA ES EL ERROR ESTANDAR, SE DEFINE COMO:

$$E = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

ESTE VALOR NO ES DE INTERES PARA EVALUAR LA PRECISION DE UN METODO, PERO SI COMO UNA MEDIDA DE LA CONFIANZA EN UN RESULTADO OBTENIDO.

**6.4.2. INTERVALOS DE CONFIANZA.** EL INTERVALO DE CONFIANZA NOS DEFINIRA LOS POSIBLES VALORES DE LA ESTADISTICA DENTRO DE LOS CUALES SE ENCONTRARA EL VERDADERO VALOR DEL PARAMETRO, CON UNA PROBABILIDAD DE 90, 95 Y 99 % DE CONFIANZA ENTRE OTRAS.

ASI PARA QUE UN INTERVALO DE CONFIANZA QUEDE BIEN DEFINIDO CABALMENTE, NOS DEBE INDICAR LOS VALORES DENTRO DE LOS CUALES SE ENCONTRARA EL PARAMETRO RESPECTIVO, ASI COMO LA CONFIANZA O PROBABILIDAD CON QUE SE HAYAN DETERMINADO.

LA MEDIA Y EL ERROR ESTANDAR PERMITEN DETERMINAR EL INTERVALO DE CONFIANZA, DE ACUERDO A LAS CONCENTRACIONES ANALITICAS REALES.

ESTE INTERVALO DE CONFIANZA ES REFERIDO A LA MEDIA, LOS LIMITES SE PUEDEN CALCULAR CON LA FORMULA:

$$I.D.C = \bar{X} \pm t E$$

DONDE:	I.D.C.	INTERVALO DE CONFIANZA
	$\bar{X}$ .	MEDIA
	E.	ERROR ESTANDAR
	t.	VALOR t DE STUDENT ( REPORTADO EN TABLAS )

## 7.0 VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA Y DAPIRONA SODICA.

### 7.1. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.

EL ESTABLECER UN METODO DE ANALISIS. ESTA EN FUNCION DE LAS NECESIDADES DE CADA UNA DE LAS ETAPAS INVOLUCRADAS EN LA FABRICACION DE UN MEDICAMENTO.

DENTRO DEL TRABAJO RUTINARIO DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD. ES INDISPENSABLE CONTAR CON PROCEDIMIENTOS ANALITICOS CAPACES DE BRINDAR RESULTADOS EXACTOS Y PRECISOS CON LA MAYOR CELERIDAD POSIBLE. A FIN DE DAR UN NIVEL ACEPTABLE DE SERVICIO A OTRAS AREAS PRODUCTIVAS. CON EL FIN DE TENER PRODUCTOS DE ALTA CALIDAD.

YA QUE EL VERDADERO CONTROL DE CALIDAD INCIDE EN TODO EL PROCESO PRODUCTIVO. DESDE EL MOMENTO EN QUE SE PLANIFICA EL PRODUCTO, HASTA EL CONTROL DE MATERIAS PRIMAS, PROCESO DE FABRICACION, PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO, ETC.

EL PRESENTE TRABAJO PRETENDE VALIDAR LOS METODOS ANALITICOS PARA CUANTIFICAR. N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA Y DAPIRONA SODICA, POR METODO POTENCIOMETRICO Y ESPECTROFOTOMETRICO RESPECTIVAMENTE.

A LA FECHA SE CONOCEN UN NUMERO CONSIDERABLE DE METODOS ANALITICOS PARA CUANTIFICAR. N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA Y DAPIRONA SODICA, ENTRE LOS CUALES SE ENCUENTRAN LOS SIGUIENTES:

**ANALISIS VOLUMETRICO:** CONSISTE FUNDAMENTALMENTE EN LA VALORACION DE GRUPOS FUNCIONALES ESPECIFICOS DENTRO DE LA MOLECULA DEL FARMACO.

POR LO MISMO PARA LA MOLECULA DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA. SUELEN VALORARSE LOS BROMUROS CON NITRATO DE PLATA. EN EL CASO DE LA DAPIRONA SODICA. LA VALORACION ES REALIZADA CON SOLUCION DE YODO SOBRE SU DOBLE ENLASE.

**ANALISIS DIRECTO POR ESPECTROFOTOMETRIA:** CONSISTE EN LA EVALUACION DEL MAXIMO DE ABSORCION QUE PRESENTA CADA SUSTANCIA APLICANDO LA LEY DE LAMBERT-BEER EN UN RANGO DE CONCENTRACION A UNA LONGITUD DE ONDA DEFINIDA.

EL N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA PRESENTA UN MAXIMO DE ABSORCION DE 283 nm Y LA DAPIRONA SODICA LO PRESENTA A 257 nm.

EN NUESTRO CASO VAMOS A VALIDAR NUESTROS METODOS ANALITICOS PARA CUANTIFICAR N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA Y DAPIRONA SODICA POR LO QUE DEBEMOS ENUNCIAR ALGUNAS PROPIEDADES DE CADA UNA DE ELLAS.

**7.2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS  
DIPIRONA SODICA.**

**7.2.1. FISICOQUIMICAS.**

DENOMINACION QUIMICA:	1-FENIL-2,3-DIMETIL-5-PIRAZOLON-4-METILAMINO-METANSULFONATO SODICO.
SINONIMOS:	NORAMIDOPIRINOMETANSULFONATO SODICO. METAMIZOL SODICO.
P.M	351.4 g/mol
ASPECTO:	POLVO CRISTALINO BLANCO.
SOLUBILIDAD:	SOL. EN AGUA, METANOL Y ETANOL. INSOL. EN ETER, ACETONA, Y CLOROFORMO.
IDENTIDAD:	a) ESPECTRO I.R. b) CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA. c) REACCION COLOREADA CON SOLUCION DE AGUA OXIGENADA. (PRIMERO SE COLOREA DE AZUL Y POCOS MINUTOS DESPUES DE ROJO). d) FORMACION DE DIOXIDO DE AZUFRE Y FORMALDEHIDO POR HIDROLISIS. e) PRUEBA DE LA LLAMA EN CUANTO AL SODIO.



CONTENIDO DE AGUA:	4.9 - 5.3 %
COLOR DE LA SOLUCION:	COMO MAXIMO GRADO 3 DE LA ESCALA AMARILLA (SOLUCION ACUOSA AL 50 %).
PUNTO DE FUSION:	
CLARIDAD DE LA SOLUCION:	CLARA (SOLUCION ACUOSA AL 5 %).
IMPUREZAS CON REACCION ACIDA O ALCALINA:	COMO MAXIMO 0.10 ml DE NaOH 0.02 N.
METALES PESADOS:	COMO MAXIMO 40 PPM.
SULFATOS:	COMO MAXIMO 0.1 %.
COMPONENTES SOLUBLES EN CLOROFORMO:	COMO MAXIMO 0.5 %

#### 7.2.2. FARMACOLOGICAS.

ANALGESICO NO NARCOTICO QUE ACTUA POR IMPREGNACION NEURONAL EN LOS RECEPTORES PERIFERICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. A NIVEL DE LOS RECEPTORES PERIFERICOS (DERMICOS, PERIOSTICOS, VISCERALES Y VASCULARES).

EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ACTUA EN LA MEDULA ESPINAL Y EN EL TALAMO. SU ACCION EN LA MEDULA ESPINAL TIENE LUGAR EN EL "SISTEMA POLISINAPTICO AFERENCIAL DE CAJAL-NORDENBOOS" QUE ES EL AREA DE MULTIPLICACION DE LOS ESTIMULOS DOLOROSOS.

TIENE ACCION ANTINFLAMATORIA.

**7.3. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS  
DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA.**

**7.3.1. FISICOQUIMICAS.**

**DENOMINACION QUIMICA:** BROMURO DE (1S,3S,5R,7S,8S,)6,7-EPOXI-8-BUTI-3(S)-TROPILLOXITROPANIO.

**SINONIMOS:** BROMURO DE N-BUTILESCOPOLAMINIO.

**P.M** 440.4 g/mol

**ASPECTO:** POLVO CRISTALINO BLANCO.

**SOLUBILIDAD:** SOL. EN AGUA, CLOROFORMO, Y ETANOL.

**IDENTIDAD:**

- a) ESPECTRO I.R.
- b) ESPECTRO U.V. (PRESENTA MAXIMOS DE ABSORCION A 247 nm, 252 nm, 257 nm, Y 263 nm.
- c) IDENTIFICACION DEL ESTER DEL ACIDO TROPICO (REACCION DE VITALI). SUSTANCIA +  $\text{HNO}_3$  FUMANTE EN BAÑO MARIA, AÑADIR KOH ETANOLICO AL 10 %, SE OBSERVA UN VIRE DE PARDO A VIOLETA.
- d) IDENTIFICACION DEL BROMURO. CON NITRATO DE PLATA SE PRODUCE UN PRECIPITADO BLANCO, Y AL AÑADIR AMONIACO CONCENTRADO VUELVE A DISOLVERSE.

PH DE LA SOLUCION: (ACUOSA AL 10 %)	5.5 - 6.5
PUNTO DE FUSION:	139 - 141 °C
CONTENIDO DE AGUA:	MAXIMO 2.5 %
ROTACION ESPECIFICA:	$[\alpha]_D^{20} = -18.0^\circ$ HASTA $-20.0^\circ$
METALES PESADOS:	MAXIMO 10 PPM
CENIZAS AL SULFATO:	MAXIMO 0.1 %

### 7.3.2. FARMACOLOGICAS.

SU PUNTO DE ACCION EN LAS CELULAS NERVIOSAS DE LOS PLEXOS PARA --  
SIMPATICOS DE LOS ORGANOS INTERNOS.

EJERCE ASI UNA ACCION ESPASMOLITICA ESPECIFICA SOBRE LA MUSCULATURA  
LISA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL, DE LAS VIAS BILIARES Y URINARIAS.

**7.4. EQUIPO Y MATERIAL.**

**7.4.1. EQUIPO:** SE USO UN ESPECTROFOTOMETRO BECKMAN MODELO 35

CON LAMPARAS ULTRAVIOLETA Y VISIBLE,

LONGITUD DE ONDA: 257 nm Y 420 nm.

UN REGISTRADOR BECKMAN MODELO 45.

UN TITULADOR AUTOMATICO MODELO DL 40 RC.

UN REGISTRADOR PRINTER METTLER GA44.

UN ELECTRODO PARA POTENCIOMETRO METTLER DM141.

**7.4.2. REACTIVOS Y MATERIALES:** TODOS LOS REACTIVOS QUE SE UTILIZA-

RON FUERON GRADO ANALITICO Y FUERON UTILIZADOS SIN PURIFICACION PREVIA.

ADEMAS SE USO DIPIRONA SODICA Y N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA, SUSTANCIAS DE REFERENCIA DE CALIDAD COMPROBADA.

### 7.5. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

PARA EL ESTUDIO DE VALIDACION DE METODOS DE ANALISIS DE N-BUTIL--BROMURO DE HIOSCINA/DIPIRONA SODICA. SE UTILIZARON LOS METODOS: POTENCIOMETRICO Y ESPECTROFOTOMETRICO RESPECTIVAMENTE.

#### LOS ESTUDIOS QUE SE REALIZARON FUERON LOS SIGUIENTES:

- 7.5.1. LINEALIDAD DEL SISTEMA ( EXACTITUD DEL SISTEMA ).
- 7.5.2. LINEALIDAD DEL METODO ( EXACTITUD DEL METODO ).
- 7.5.3. REPRODUCIBILIDAD DEL SISTEMA ( PRECISION DEL SISTEMA ).
- 7.5.4. REPRODUCIBILIDAD DEL METODO ( PRECISION DEL METODO ).
- 7.5.5. ESPECIFICIDAD DEL METODO.

TODOS ESTOS ESTUDIOS SE HICIERON EN LAS TRES FORMAS FARMACUTICAS MANEJADAS ( GRAGEA, INYECTABLE, SUPOSITARIO ADULTO, Y SUPOSITARIO INFANTIL.

LA VALIDEZ DEL METODO ANALITICO SE DEMOSTRO AL EVALUAR LA PRECISION, EXACTITUD Y ESPECIFICIDAD DEL SISTEMA Y EL METODO ( ESPECTROFOTOMETRICO Y POTENCIOMETRICO ), APLICADOS EN MUESTRAS REALES DE PRODUCCION.

PARA LA EVALUACION DE ESTOS ASPECTOS SE REALIZARON LOS SIGUIENTES EXPERIMENTOS:

#### 7.5.1. EXACTITUD DEL SISTEMA.

SE TRABAJO CON SOLUCIONES QUE CONTENIAN SUSTANCIA DE REFERENCIA, DE ACUERDO A LAS CONDICIONES DE TRABAJO ESTABLECIDAS.

LOS NIVELES DE CONCENTRACION QUE SE REALIZARON FUERON LOS SIGUIENTES: 50, 75, 100, 125, Y 150 % DE LA CANTIDAD NOMINAL DE TRABAJO.

LA CONCENTRACION DEPENDE DE LA FORMA FARMACEUTICA QUE SE ESTA TRABAJANDO.

SE TOMO COMO CRITERIO DE ACEPTACION EL VALOR COEFICIENTE DE CORRELACION IGUAL A 1.0, Y LA ORDENADA AL ORIGEN DE APROXIMADAMENTE CERO.

#### 7.5.2. PRECISION DEL SISTEMA.

DE ACUERDO A LAS CONDICIONES DE TRABAJO ESTABLECIDAS. SE EFECTUARON 6 DETERMINACIONES DE MUESTRAS QUE CONTENIAN SUSTANCIA DE REFERENCIA AL 100 %. DE LA CONCENTRACION NOMINAL DE TRABAJO.

SE TOMO COMO CRITERIO DE ACEPTACION UN VALOR DE COEFICIENTE DE VARIACION MENOR DEL 3 %.

#### 7.5.3. EXACTITUD DEL METODO.

LA EXACTITUD DEL METODO SE PUEDE EVALUAR CON DOS EXPERIMENTOS, EL PRIMERO ESTABLECE LA INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA ( DENOMINADO LINEALIDAD DE LA MUESTRA). Y EL SEGUNDO ESTABLECE LA RELACION EXCIPIENTE-FARMACO ( DENOMINADO EFECTO PLACEBO). EN ESTE CASO SE UTILIZO LINEALIDAD DE LA MUESTRA.

SE ANALIZARON MUESTRAS QUE CONTENIAN 50, 75, 100, 125, Y 150 % DE LA CONCENTRACION NOMINAL DE TRABAJO.

SE TOMO COMO CRITERIO DE ACEPTACION UNA PENDIENTE IGUAL A 1.0, ORDENADA AL ORIGEN APROXIMADAMENTE CERO Y COEFICIENTE DE CORRELACION IGUAL A 1.0 .

#### 7.5.4. PRECISION DEL METODO.

SE TRABAJO CON 6 MUESTRAS QUE CONTENIAN DE FARMACO EL 100 % DE LA CONCENTRACION NOMINAL, EL ANALISIS SE HIZO EN DOS DIAS DIFERENTES.

SE TOMO COMO CRITERIO DE ACEPTACION UN VALOR DE COEFICIENTE DE VARIACION MENOR DEL 3.0 %.

#### 7.5.5. ESPECIFICIDAD DEL METODO.

SE ANALIZARON MUESTRAS REALES, LAS CUALES SE SOMETIERON A DEGRADACION ACELERADA MEDIANTE LA ADICION DE  $H_2O_2$  AL 5 %. LAS MUESTRAS FUERON ANALIZADAS UTILIZANDO EL METODO ANALITICO YA DETERMINADO.

NO SE OBSERVA EN LOS RESULTADOS INTERFERENCIA ALGUNA POR LO QUE BAJO ESTAS CONDICIONES EL METODO ES ESPECIFICO.

**7.6. PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACION DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA POR TITULACION POTENCIOMETRICA**

**7.6.1. GRAGEAS.**

**PREPARACION DEL ESTANDAR:** PESAR APROXIMADAMENTE CON EXACTITUD 200 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA. TRANSFERIR A UN MATRAZ VOLUMETRICO DE 200 ml DISOLVER Y AFORAR CON AGUA DESTILADA. PARA DETERMINAR LINEALIDAD SE TOMAN ALICUOTAS EQUIVALENTES A 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, Y 15.0 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA SUSTANCIA DE REFERENCIA.

PARA REPRODUCIBILIDAD SE REALIZAN 6 DETERMINACIONES CON ALICUOTAS EQUIVALENTES A 10 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA SUSTANCIA DE REFERENCIA.

LAS ALICUOTAS TOMADAS SE TRANSFIEREN A VASOS DE TITULACION, SE COMPLETA CON AGUA UN VOLUMEN DE 80 ml Y SE TITULA CON  $\frac{g}{l} \text{NO}_3$  0.01 MOLAR EN EL POTENCIOMETRO, TRAS PREVIA ADICION DE 1.0 ml DE  $\text{HNO}_3$  CONCENTRADO.

**PREPARACION DE LAS MUESTRAS:** DETERMINAR EL PESO PROMEDIO DE 20 GRAGEAS, MOLER EN UN MORTERO Y HOMOGENIZAR EL POLVO. PARA DETERMINAR LA LINEALIDAD, SE PESO LA CANTIDAD EQUIVALENTE A 5.0, 7.4, 10.0, 12.5, Y 15.0 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA.

PARA REPRODUCIBILIDAD SE HACEN 6 DETERMINACIONES CON PESADAS EQUIVALENTES A 10.0 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA.

LAS MUESTRAS PESADAS SE TRANSFIEREN A VASOS DE TITULACION, SE AGREGAN 80 ml DE AGUA DESTILADA. SE DISUELVE EN EL ULTRASONIDO CON UN INTERVALO DE TIEMPO DE 10 A 15 MINUTOS. TITULAR CON  $\frac{g}{l} \text{NO}_3$  0.01 MOLAR EN EL POTENCIOMETRO, TRAS PREVIA ADICION DE 1.0 ml DE  $\text{HNO}_3$  CONCENTRADO.

CALCULO DE CONTENIDO DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA EXPRESADA EN mg/gragea.

$$\text{mg/gragea} = \frac{V_a E_q}{W_g}$$

DONDE:

- $V_a$  VOLUMEN DE  $A_{gNO_3}$  0.01 MOLAR CONSUMIDO.
- $E_q$  FACTOR QUE RELACIONA LA CANTIDAD DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA POR  $A_{gNO_3}$  0.01 MOLAR. (1.0 ml DE  $A_{gNO_3}$  0.01 MOLAR EQUIVALE A 4.404 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA).
- $W_g$  CANTIDAD DE MUESTRA UTILIZADA.

#### 7.6.2. INYECTABLE.

PREPARACION DEL ESTANDAR: SE UTILIZA LA MISMA SOLUCION HECHA EN GRASAS ( CONC. 1.0 mg/ml ). PARA DETERMINAR LINEALIDAD SE TOMAN ALICUOTAS EQUIVALENTES A 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, Y 30.0 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA.

PARA REPRODUCIBILIDAD SE HACEN 6 DETERMINACIONES. TOMANDO ALICUOTAS EQUIVALENTES A 20.0 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA.

LAS ALICUOTAS TOMADAS SE TRANSFIEREN A VASOS DE TITULACION. SE ADICIONA AGUA HASTA 80 ml Y SE TITULA POTENCIOMETRICAMENTE TRAS PREVIA ADICION DE 1.0 ml DE  $HNO_3$  CONCENTRADO.

**PREPARACION DE LA MUESTRA:** PARA DETERMINAR LINEALIDAD SE TRANSFIERE SOLUCION INYECTABLE EQUIVALENTE A 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, Y 30.0 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA.

PARA REPRODUCIBILIDAD SE HACEN 6 DETERMINACIONES, CON SOLUCION INYECTABLE EQUIVALENTE A 20.0 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA.

LAS ALICUOTAS TOMADAS SE TRANSFIEREN A VASOS DE TITULACION Y SE TITULAN POTENCIOMETRICAMENTE. TRAS TRATAR PREVIAMENTE LAS MUESTRAS POR EL PROCEDIMIENTO YA CONOCIDO.



### 7.6.3. SUPOSITARIOS INFANTIL Y ADULTO

**PREPARACION DEL ESTANDAR:** PARA SUPOSITORIO ADULTO SE SIGUE EL MISMO TRATAMIENTO UTILIZADO EN ESTANDAR DE GRAGEAS, TANTO PARA LINEALIDAD COMO PARA REPRODUCIBILIDAD.

PARA LINEALIDAD EN SUPOSITORIO INFANTIL, SE PESAN 37.5, 56.25, 75.0, 90.625, Y 112.5 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA SUSTANCIA DE REFERENCIA, SE TRANSFIEREN A MATRACES VOLUMETRICOS DE 100 ml, SE DISUELVEN Y AFORAN CON AGUA. SE DEPOSITAN 10 ml DE CADA SOLUCION EN VASOS DE TITULACION.

PARA REPRODUCIBILIDAD SE TOMAN 6 ALICUOTAS DE 10 ml CON PIPETA VOLUMETRICA DE LA SOLUCION QUE CONTIENE 75.0 mg DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA EN 100 ML DE AGUA.

LAS ALICUOTAS SON TRANSFERIDAS A VASOS DE TITULACION. SE ADICIONA AGUA HASTA 80 ml Y SE TITULA CON  $\text{AgNO}_3$  0.01 MOLAR EN EL POTENCIOMETRO NO SIN ANTES HABER ADICIONADO 1.0 ml DE  $\text{HNO}_3$  CONCENTRADO.

**PREPARACION DE LA MUESTRA:** SE DETERMINA EL PESO PROMEDIO DE 20 SUPOSITARIOS, TANTO PARA ADULTO COMO PARA INFANTIL. SE FUNDEN Y HOMOGENIZAN.

PARA DETERMINAR LINEALIDAD Y REPRODUCIBILIDAD SE PESAN LAS CANTIDADES EQUIVALENTES DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA ANOTADAS EN EL SIGUIENTE CUADRO.

TABLA # 1

LINEALIDAD		REPRODUCIBILIDAD	
ADULTO	INFANTIL	ADULTO	INFANTIL
(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
5.0	3.75	10.0	7.5
7.5	5.625	10.0	7.5
10.0	7.5	10.0	7.5
12.5	9.0625	10.0	7.5
15.0	11.25	10.0	7.5
		10.0	7.5

LAS MUESTRAS YA PESADAS SE TRANSFIEREN A VASOS DE TITULACION. SE AGREGA AGUA APROXIMADAMENTE A 40 GRADOS CENTIGRADOS, PARA LICUAR LA MASA DE SUPOSITORIO, SE ENFRIA A TEMPERATURA AMBIENTE Y SE TITULA CON  $\text{AgNO}_3$  0.01 MOLAR EN EL POTENCIOMETRO. TRAS PREVIA ADICION DE 1 ml DE  $\text{HNO}_3$  CONCENTRADO.

**7.7. PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACION DE DAPIRONA SODICA POR METODO ESPECTROFOTOMETRICO.**

**7.7.1. GRAGEAS.**

**PREPARACION DEL ESTANDAR:** PESAR APROXIMADAMENTE CON EXACTITUD 250 mg DE DAPIRONA SODICA SUSTANCIA DE REFERENCIA. LLEVAR A UN MATRAZ VOLUMETRICO DE 100 ml, DISOLVER Y AFORAR CON HCL 0.01 N. PARA DETERMINAR LINEALIDAD SE TOMAN ALICUOTAS EQUIVALENTES A 1.25, 1.875, 2.5, 3.125, Y 3.75 mg DE DAPIRONA SODICA SUSTANCIA DE REFERENCIA. PARA REPRODUCIBILIDAD SE TOMAN 6 ALICUOTAS EQUIVALENTES A 2.5 mg.

LAS ALICUOTAS TOMADAS SON TRANSFERIDAS A MATRACES VOLUMETRICOS DE 100 ml. SE AFORAN CON HCL 0.01 N. LEER A 257 nm EN EL ESPECTROFOTOMETRO.

**PREPARACION DE LAS MUESTRAS:** SE DETERMINA EL PESO PROMEDIO DE 20 GRAGEAS. SE MUELEN Y SE HOMOGENIZA EL POLVO. PARA LINEALIDAD SE PESA LA CANTIDAD EQUIVALENTE A 125, 187.5, 250, 312.5, Y 375 mg DE DAPIRONA SODICA.

PARA REPRODUCIBILIDAD SE HACEN 6 DETERMINACIONES CON MUESTRAS EQUIVALENTES A 250 mg DE DAPIRONA SODICA, SE TRANSFIEREN A MATRACES VOLUMETRICOS DE 100 ml, SE AÑADEN 80 ml DE HCL 0.01 N, SE AGITA DURANTE 15 MINUTOS EN AGITADOR MECANICO, SE AFORA EL MATRAZ Y SE FILTRA.

DEL FILTRADO SE TOMAN ALICUOTAS DE 1 ml CON PIPETA VOLUMETRICA Y SE LLEVAN A MATRACES VOLUMETRICOS DE 100 ml QUE SE AFORAN CON HCL 0.01 N. LEER A 257 nm EN EL ESPECTROFOTOMETRO.

**CALCULO DE CONTENIDO DE DAPIRONA SODICA EXPRESADA EN mg/gragea.**

$$\text{mg/gragea} = \frac{W_a R_t P_m S}{W_b R_B 100}$$

DONDE:	$W_a$	ABSORBANCIA DE LA MUESTRA
	$W_b$	ABSORBANCIA DE ESTANDAR
	$R_t$	CANTIDAD DE SUSTANCIA DE REFERENCIA
	$R_B$	CANTIDAD DE LA MUESTRA
	$P_m$	PESO PROMEDIO DE LA GRAGEA
	$S$	POTENCIA DEL ESTANDAR EN PORCIENTO.

### 7.7.2. INYECTABLE.

**PREPARACION DEL ESTANDAR:** PESAR CON EXACTITUD APROXIMADAMENTE 500 mg DE DIPIRONA SODICA SUSTANCIA DE REFERENCIA, TRANSFERIR A UN MATRAZ VOLUMETRICO DE 500 ml, DISOLVER Y AFORAR CON HCL 0.01 N ( SOL A ).

**PREPARACION DE LA MUESTRA.** TOMAR UNA ALICUOTA DE 5 ml CON PIPETA VOLUMETRICA DE SOLUCION INYECTABLE (EQUIVALENTE A 1000 mg DE DIPIRONA SODICA).

SE TRANSFIERE A UN MATRAZ VOLUMETRICO DE 1000 ml, Y SE AFORA CON HCL 0.01 N ( SOL B ).

DE LA SOLUCION A Y B SE HACEN LAS DILUCIONES REPORTADAS EN EL SIGUIENTE CUADRO:

TABLA # 2

ALICUOTA (ml)	AFORO (ml)	CONC FINAL (mg/ml)
3.0	100	0.030
5.0	200	0.025
2.0	100	0.020
3.0	200	0.015
1.0	100	0.010

NOTA: 1.0 ml DE SOL A Y B EQUIVALEN A 1.0 ml DE DIPIRONA SODICA.

EN REPRODUCIBILIDAD PARA LA MUESTRA COMO PARA EL ESTANDAR, SE TOMAN 6 ALICUOTAS DE 2 ml CON PIPETA VOLUMETRICA DE LA SOLUCION A Y DE LA SOLUCION B, SE TRANSFIEREN A MATRACES VOLUMETRICOS DE 100 ml Y SE AFORAN CON HCL 0.01 N. LEER A 257 nm EN EL ESPECTROFOTOMETRO.

### 7.7.3. SUPOSITARIOS

**PREPARACION DEL ESTANDAR:** PESAR APROXIMADAMENTE CON EXACTITUD 200 mg DE DIPIRONA SODICA SUSTANCIA DE REFERENCIA, TRANSFERIR A UN MATRAZ VOLUMETRICO DE 100 ml, DISOLVER Y AFORAR CON HCL 0.01 N.

PARA LINEALIDAD SE TOMARON ALICUOTAS EQUIVALENTES A 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, Y 3.0 mg DE DIPIRONA SODICA.

PARA REPRODUCIBILIDAD SE HACEN 6 DETERMINACIONES CON ALICUOTAS EQUIVALENTES A 2.0 mg DE DIPIRONA SODICA.

TODAS LAS ALICUOTAS TOMADAS SE TRANSFIEREN A MATRACES VOLUMETRICOS DE 100 ml Y SE AFORAN CON HCL 0.01 N. LEER A 257 nm EN EL ESPECTROFOTOMETRO.

**PREPARACION DE LA MUESTRA:** DETERMINAR EL PESO PROMEDIO DE 20 SUPOSITARIOS, EN ADULTO COMO PARA INFANTIL, SE FUNDEN Y SE HOMOGENIZAN. PARA LINEALIDAD SE PESAN LAS MUESTRAS DE SUPOSITARIO EQUIVALENTES A CANTIDADES DE DIPIRONA SODICA REGISTRADAS EN EL SIGUIENTE CUADRO:

TABLA # 3

CANTIDADES EQUIVALENTES DE DIPIRONA SODICA		
SUP. INFANTIL	SUP. ADULTO	CONC. FINAL
( mg )	( mg )	( mg/ml )
100	500	0.010
150	750	0.015
200	1000	0.020
250	1250	0.025
300	1500	0.030

DILUCION SUPOSITARIO ADULTO:

<u>MUESTRA</u>	<u>1.0</u>
500	100

DILUCION SUPOSITARIO INFANTIL

<u>MUESTRA</u>	<u>1.0</u>
100	100

PARA REPRODUCIBILIDAD SE TOMAN 6 ALICUOTAS CON PIPETA VOLUMETRICA DE LA DILUCION QUE CORRESPONDE A 2.0 mg/ml, TANTO PARA SUPOSITARIO ADULTO COMO PARA SUPOSITARIO INFANTIL, SE LLEVAN A MATRACES VOLUMETRICOS DE 100 ml Y SE AFORAN CON HCL 0.01N.

## 8.0. RESULTADOS

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LINEALIDAD Y REPRODUCIBILIDAD PARA LA DETERMINACION DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA/DIPIRONA SODICA. POR LOS METODOS POTENCIOMETRICO Y ESPECTROFOTOMETRICO RESPECTIVAMENTE.

## 8.1. PARAMETROS ESTADISTICOS MANEJADOS PARA EL TRATAMIENTO DE DATOS:

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

$$D.M. = \frac{\sum (X - \bar{X})}{n - 1}$$

$$S^2 = \frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}$$

$$S = \sqrt{S^2}$$

$$C.V. = \frac{S}{\bar{X}} \cdot 100$$

$$D.R. = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$m = \frac{n \sum XY - \sum X \sum Y}{n \sum X^2 - (\sum X)^2}$$

$$b = \frac{\sum Y \sum X^2 - \sum X \sum XY}{n \sum X^2 - (\sum X)^2}$$

$$r = \frac{n \sum XY - \sum X \sum Y}{n \sum X^2 - (\sum X)^2 \cdot n \sum Y^2 - (\sum Y)^2}$$

DONDE:

$\bar{X}$	MEDIA
D.M.	DESVIACION MEDIA
n	NUMERO DE DATOS
$S^2$	VARIANZA
S	DESVIACION ESTANDAR
C.V.	COEFICIENTE DE VARIACION
D.R.	ERROR ESTANDAR

ANALISIS DE REGRESION LINEAL:

m	PENDIENTE DE LA RECTA DE REGRESION
b	ORDENADA AL ORIGEN DE LA RECTA DE REGRESION
r	FACTOR DE CORRELACION DE LA RECTA DE REGRESION.

## 8.2. TABULACION DE DATOS Y RESULTADOS

## 8.2.1. FORMA FARMACEUTICA: GRAGEA

## 8.2.1.1. ACTIVO: DAPIRONA SODICA

TABLA No 4

%	LINEALIDAD DEL SISTEMA		LINEALIDAD DEL METODO		
	ABSORBANCIA TEORICA	ABSORBANCIA REGISTRADA	CONC. AGREGADA (mg)	CONC. RECUPERADA (mg)	% RECUPERADO %
50	0.282	0.270	125.0	124.475	99.58
75	0.423	0.440	187.5	187.960	100.03
100	0.565	0.565	250.0	249.510	99.804
125	0.706	0.730	312.5	311.630	99.724
150	0.847	0.880	375.0	372.925	99.440

TABLA No 5

REPRODUCIBILIDAD  
DEL SISTEMA

## REPRODUCIBILIDAD DEL METODO

ABSORBANCIA	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERACION
	(mg)	(mg)	%
0.553	250	251.54	100.61
0.571	250	247.19	98.87
0.570	250	250.09	100.03
0.550	250	250.93	100.37
0.574	250	246.48	98.59
0.576	250	245.35	98.14



TABLA No 6

	LINEALIDAD		REPRODUCIBILIDAD	
	METODO	SISTEMA	METODO	SISTEMA
D.ST	0.87 %	0.2137 %	0.9415 %	1.02 %
C.V.	0.98 %	0.2389 %	1.03 %	1.12 %
I.C.M. 97.5%	98.84-100.6%		98.447-100.42%	
m	0.9929	1.068		
b	0.010	-0.026		
r	0.9999	0.9991		

## 8.2.1.2. ACTIVO: N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA

TABLA No 7

%	LINEALIDAD DEL SISTEMA		LINEALIDAD DEL METODO		
	MILILITROS TEORICOS	MILILITROS REGISTRADOS	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERADO
	(ml)	(ml)	(mg)	(mg)	%
50	1.135	1.118	5.0	4.967	99.34
75	1.584	1.612	7.5	7.434	99.12
100	2.2706	2.280	10.0	9.878	98.78
125	2.838	2.816	12.5	12.337	98.69
150	3.406	3.421	15.0	14.832	98.88

TABLA No 8

REPRODUCIBILIDAD  
DEL SISTEMA

REPRODUCIBILIDAD DEL METODO

MILILITROS	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERACION
	( mg )	( mg )	%
2.27	10.0	9.909	99.09
2.256	10.0	9.901	99.01
2.268	10.0	9.895	98.95
2.272	10.0	9.913	99.13
2.259	10.0	9.900	99.0
2.273	10.0	9.904	99.04

TABLA No 9

LINEALIDAD

REPRODUCIBILIDAD

	METODO	SISTEMA	METODO	SISTEMA
D.ST	0.2373	0.822	0.0593	0.8239
C.V.	0.2653	0.9193	0.0650	0.9025
I.C.M. 97.5%	97.88-100.06		97.83-100.23%	
m	0.9853	1.0014		
b	0.0364	-0.0006		
r	0.99999	0.9997		

## 8.2.2. FORMA FARMACUTICA: INYECTABLE

## 8.2.2.1. ACTIVO: DAPIRONA SODICA

TABLA No 10

%	LINEALIDAD DEL SISTEMA		LINEALIDAD DEL METODO		
	ABSORBANCIA TEORICA	ABSORBANCIA REGISTRADA	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERADO
			(mg)	(mg)	%
50	0.228	0.230	100.0	97.692	97.498
75	0.339	0.340	150.0	148.477	98.98
100	0.452	0.455	200.0	198.486	99.243
125	0.565	0.560	250.0	251.597	100.038
150	0.678	0.672	300.0	304.707	101.281

TABLA No 11

REPRODUCIBILIDAD  
DEL SISTEMA

## REPRODUCIBILIDAD DEL METODO

ABSORBANCIA	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERACION
	(mg)	(mg)	(%)
0.455	200.0	201.88	100.94
0.459	200.0	203.39	101.69
0.450	200.0	200.39	100.19
0.460	200.0	203.66	101.83
0.451	200.0	200.88	100.33
0.449	200.0	201.00	100.50

TABLA No 12

## LINEALIDAD

## REPRODUCIBILIDAD

	METODO	SISTEMA	METODO	SISTEMA
D.ST	1.24	0.1561	0.6796	0.4320
C.V.	1.39	0.1745	0.7445	0.4732
I.C.M. 97.5%	98.14-100.67		99.88-101.96%	
m	1.0343	0.9769		
b	-6.66	0.0098		
r	0.9999	0.9999		

## 8.2.2.2. ACTIVO: N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA

TABLA No 13

%	LINEALIDAD DEL SISTEMA		LINEALIDAD DEL METODO		
	MILILITROS TEORICOS	MILILITROS REGISTRADOS	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERADO
	(ml)	(ml)	(mg)	(mg)	%
50	2.271	2.24	10.0	10.129	101.29
75	3.406	3.38	15.0	15.022	100.14
100	4.542	4.53	20.0	20.350	101.75
125	5.877	5.70	25.0	24.847	99.39
150	6.813	6.82	30.0	29.741	99.14

TABLA No 14

MILILITROS	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERADO
	(mg)	(mg)	%
4.53	20.0	19.900	99.50
4.54	20.0	20.138	100.69
4.52	20.0	20.293	101.46
4.53	20.0	20.127	100.63
4.50	20.0	20.130	100.65
4.52	20.0	19.800	99.00

TABLA No 15

	LINEALIDAD		REPRODUCIBILIDAD	
	METODO	SISTEMA	METODO	SISTEMA
D.ST	1.026	1.62	0.4286	0.0124
C.V.	1.148	1.81	0.4695	0.0136
I.C.M. 97.5%	98.69-102.0%		99.26-101.37%	
m	0.981	1.011		
b	0.398	-0.057		
r	0.9997	0.9999		

## 8.2.3. FORMA FARMACEUTICA: SUPOSITARIO INFANTIL

## 8.2.3.1. ACTIVO: DAPIRONA SODICA

TABLA No 16

%	LINEALIDAD DEL SISTEMA		LINEALIDAD DEL METODO		
	ABSORBANCIA TEORICA	ABSORBANCIA REGISTRADA	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERADO
			(mg)	(mg)	%
50	0.228	0.230	100.0	102.829	102.829
75	0.339	0.340	150.0	152.86	101.773
100	0.452	0.455	200.0	198.703	98.351
125	0.565	0.560	250.0	255.93	102.372
150	0.678	0.672	300.0	300.917	100.305

TABLA No 17

ABSORBANCIA	REPRODUCIBILIDAD DEL SISTEMA		REPRODUCIBILIDAD DEL METODO	
	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERACION	
	(mg)	(mg)	(%)	
0.455	200.0	197.06	98.53	
0.459	200.0	204.23	102.12	
0.450	200.0	204.09	102.04	
0.460	200.0	203.28	101.64	
0.451	200.0	202.92	101.46	
0.449	200.0	201.57	100.78	

TABLA No 18

	LINEALIDAD		REPRODUCIBILIDAD	
	METODO	SISTEMA	METODO	SISTEMA
D.ST	1.5872 %	0.1561 %	1.2283 %	0.4320 %
C.V.	1.57 %	0.1745 %	1.215 %	0.4732 %
I.C.M. 97.5%	99.47-102.69		99.68-102.5 %	
m	0.9997	0.9769		
b	2.496	0.0098		
r	0.9999	0.9999		

## B.2.3.2. ACTIVO: N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA

TABLA No 19

%	LINEALIDAD DEL SISTEMA		LINEALIDAD DEL METODO		
	MILILITROS TEORICOS	MILILITROS REGISTRADOS	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERADO
	(ml)	(ml)	(mg)	(mg)	%
50	0.851	0.855	3.750	3.811	101.62
75	1.277	1.270	5.625	5.750	100.22
100	1.703	1.706	7.500	7.676	102.34
125	2.128	2.133	9.375	9.512	101.46
150	2.554	2.55	11.250	11.450	101.77

TABLA No 20

MILILITROS	REPRODUCIBILIDAD DEL SISTEMA		REPRODUCIBILIDAD DEL METODO	
	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERADO	
	(mg)	(mg)	%	
1.704	7.5	7.394	98.58	
1.708	7.5	7.376	98.34	
1.70	7.5	7.442	99.22	
1.68	7.5	7.375	98.33	
1.701	7.5	7.403	98.70	
1.70	7.5	7.375	98.33	

TABLA No 21

	LINEALIDAD		REPRODUCIBILIDAD	
	METODO	SISTEMA	METODO	SISTEMA
D.ST	1.8818	0.6014	1.666	0.887
C.V.	1.8747	0.6724	1.6929	0.972
I.C.M. 97.5%	99.96-103.8%		96.83-100.33%	
m	1.027	0.999		
b	-0.068	0.0018		
r	0.9999	0.9999		

## 8.2.4. FORMA FARMACEUTICA: SUPOSITORIO ADULTO

## 8.2.4.1. ACTIVO: DIPIRONA SODICA

TABLA No 22

%	LINEALIDAD DEL SISTEMA		LINEALIDAD DEL METODO		
	ABSORBANCIA TEORICA	ABSORBANCIA REGISTRADA	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERADO
			(mg)	(mg)	%
50	0.226	0.23	500.00	493.40	98.62
75	0.339	0.34	750.00	757.06	101.62
100	0.452	0.455	1000.000	1033.89	103.37
125	0.565	0.56	1250.00	1293.78	103.34
150	0.678	0.672	1500.00	1566.85	104.5

TABLA No 23

REPRODUCIBILIDAD DEL SISTEMA		REPRODUCIBILIDAD DEL METODO		
ABSORBANCIA	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERACION	
	(mg)	(mg)	( % )	
0.455	1000.0	1004.70	100.47	
0.459	1000.0	1006.60	100.66	
0.45	1000.0	1033.10	103.31	
0.46	1000.0	1007.70	100.77	
0.451	1000.0	1008.50	100.85	
0.449	1000.0	1030.70	103.07	

TABLA No 24

	LINEALIDAD		REPRODUCIBILIDAD	
	METODO	SISTEMA	METODO	SISTEMA
D.ST	2.105	0.1561	0.5958	0.4320
C.V.	2.06	0.1745	0.5783	0.4732
I.C.M. 97.5%	99.94-104.6%		99.84-103.19	
m	1.073	0.9769		
b	-5.42	0.0098		
r	0.9999	0.9999		

## 8.2.4.2. ACTIVO: N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA

TABLA No 25

%	LINEALIDAD DEL SISTEMA		LINEALIDAD DEL METODO		
	MILILITROS TEORICOS	MILILITROS REGISTRADOS	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERADO
	(ml)	(ml)	(mg)	(mg)	%
50	1.135	1.118	5.0	4.967	99.34
75	1.584	1.612	7.5	7.434	99.12
100	2.2706	2.280	10.0	9.878	98.78
125	2.838	2.816	12.5	12.337	98.69
150	3.408	3.421	15.0	14.832	98.88

TABLA No 26

REPRODUCIBILIDAD  
DEL SISTEMA

REPRODUCIBILIDAD DEL METODO

MILILITROS	CONC. AGREGADA	CONC. RECUPERADA	% RECUPERADO
	(mg)	(mg)	%
2.27	10.0	9.896	98.96
2.258	10.0	9.865	98.65
2.268	10.0	9.861	98.61
2.272	10.0	9.908	99.08
2.259	10.0	9.913	99.13
2.273	10.0	9.888	98.88

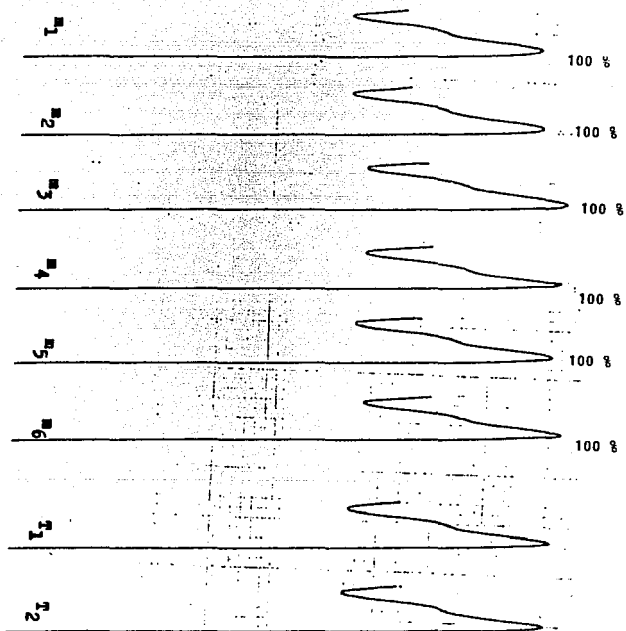
TABLA No 27

LINEALIDAD

REPRODUCIBILIDAD

	LINEALIDAD		REPRODUCIBILIDAD	
	METODO	SISTEMA	METODO	SISTEMA
D.ST	2.3735	0.822	2.1657	0.8239
C.V.	2.3984	0.9193	2.19	0.9025
I.C.M. 97.5%	96.54-101.37		98.61-101.15%	
m	0.9846	1.0014		
b	0.036	-0.0006		
r	0.9999	0.9997		

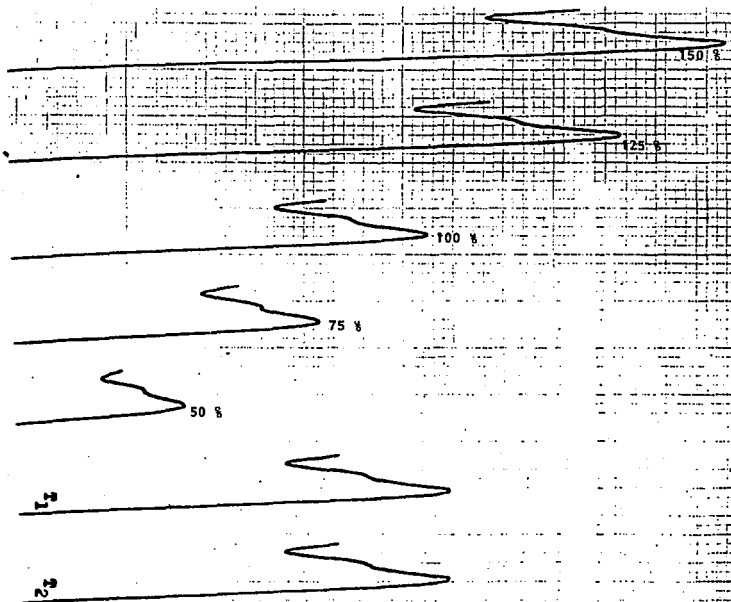




VELOCIDAD DE CORRIDO  
 EXPANSION DE LA CARTA  
 MAXIMO DE ABSORCION

100 mm/min  
 1 A  
 257 nm

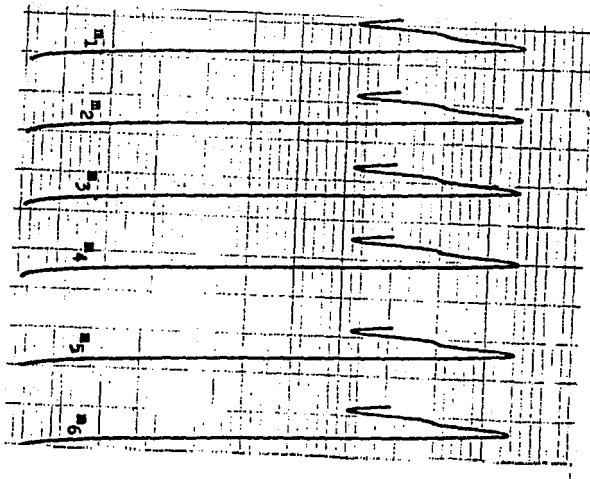
FIG. 8.2.1.1. ESPECTRO DE ABSORCION DE DAPIRONA SODICA.  
 PRECISION DEL METODO ( GRAGA ).



VELOCIDAD DE CORRIDO  
 EXPANCIÓN DE LA CARTA  
 MÁXIMO DE ABSORCIÓN

100 mm/min  
 1 Å  
 257 nm

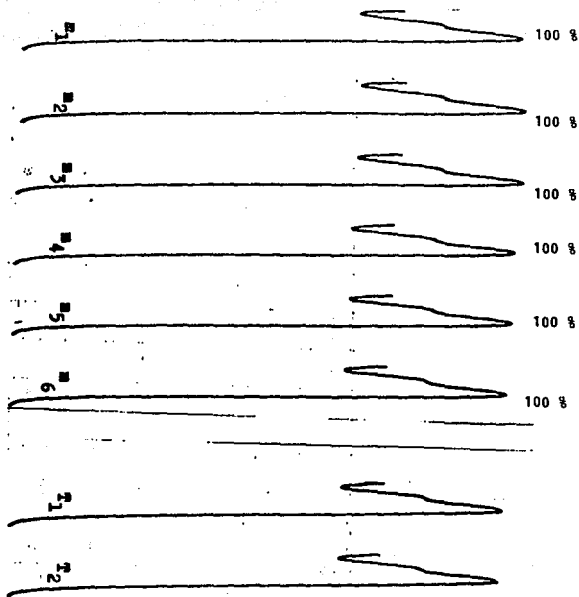
FIG. 8.2.1.2. ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE DAPIRONA SÓDICA.  
 EXACTITUD DEL MÉTODO ( GRACIA ).



VELOCIDAD DE CORRIDO  
 EXPANCIÓN DE LA CARTA  
 MÁXIMO DE ABSORCIÓN

100 mm/min  
 1 A  
 257 nm

FIG. 8.2.2.1. ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE DIPIRONA SÓDICA.  
 PRECISIÓN DEL SISTEMA ( INYECTABLE ).



VELOCIDAD DE CORRIDO  
 EXPANCIÓN DE LA CARTA  
 MÁXIMO DE ABSORCIÓN

100 mm/min  
 1 A  
 257 nm

FIG. 8.2.2.2. ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE DIPIRONA SÓDICA.  
 PRECISIÓN DEL MÉTODO ( INJECTABLE ).

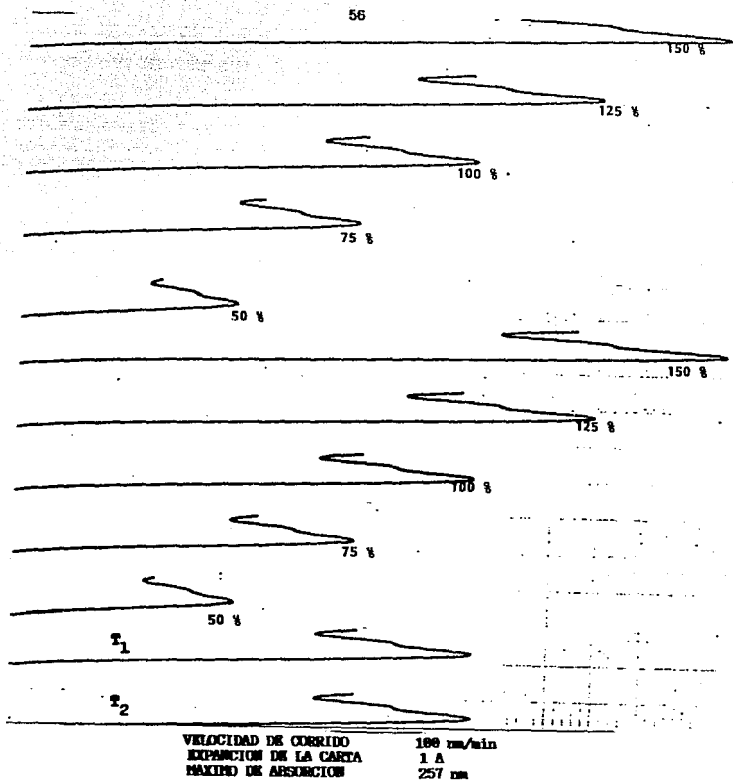
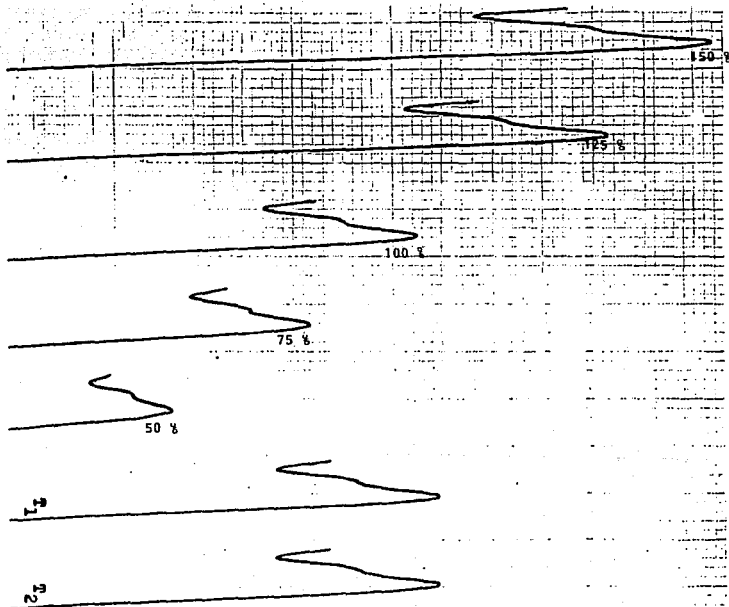


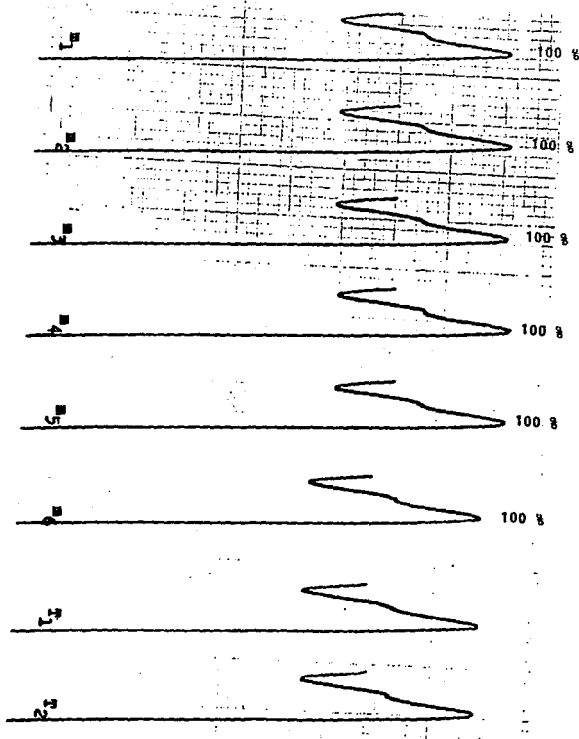
FIG. 8.2.2.3. ESPECTRO DE ABSORCION DE DAPIROMA SODICA.  
 EXACTITUD DEL SISTEMA ( INYECTABLE ).  
 EXACTITUD DEL METODO ( INYECTABLE ).



VELOCIDAD DE CORRIDO  
EXPANCIÓN DE LA CARTA  
MÁXIMO DE ABSORCIÓN

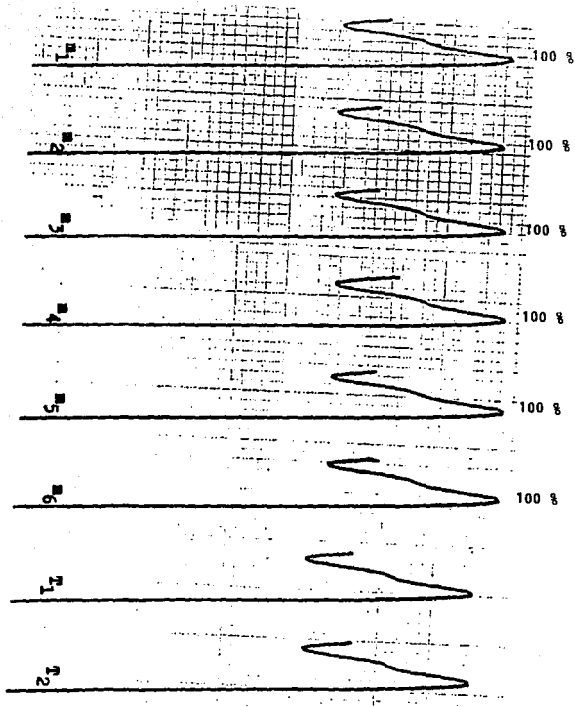
100 mm/min  
1 A  
257 nm

FIG. 8.2.3.1. ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE DIPIRONA SÓDICA.  
EXACTITUD DEL MÉTODO (SUPOSITARIO INFANTIL).



VELOCIDAD DE CORRIDO 100 mm/min  
 EXPANSION DE LA CARTA 1 A  
 MAXIMO DE ABSORCION 257 nm

FIG. 8.2.3.2. ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA.  
 PRECISION DEL METODO ( SUPOSITARIO INFANTIL ).

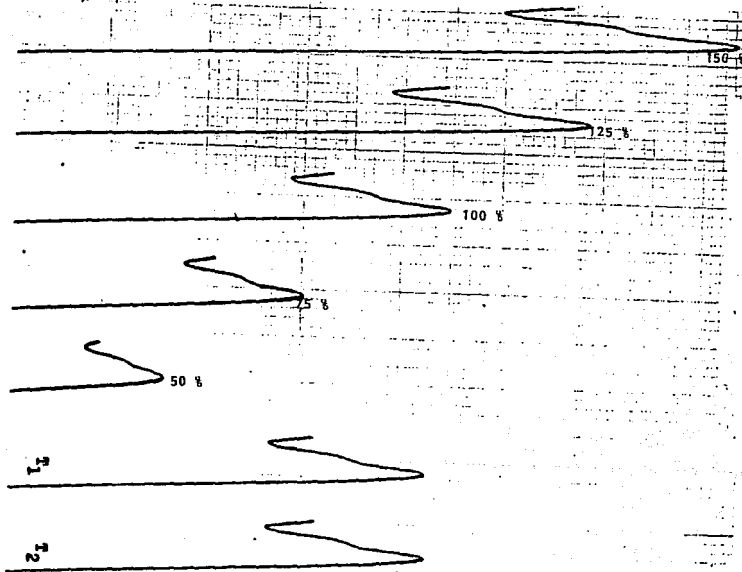


VELOCIDAD DE CORRIDO  
 EXPANSION DE LA CARTA  
 MAXIMO DE ABSORCION

100 mm/min  
 1 A  
 257 nm

FIG. 8.2.4.1. ESPECTROS DE ABSORCION DE DIPIRONA SODICA.  
 PRECISION DEL METODO ( SUPOSITARIO ADULTO ).





VELOCIDAD DE CORRIDO	100 mm/min
EXPANCIÓN DE LA CARTA	1 A
MÁXIMO DE ABSORCIÓN	257 nm

FIG. 8.2.4.2. ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE DAPIRONA SÓDICA.  
EXACTITUD DEL MÉTODO ( SUPOSITORIO ADULTO ).

#### 8.2.5. ESPECIFICIDAD DEL METODO.

ESTE EXPERIMENTO SE REALIZO CON LOTES REALES DE GRAGEA. INYECTABLE Y SUPOSITORIO, JUNTO CON SUS PLACEBOS CORRESPONDIENTES DE CADA UNO. LOS CUALES SE SOMETIERON A DEGRADACION ACELERADA. MEDIANTE LA ADICION DE PEROXIDO DE HIDROGENO AL 5 %.

LAS MUESTRAS SE ANALIZARON UTILIZANDO LOS METODOS ANALITICOS A VALIDAR.

LAS DEGRADACIONES PARA DIPIRONA SODICA SE MUESTRAN EN LAS FIGURAS 8.2.5.1. Y 8.2.5.2. , QUE INDICAN LA DEGRADACION DE LA DIPIRONA SODICA EN CADA UNA DE SUS FORMAS FARMACEUTICAS. TANTO EN SU PLACEBO Y EN EL PRODUCTO DONDE SE OBSERVA QUE NO HAY NINGUNA INTERFERENCIA DE ALGUN PRODUCTO DE DEGRADACION CON LA RESPUESTA DEL ACTIVO (DIPIRONA SODICA).

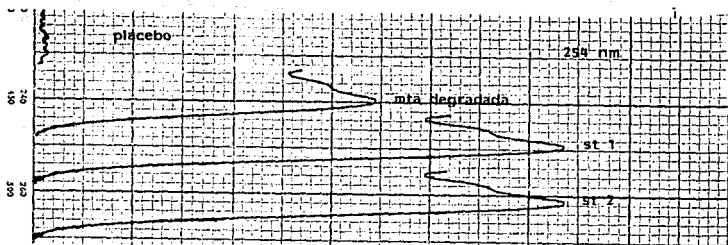
LAS DEGRADACIONES PARA N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA NO SE PUDIERON MOSTRAR POR EL METODO POTENCIOMETRICO CON NITRATO DE PLATA, YA QUE AL SER DEGRADADA LA MOLECULA, EL BROMURO SIGUE EXISTIENDO EN LA SOLUCION. POR LO QUE LOS RESULTADOS EN EL ANALISIS SON SEMEJANTES AL DEGRADAR LA MOLECULA Y SIN DEGRADAR.

PARA DEMOSTRAR QUE REALMENTE EL N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA SE DEGRADA CON LA ADICION DE PEROXIDO DE HIDROGENO 5 %. SE RECURRIO A LA AYUDA UN METODO ESPECTROFOTOMETRICO INDIRECTO (DETERMINACION COLORIMETRICA).

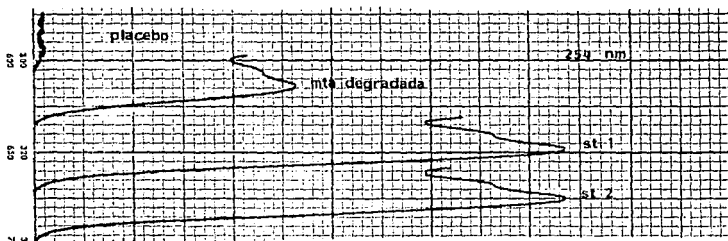
QUE CONSISTE EN HACER REACCIONAR LA MUESTRA CON UN BUFFER DE ACIDOCITRICO-FOSFATO PH 7.5 Y AZUL DE BROMOTIMOL. POSTERIOR SE HACEN DOS EXTRACCIONES CON CLOROFORMO. SE AGREGA ACIDO BORICO ALCOHOLICO, Y SE COMPLETA CON ALCOHOL A LA MARCA DEL AFORO QUE SE DETERMINE. SE LEE A 420 nm.

LOS RESULTADOS OBTENIDOS SE MUESTRAN EN LAS FIGURAS: 8.2.5.3. Y 8.2.5.4. QUE INDICAN LA DEGRADACION DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA EN CADA UNA DE SUS FORMAS FARMACEUTICAS.

SE OBSERVA UNA MENOR RESPUESTA DEL PROBLEMA CON RESPECTO A LOS ESTANDARES. TAMBIEN SE ANALIZARON LOS PLACEBOS DE CADA FORMA FARMACEUTICA. SIN OBSERVAR ALGUNA INTERFERENCIA DE ALGUN PRODUCTO DE DEGRADACION QUE ABSORBE A LA MISMA LONGITUD DE ONDA.

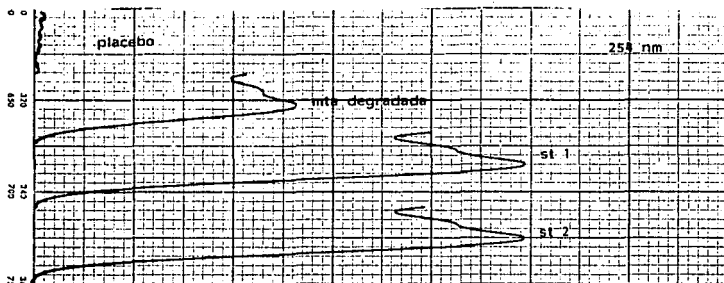


a) DEGRADACION DE PLACEBO Y MUESTRA (GRAGEA).  
CON  $H_2O_2$  5 %.

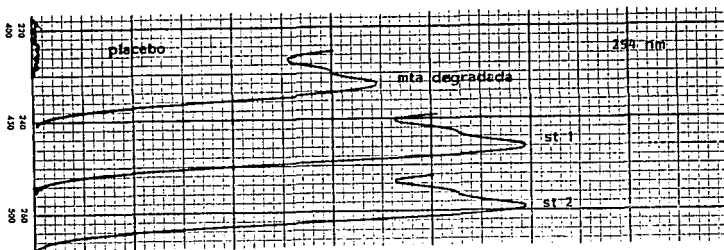


b) DEGRADACION DE PLACEBO Y MUESTRA (INJECTABLE)  
CON  $H_2O_2$  5 %.

FIG. B.2.5.1. ESPECTRO DE ABSORCION DE DAPIRONA SODICA  
ESPECIFICIDAD DEL METODO.

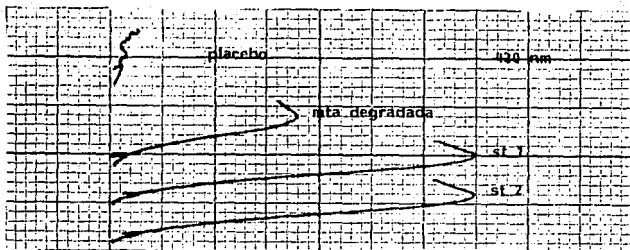


c) DEGRADACION DE PLACEBO Y MUESTRA (SUPOSITORIO INFANTIL)  
CON  $H_2O_2$  5 %.

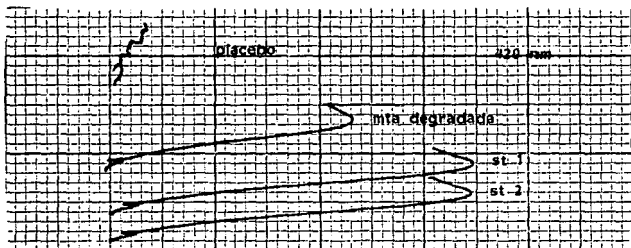


d) DEGRADACION DE PLACEBO Y MUESTRA (SUPOSITORIO ADULTO)  
CON  $H_2O_2$  5 %.

FIG. 8.2.5.2. ESPECTRO DE ABSORCION DE DIPYRONA SODICA.  
ESPECIFICIDAD DEL METODO.

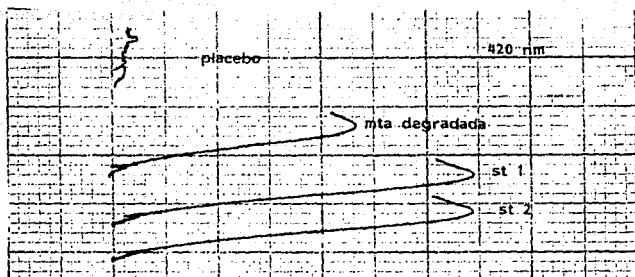


a) DEGRADACION DE PLACEBO Y MUESTRA (GRAGEA).  
CON  $H_2O_2$  5 %.

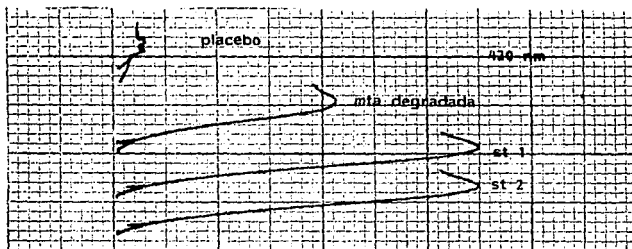


b) DEGRADACION DE PLACEBO Y MUESTRA (INYECTABLE)  
CON  $H_2O_2$  5 %.

FIG. 8.2.5.3. ESPECTRO DE ABSORCION DE N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA.  
ESPECIFICIDAD DEL METODO.



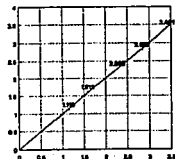
c) DEGRADACION DE PLACEBO Y MUESTRA (SUPOSITORIO INFANTIL)  
CON  $H_2O_2$  5 %.



d) DEGRADACION DE PLACEBO Y MUESTRA (SUPOSITORIO ADULTO)  
CON  $H_2O_2$  5 %.

FIG. 8.2.5.4. ESPECTRO DE ABSORCION DE N-BUTILEROMURO DE HIOSCINA  
ESPECIFICIDAD DEL METODO.

GRAFICA # 1



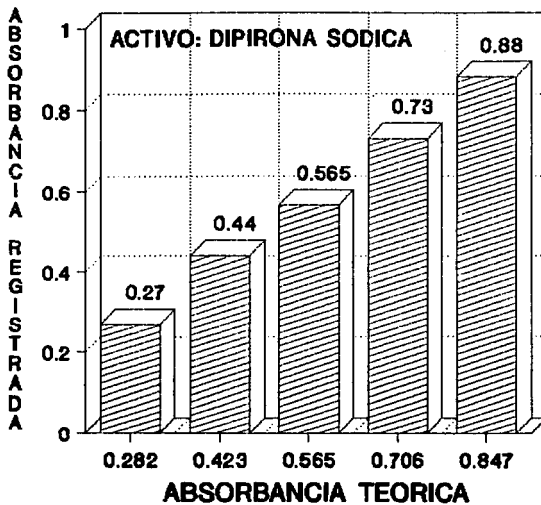
$m = 1.068$

$b = -0.026$

$r = 0.9991$

 Series 1

## FORMA FARMACEUTICA: GRAGEA LINEALIDAD DEL SISTEMA

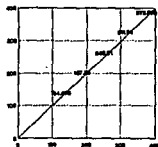


N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 2

# FORMA FARMACEUTICA: GRAGEA

## LINEALIDAD DEL METODO

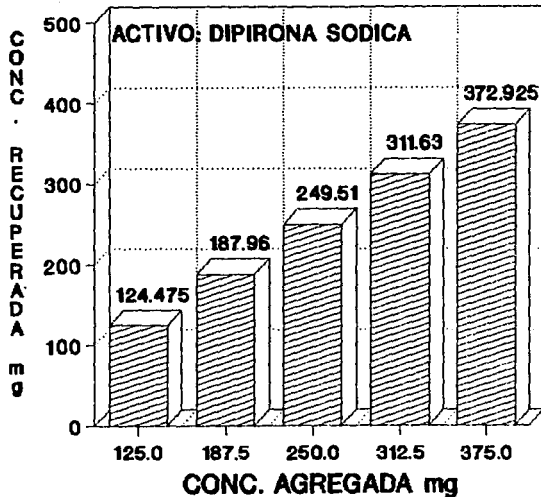


$$m = 0.9929$$

$$b = 0.010$$

$$r = 0.9999$$

 Series 1



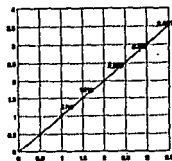
N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA



GRAFICA # 3

# FORMA FARMACEUTICA: GRAGEA

## LINEALIDAD DEL SISTEMA

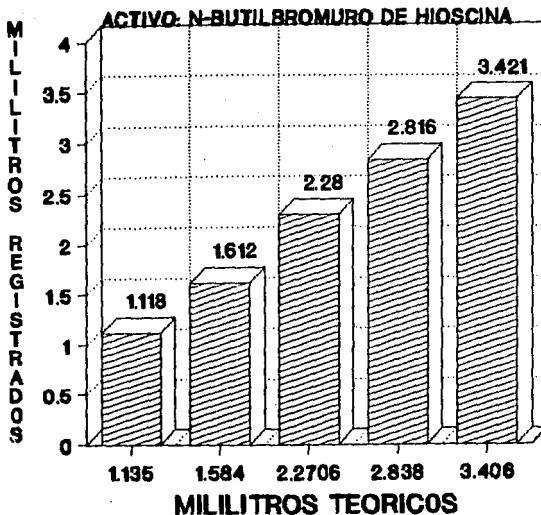


$m = 1.014$

$b = -0.0006$

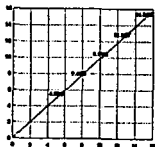
$r = 0.9999$

 Series 1



N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 4



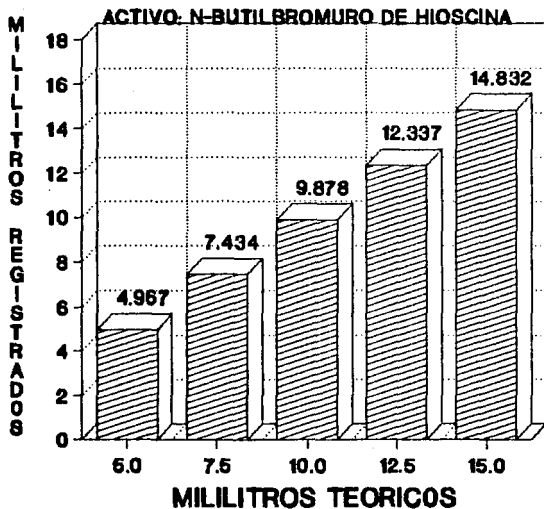
$m = 0.9863$

$b = 0.0384$

$r = 0.9999$

 Series 1

## FORMA FARMACEUTICA: GRAGEA LINEALIDAD DEL METODO

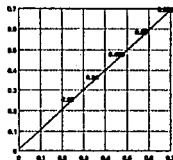


N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 6

# FORMA FARMACEUTICA: INYECTABLE

## LINEALIDAD DEL SISTEMA

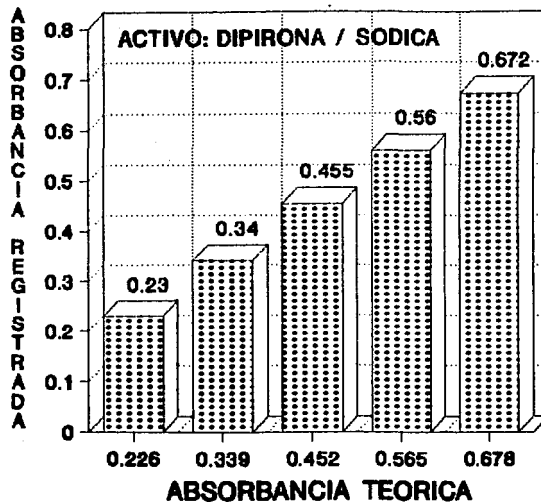


$m = 0.9769$

$b = 0.0098$

$r = 0.9999$

 Series 1

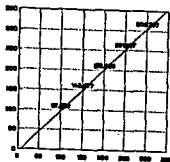


N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 6

# FORMA FARMACEUTICA: INYECTABLE

## LINEALIDAD DEL METODO

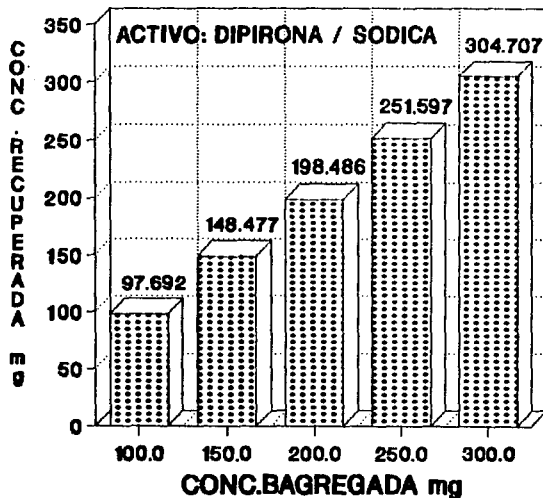


$m = 1.0343$

$b = -8.86$

$r = 0.9999$

 Series 1

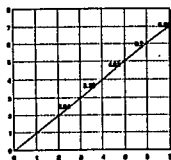


N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 7

# FORMA FARMACEUTICA: INYECTABLE

## LINEALIDAD DEL SISTEMA

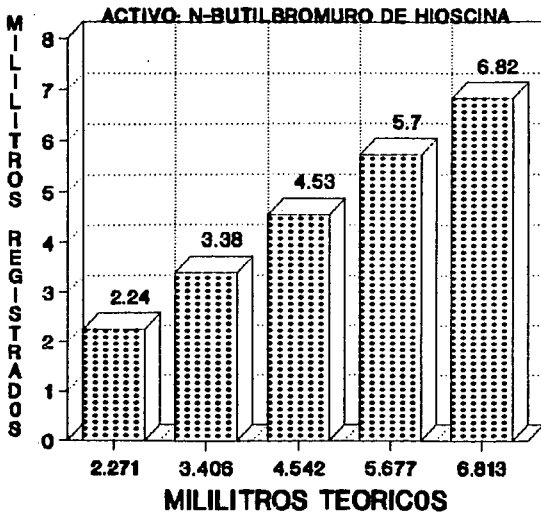


$m = 1.011$

$b = -0.057$

$r = 0.9999$

 Series 1

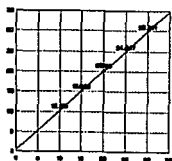


N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 6

# FORMA FARMACEUTICA: INYECTABLE

## LINEALIDAD DEL METODO

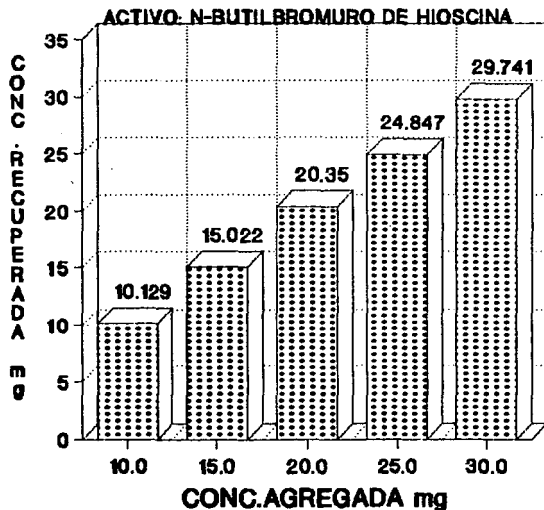


$m = 0.981$

$b = 0.398$

$r = 0.9997$

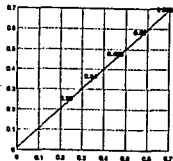
Series 1



N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 9

# FORMA FARMACEUTICA: SUP. INF LINEALIDAD DEL SISTEMA

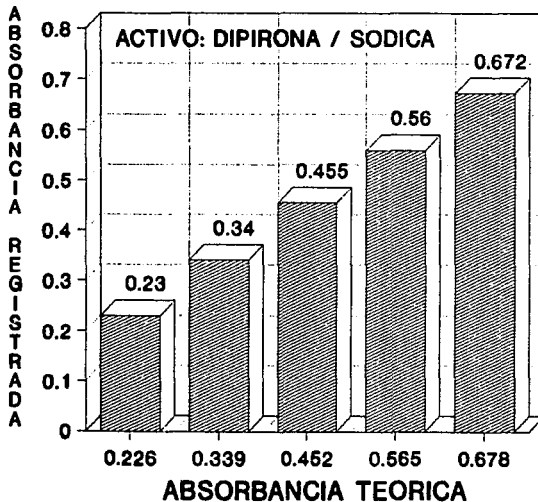


$m = 0.9769$

$b = 0.0098$

$r = 0.9999$

 Series 1

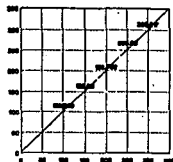


N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 10

# FORMA FARMACEUTICA: SUP.INF

## LINEALIDAD DEL METODO

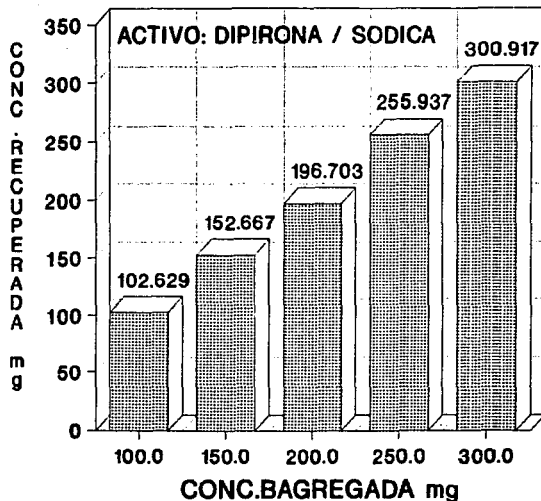


$$m = 0.9997$$

$$b = 2.498$$

$$r = 0.9999$$

 Series 1



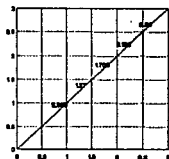
N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA



GRAFICA # 11

# FORMA FARMACEUTICA: SUP-INF

## LINEALIDAD DEL SISTEMA

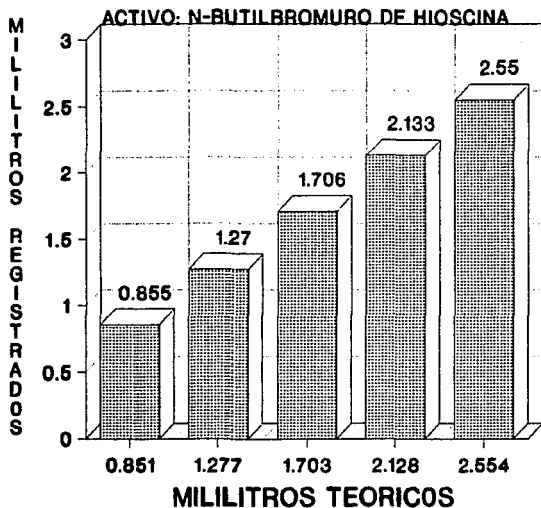


$m = 0.999$

$b = 0.0018$

$r = 0.9999$

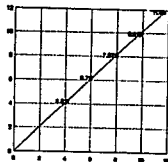
 Series 1



N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

# FORMA FARMACEUTICA: SUP. INFANTIL

## LINEALIDAD DEL METODO

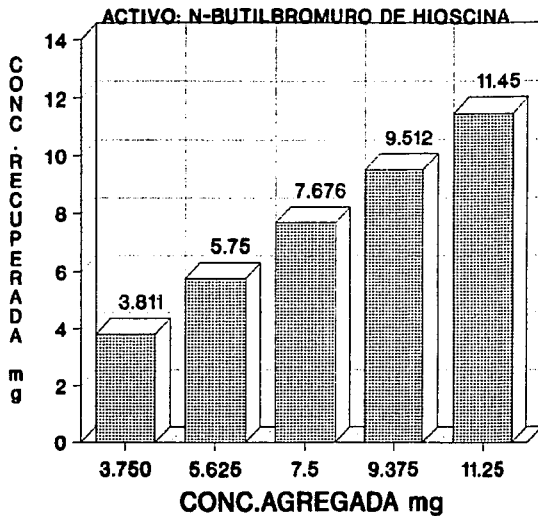


$m = 1.027$

$b = -0.068$

$r = 0.9999$

 Series 1

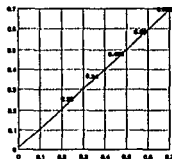


N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 13

# FORMA FARMACEUTICA: SUP.ADULTO

## LINEALIDAD DEL SISTEMA

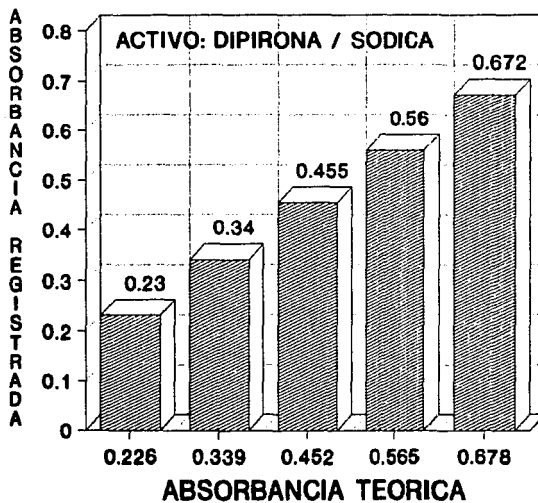


$m = 0.9789$

$b = 0.0098$

$r = 0.9999$

 Series 1

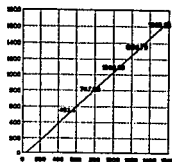


N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 14

# FORMA FARMACEUTICA: SUP.ADULTO

## LINEALIDAD DEL METODO

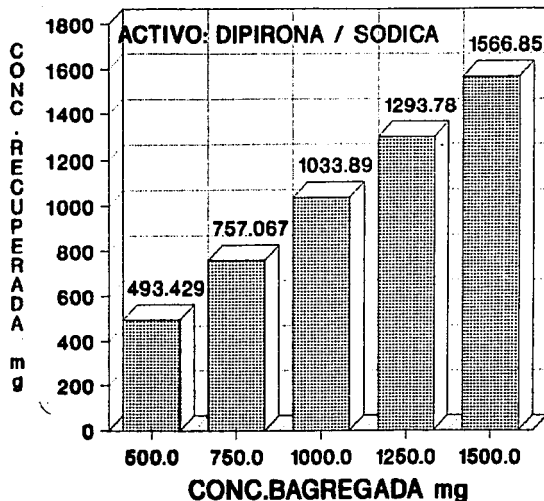


$m = 1.073$

$b = -5.42$

$r = 0.9999$

Series 1

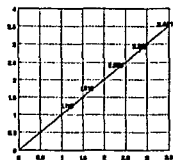


N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 15

# FORMA FARMACEUTICA: SUP. ADULTO

## LINEALIDAD DEL SISTEMA

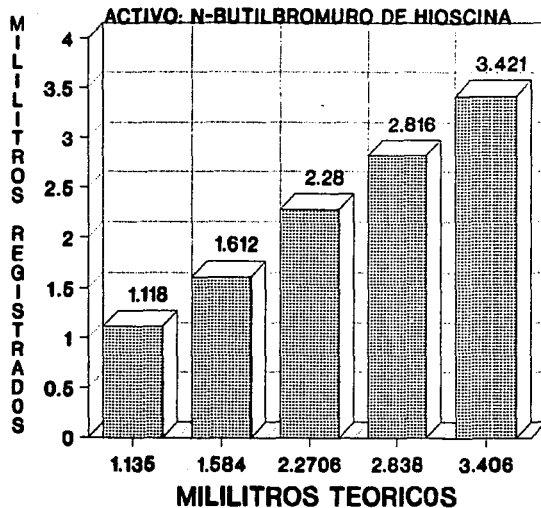


$$m = 1.0014$$

$$b = -0.0006$$

$$r = 0.9997$$

 Series 1

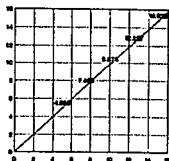


N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DIPIRONA SODICA

GRAFICA # 16

# FORMA FARMACEUTICA: SUP.ADULTO

## LINEALIDAD DEL METODO

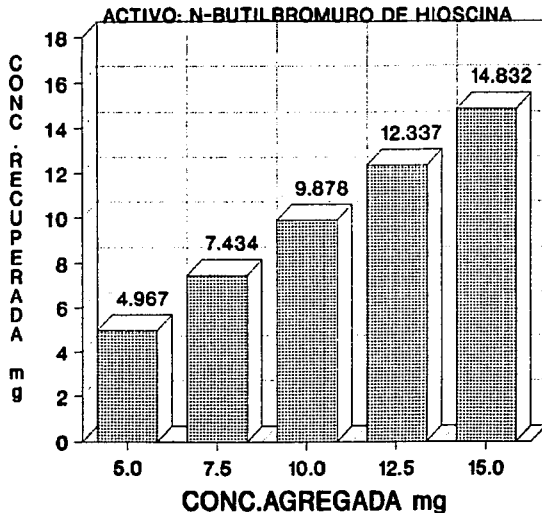


$$m = 0.9846$$

$$b = 0.036$$

$$r = 0.9999$$

 Series 1



N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA / DAPIRONA SODICA

## 9.0 CONCLUSIONES

1. SE DEMOSTRO QUE EL METODO ESPECTROFOTOMETRICO Y POTENCIOMETRICO PARA CUANTIFICAR DAPIRONA SODICA Y N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA EN TODAS LAS FORMAS FARMACEUTICAS MANEJADAS ES EXACTO Y PRECISO.  
PORQUE SE OBTUVIERON VALORES DE COEFICIENTE DECORRELACION MUY CERCANOS A 1.0 , VALORES DE INTERCEPTO A LA CURVA MUY CERCANOS A 0.0 ,LOS VALORES DE LA MEDIA DEL PORCIENTO DE RECOBRO ESTAN DENTRO DE LOS LIMITES DE CONFIANZA AL 97.5 % , Y EL COEFICIENTE DE VARIACION ES MENOR AL 3.0 %.
2. EN LA DEGRADACION DE DAPIRONA SODICA CON PEROXIDO DE HIDROGENO AL 5 % , NO SE OBSERVA INTERFERENCIA ALGUNA EN EL ESPECTRO DE ABSORCION , POR LO QUE BAJO ESTAS CONDICIONES EL METODO ESPECTROFOTOMETRICO ES ESPECIFICO.
3. EL METODO POTENCIOMETRICO PARA CUANTIFICAR N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA NO ES ESPECIFICO , POR LO QUE SE RECURIO A LA AYUDA DE UN METODO ESPECTROFOTOMETRICO INDIRECTO PARA DETECTAR LAS DEGRADACIONES.
4. SE COMPROBO LA APLICABILIDAD DE LOS METODOS ANALITICOS , YA QUE EN EL TRANSURSO DE ESTE TRABAJO SE ENCONTRARON TIEMPOS REDUCIDOS DE ANALISIS , QUE ES MUY IMPORTANTE PORQUE SE LE ESTA DANDO UN SERVICIO MAS RAPIDO A LAS AREAS PRODUCTIVAS , CON MAYOR PRECISION Y EXACTITUD , LO QUE NOS ESTA ASEGURANDO UNA MEJOR CALIDAD EN NUESTRO PRODUCTO.

## 10.0 RECOMENDACIONES

1. PROBAR LA REPRODUCIBILIDAD DEL METODO A NIVEL INTERANALISTA E INTERLABORATORIO COMO PARTE COMPLEMENTARIA A ESTA TESIS.
2. EN LA EXACTITUD Y PRECISION DEL METODO Y SISTEMA, HACER EL TRATAMIENTO ESTADISTICO EN LO QUE RESPECTA A DETERMINACION DE - LIMITES DE CONFIANZA 97.5 % PARA ORDENADA Y PENDIENTE.



## 11. BIBLIOGRAFIA

1. FRY, E.M., PRINCIPIOS GENERALES DE VALIDACION DE PROCESOS, PHARM ENGIN., 4, 33 - 38, 1984.
2. CHAPMAN, K.G., ET AT. PROCESS VALIDATION CONCEPTS FOR DRUG PRODUCTS. PHARM TECH., SEPTIEMBRE, 78 - 82, 1985.
3. CHAPMAN, K.G., THE PAR APPREACH OF PROCESS VALIDATION PHARM TECH., DICIEMBRE, 22 - 36, 1981.
4. BOEHRINGER INGELHEIM ZENTRALE, VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS PARA EL CONTROL DE MEDICAMENTOS, 1985.
5. CAVENAGHY, L. EVALUACION DE METODOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD EN MEDICAMENTOS, DRUG DEV IND PHARM., VOL 13., No 14, pp 2571 - 2595., 1987.
6. COMITE DE ELABORACION DE GUIAS OFICIALES DE VALIDACION, COLEGIO NACIONAL DE Q.F.B. MEXICO, A.C. REQUISITOS MINIMOS PARA LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS, 1988.
7. DESIRE L. MASART EVALUACION Y OPTIMIZACION OF LABORATORY METHODS AND ANALITICAL PROCEDURES. ELSEVIER., SCIENTIFIC PUBLISHERS COMPANY, PAG, 7, 21, 1980.
8. DONALD J. PIETRZYK, CLYDEW. FRANK., QUIMICA ANALITICA, 1983 PAG. 378, 414.
9. FONTANI, F. VALIDACION DE METODOS ANALITICOS PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS; BOLL CHIM FARM, VOL. 126 No 2., pp 66, 74., 1987.
10. GUERRA JOHNNY. VALIDATION BY FDA. PHARMACEUTICAL TECH. VOL. 10, No 3, PAG. 76 - 84.
11. MFG. CHEM, VOL. 53 No 8, pp 33 - 35., 1982. PROCESO DE VALIDACION.

12. HOBART H. WILLARD., LINNELL MERRITT JR., METODOS INSTRUMENTALES DE ANALISIS. 2<sup>a</sup> EDICION.. CONTINENTAL. S.A. DE C.V., MEXICO 1986. pp 47 - 106, 662 - 703.
13. CONNORS, CURSO DE ANALISIS FARMACEUTICO, 1<sup>a</sup> EDICION., REVERTE S.A., ESPAÑA, 1981. pp 195 - 244, 125 - 190.
14. E.G.C. CLARK., INSOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS. 1974., pp 318 - 319, 377.
15. MILLER, I., FREUND, J.E.. PROBABILIDAD Y ESTADISTICA PARA INGENIEROS, 3<sup>a</sup> EDICION.. PRENTICE HALL HISPANOAMERICA. S.A., MEXICO 1986. pp 192 - 233, 318 - 331.
16. OSTLE, B., ESTADISTICA APLICADA, LIMUSA MEXICO., 1981 pp 131 - 167.
17. REMINGTON, R.D., M. ANTHONY SCHORK, ESTADISTICA BIOMETRICA Y SANITARIA, PRENTICE HALL INTER., ESPAÑA, 1974 pp 173 - 204.
18. SCHIRMER, R.E., MODERN METHODS OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS, C.R.S. PRESS, U.S.A., 1982 VOL III. pp 61-173.
19. SNEDECOR, G.W. Y WILLIAM G. GOCHIAN, METODOS ESTADISTICOS, C.E.C.S.A., MEXICO, 1982., pp 123-156.
20. STEEL, R.G.D. Y JAMES H. TORNIÉ. PRINCIPLES AND PROCEDURES OF STATISTICS. A BIOMETRICAL APPROACH, MC GRALL HILL. JAPON, 1980., pp 86-121.
21. VANDERWIELDEN, A.J., ET AL., GUIDELINES FOR ASSAY VALIDATION. PHARM. TECH.. MARZO. 1982. pp 66-76.
22. YILA-CATALA M. LA VALIDACION UN RETO ACTUAL - NORMAS PARA UNA CORRECTA VALIDACION.. C.I.F., VOL II, No 1, 1983. pp 25-28.