

300627



UNIVERSIDAD LA SALLE 13

24

ESCUELA DE QUIMICA
INCORPORADA A LA U. N. A. M.

VALIDACION DE FURAZOLIDONA POR EL METODO
DE CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA
RESOLUCION

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

IRMA LORENA / PEREZ RANGEL

DIRECTOR DE TESIS: O.F.B. MARIA LETICIA LINARES ESTUDILLO

MEXICO, D. F.

1997.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

INDICE

INTRODUCCIÓN

I. GENERALIDADES

1.1 Sinónimos.	1
1.2 Monografía del principio activo:Furazolidona.	1
1.2.1 Propiedades químicas.	1
1.2.2 Propiedades físicas.	2
1.3 Propiedades farmacológicas.	2
1.3.1 Dosis y Vía de Administración: Oral.	3
1.3.2 Contraindicaciones y precauciones.	4
1.3.3 Reacciones secundarias y adversas.	4
1.3.4 Interacciones medicamentosas y reacciones de otro género.	4

II CROMATOGRAFÍA

2.1 El proceso cromatográfico.	5
2.1.1 Cromatografía de líquidos de alta resolución.	6
2.1.2 Ventajas del uso de materiales de calidad en las columnas.	7
2.1.3 Características de la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).	9
2.1.4 Instrumentación.	9
2.1.5 Características de los materiales de empaque de las columnas.	10
2.1.6 Tipos de materiales de empaque.	11

III VALIDACIÓN

3.1 Importancia de la aplicación de la validación a métodos analíticos para productos terminados.	14
3.1.1 Validación de métodos analíticos	14
3.2 Requisitos para la validación de métodos analíticos	15
3.2.1 Linearidad.	16

3.2.2 Presición	17
3.2.3 Exactitud	17
3.2.4 Límite de detección.	17
3.2.5 Límite de cuantificación.	17
3.2.6 Especificidad.	18
3.2.7 Rango.	18
3.2.8 Tolerancia.	18
3.3 Comparación de métodos analíticos.	19
3.4 Ventajas de la Validación.	20
3.5 Elementos causales de error en los procesos	21
3.6 Proveedores de materias primas y materiales de empaque.	23
3.7 Calidad farmacéutica.	23
3.8 Características que debe tener el analista encargado del proyecto de validación.	25

IV EXPERIMENTAL.

-Condiciones cromatográficas.	26
-Cantidad de furazolidona contenida en la forma farmacéutica analizada.	27
-Repetibilidad del método (presición).	28
-Reproducibilidad del método.	29
-Linearidad del método.	31
-Repetibilidad del sistema (presición).	33
-Linearidad del sistema.	34
-Especificidad.	36
-Degradaciones.	36
-Cromatograma correspondiente a la muestra degradada.	37
-Exactitud.	38
-Calibración lineal.	39
-Selectividad.	40
-Estabilidad de la solución de medición.	40
-Consideraciones para el análisis cromatografico.	41

CONCLUSIONES

42

BIBLIOGRAFÍA

43

A mi familia, por ser el mejor regalo que de primera instancia ya había preparado la vida para mí...

Mami, desde que empezamos a crecer juntas, tu por mí y yo en ti. -en ese proceso que iniciamos hace casi 25 años- ¡Hemos formado un gran dueto!. Seguramente cuando yo ni siquiera existía tú ya habías empezado a programar grandes planes para mí que luego ya juntas iríamos consolidando. Has sido un tremendo ser de luz, de amor, de fuerza y de vida; que la vida misma nos regaló. Eres la bendición que me acompaña por doquier -y bien sabes lo que esto significa... me has enseñado que el verdadero horizonte es la eternidad mi camino es así... ¡Sin fronteras!-. Has sido mi gran amiga, confidente y cómplice... ¡Vaya que tenemos pactos!

Claramente recuerdo cuando estabas preparando tu examen profesional, tu tesis: -yo tenía solo tres años y me hiciste participe ¡como siempre! de todo cuanto implicara una oportunidad de compartir... aparecemos juntas en varias fotografías de ese bello informe profesional que refleja no solo tu profesionalismo, es imagen de tu personalidad triunfadora y amante del amor. En ese informe al que me refiero me haces una dedicatoria de la cual textualmente extraigo una parte que deseo transcribir:

“Mis propósitos, anhelos y deseo constante de superación quizá no se manifieste del todo o con suma claridad en la elaboración de este trabajo; pero queda en mí esa ilusión perenne por ser una verdadera maestra de Educación Física que recoge de la vida cotidiana en el trabajo, la experiencia que mi profesión necesita; por lo tanto creo en la consistente oportunidad de superarme.

Al elaborar esta “Memoria” me he dado cuenta que el cúmulo de conocimientos que en mí vertieron mis maestros son sin lugar a dudas un estímulo para superarme por cuenta propia, pues a lo largo de mi servicio docente me he dado cuenta que cada vez se requiere estar mejor preparado, si efectivamente se pretende ser un verdadero profesor. Sean estas afirmaciones mi más modesta opinión hacia la carrera que tantas satisfacciones me brinda, pues si el ser profesor implica una gran responsabilidad, también trae consigo su recompensa, razón por la cual siempre estoy y estaré satisfecha al haberla elegido”...A mi hija Irma Lorena en quien fundo todas las esperanzas de mi existencia y a la que deseo lo mejor de la vida”

Oye mami, que manera de cumplir tus metas! -lo mejor de la vida me lo has dado tú misma: la tuya es una gran Maestría, sí evidentemente de Educación Física, de gran gimnasta, de amiga, de madre y de ser humano.

¡Vámonos juntas a todas partes!. ¡Te adoro!. ¡Hey: ... Eres mi arcoiris de bolsillo!

Papi, desde que pienso en ti, veo a un gran hombre; ¡Claro, de tamaño!, pero más inmenso aún como ser humano y cuyo corazón habrá que explorarse detenidamente. ¡Qué cantidad de amor hay en él!

Cuando analizo mis percepciones puedo sentir tu calidez de siempre a través de cada abrazo y cada gesto que son el reflejo del gran amor que has vertido en nosotras -tus tres mujeres-; de las cuales seguramente soy yo quien mayor alboroto te ha causado porque siempre estoy inventando qué hacer y sobretodo inventando mil cosas por hacer al mismo tiempo... ¡Qué acelere el mío! ¡No?... pero así funciona y sabes que ha funcionado!.

A Camelú, mi abuela!, maravillosa mujer, plena en amor y fortaleza ¡Gracias por tus bendiciones y todas tus demostraciones de cariño! -Te quiero tanto...

A Salvatore, mi abuelo! por tus canciones y por esa manera peculiar de bailar que tengo tan presente.

A Marucha, mi abuela! por tu cariño y buenos deseos para mi realización.

A Manolo, mi abuelo! por tu cariño que me ha acompañado siempre y por esa forma de mirarme!

A mis tios,

Chela y Rodolfo, por brindarme su cariño y estar siempre pendientes de mí.

Koala, por tu tiempo y extensivas muestras de cariño... You Know what I mean!

Lety, por esa manera tan tuya de ser y de vivir tu propia vida. ¡Que bien hemos viajado!
-Me brindaste el libro adecuado en tremendo momento de mi vida, Gracias!

Mirna y Arturo, ¿Cuántas cosas juntos?... Myr: Gracias por cuidarme y por estar tan cerca de mí cuando seguramente más lo he necesitado. You know who you are!

Javier, Salvador, Jaime y Jesús por los buenos momentos y por ser parte importante de un fraternal cariño mutuo.

Camesú y Julio Ernesto; aunque la geografía ha propuesto cierta distancia física entre nosotros, de corazón a corazones estamos muy cerca. Teto, Gracias por brindarme además de tu cariño, tu amistad, eres un tío-amigo especial y ese sitio en el que vives lo llevas dentro!, ¡Que mar!, ¡Que desierto!, ¡Que gente! Gracias por brindarme tu casa!

Elizabeth. ... hay ciertos pequeños-grandes detalles que perduran por siempre ¡Gracias por tu apoyo y por querer tanto a mis carifios!

Blanca, por tus detalles, tu buena disposición y por estar cerca.

Estellin ¡Como te extraño!, ¡Qué bien la hemos pasado juntas... ¿Cuándo es la próxima cita?, ¿Dónde?... L.A.?, Mexico city? -Tú decides!

Sara y Arcadio, por su apoyo, cariño y buenos deseos para mi vida.

Tus consejos siempre, siempre los llevo conmigo y sé que además del excelente padre que eres, en tí tengo un amigazo!

Oye papi, algo que siempre he admirado en tí es el profesionalismo que tienes y la pasión con la que haces tu trabajo ¡Si que has sabido hacerlo!. seguramente a través de tí he aprendido a dar mi mejor esfuerzo todos los días. Pero en tí hay mucho, mucho más: Ese gran sentido del humor y del amor; ese don que tienes de simpatía y cautivación debe seguir caracterizándote... Quiero verte y sentirte feliz... siempre!. ¡Vámos, que eres mi gran soporte!. ¡Te adoro!. ¡Eres mi amuleto personal!

Saharai, ¡Como te quiero! Para mí significas un profundo cariño, un fuerte apoyo y un motivo muy especial -inigualable- en mi vida hermana; porque sé que en tí hay sentimientos maravillosos y grandes proyectos que a su tiempo lograrás consolidar.

La vida nos ha regalado la posibilidad de crecer juntas: sin embargo quiero que sepas que si algún día por tus proyectos, los míos o los de la propia vida nuestros caminos tuvieran que seguir temporalmente su curso en distintas ubicaciones geográficas, ¡no habrá nunca ninguna frontera que me impida estar cerca de tí y acudir a tu lado para protegerte, ayudarte y hacerte sentir todo mi apoyo y cariño en cualquier circunstancia, te adoro!

A todos los amigos de mis padres por quienes siento un profundo cariño y cuyos detalles han fortalecido mi propia vida, son ustedes parte de mi gran familia.

Laura y Virgilio Botella, para ambos el más fuerte de mis sentimientos así como mi absoluta gratitud por ser tan maravillosos y cálidos como solo ustedes pueden serlo. Laura... ¡Cuanto nos une, cuanta dicha de saberte desde siempre tan cerca!. ¡Eres genial, ocurren, simpatiquísima pero sobretodo, gran amiga!. ¡Te quiero mucho!

Irma Martínez por tu apoyo, sinceridad y muestras de amistad. ¡Maestra es usted genial, Gracias!

Lupita y Héctor Pizano, son innumerables sus atenciones y disposición, por ello para ambos un gran abrazo que les haga sentir toda mi gratitud y cariño.

Angel y Ofelia Celorio, por brindarnos su apoyo y cariño en todo momento, Gracias por estar tan cerca!

Sergio y Betty Merino, por compartir todos los momentos en que la vida nos ha hecho coincidir.

A las maestras: Mili, Chela, Pilar, Elvia, Lupita, Licha, Lourdes, Araceli y Tere por el cariño, ternura y detalles que de ustedes hemos recibido: su presencia es un abrazo constante.... para ustedes la mayor de mis gratitudes!. Son ustedes un equipazo!

A mis maestros de quienes he aprendido gran parte de lo que sé y soy a través de sus enseñanzas dentro y fuera de la Escuela... en la vida misma.

Maestra Tere Pérez yo seguramente no sería la misma de hoy si de usted no hubiera recibido mis primeras lecciones y enseñanzas, le reservo un especial sitio en mi corazón.

Emma Argüero de Guerra; es usted una "Señora", una gran dama poseedora de sabiduría, ciencia y vida. Nuestra coincidencia en mi camino ha significado un especial encuentro "La Química..." mi formación profesional, mi formación de vida, trascendente información en mi contexto humano. Debo decirle que su imagen no solo se circunscribe a una específica etapa, ¡No!; justo marca el inicio de un ciclo en el que transito desde entonces... ¿Cómo?, Sí, no solo la pienso en el Colegio Francés Pasteur y en La Salle:..... esas calles "polanqueñas" me dicen tantas cosas!, cada espacio, cada sitio, cada parque, cada gente ... todo elemento tiene cierto protagonismo en mi vida. ¡Tanta peculiaridad, tanto de usted misma: Hey Lorena si quieres llegar alto hay que lanzarle piedras a la luna! ¡No, se puede pasar como raya por la vida, sin mirar lo que uno tiene al lado! ¡Le quiero una barbaridad!

Jorge García; por ese genial sentido del humor que te caracteriza, no hay matemáticas más divertidas que las tuyas!.... Eres un tipazo!

Andrés Ramírez y Villa: por su buena disposición, por su tiempo y soporte a lo largo de mi camino universitario.

Dolores Saloma; por su apoyo y gran ayuda para consolidar mis objetivos.

Don Juan Bulbulian: por su amor a la naturaleza, por decorar y matizar con un sin fin de colores tantos de mis momentos universitarios ... por sus flores.

A mis sinodales:

Ma. Leticia Linares Estudillo; por tu apoyo y soporte para el cumplimiento de ciertas metas logradas a través de toda mi carrera profesional, por tu cariño y por esa manera de ser tan especial... tan Lety!

Espero que de nueva cuenta la vida y el tiempo en su curso nos permita seguir coincidiendo y que ese viaje a Singapur sea en tu momento justo (Tu sabes a lo que me refiero), y... en el momento justo: Justo después del examen: ese es mi más profundo anhelo para ese día tan especial ¡You know what I mean!; sin embargo si acaso en ese curso no tuviéramos el control de la "variable precisa", de cualquier modo de corazón a corazón sé que estamos juntas y agradezco todo cuanto de ti he recibido, porque la distancia geográfica no será condicionante para seguir queriéndote tanto!

José Luis Ibarra Avila; por su positivismo, apertura de criterio y por disfrutar conmigo tanto mis intereses como inquietudes profesionales. Agradezco notablemente su orientación, consejos y apoyo!

Angelina Ochoa Islas; por tu buena disposición, tiempo y por compartir conmigo el gusto de ver concluida esta fase de mi vida estudiantil. Aprecio enormemente tu calidad profesional!

Ma. de Jesús Palomares; has sido una de las personas que con agrado y disposición me han brindado su apoyo a lo largo de mi carrera; Chuy en verdad valoro mucho tantos detalles!

Ma. Eugenia Martínez; que experiencias en el Laboratorio: Maru, ¡Gracias por entender mis inquietudes y alentar mis expectativas profesionales; Has sido muy, muy gentil!

A mis primos con quienes he compartido toda mi vida y que dentro de mi corazón son realmente V.I.P; son mis hermanos y a ambos les agradezco su cariño, ternura, apoyo y tremendo soporte: Iván y Omar les quiero enormemente!

Hanny. eres un torbellino de emociones, deseo para ti todo lo bueno que mereces de la vida. ¡Te quiero mucho.

Rodrigo. eres toda ternura y sensibilidad, seguramente el niño lindo que eres ahora seguirá creciendo y continuarás siendo maravilloso.

Emmanuel has significado tanto para mí. en ti guardo muchas emociones y mis mayores anhelos porque tu vida sea tan bella y llena de amor como tu propio nombre.

Edgar. Alma, Camelú, gracias por sus detalles y por estar cerca en tantos momentos de mi vida.

Sandra y Víctor. por todas sus demostraciones de cariño y por hacerme sentir su presencia en momentos tan significativos.

Juan Manuel. ¡Gracias por esos detalles que has tenido!. ¡Por querer tanto a quienes son cimiento de mi vida; lo que hay dentro de ti es lo mejor que posees!

Eli, Brenda y Ricardo por compartir tantos momentos y por sus manifestaciones de cariño.

A mis amigos que son el constante regalo y apapacho que la vida me ofrece...

Marisol. hablar de ti inevitablemente es escuchar música! es escuchar ese cello que es parte de ti misma!. de pronto aunque la geografía ha establecido sus propias reglas ha sido duro no poder permanecer tanto tiempo juntas, bueno a decir verdad no habría tiempo suficiente que nos alcanzara para tanto cuanto hacemos en cada oportunidad que tenemos de vivir... Mais c'est la vie! and here, there or anywhere, toujours ensemble! ...London-Mexico-Paris (así como las "mejores marcas"... "presentes hasta en el desierto": de cualquier manera no importando la distancia, es maravilloso contar contigo siempre. gracias por esa sensibilidad y por compartir todos los momentos que ambas tenemos!

Maria Elena ¿Te acuerdas de la pregunta que me has hecho?... pues la respuesta es si. todos los días!

Gracias por esa llamada desde París!. esa llamada, ese día ha sido sumamente especial. Eres una niña talentosísima. J'aimerai te voir en scene á Paris!

Liliana y Claudia por compartir tantísimos gratos momentos, por la maravillosa oportunidad de coincidir en el camino teniendo elecciones diferentes: Liliana eres tan cálida, eres una amigaza!. Clau eres firme en tus metas, tienes un peculiar sentido del humor. -¿Qué?, ¿qué?, ¿hay mejor equipo para caras y gestos?, jamás!

Maricela Rentería, Gracias por tus consejos y por compartir conmigo aquello que consideras necesario para mi crecimiento. Eres un talentazo, pero fundamentalmente eres una chica de hiperbuenos sentimientos.

Eduardo, Gracias por tu risa, por tu sonrisa por ser tan divertido y por darme tu apoyo y cariño a través de esos detalles que son tan tuyos.

Sergio, eres un tipo sumamente divertido y ocurrente, ha sido una gran aventura compartir tantas horas, en las que el trabajo ha resultado una coincidencia.

Karel, gracias por acudir a mi lado cuando lo he necesitado, por el buen café compartido, las pláticas y tantos y tantos cigarrillos.

Nordin ¡qué encuentro el nuestro!, jamás se me olvidará el primer regalo que recibí de ti: tu sonrisa y esa mirada profunda... además aquella vela que sería reflejo de tí mismo: una luz sumamente significativa en mi camino. ¡Cuántas diferencias y que maravilloso poder coincidir en ese momento en México, teniendo procedencias y raíces tan extremas!... Que se yo si México, París o Argelia... ¿Canadá?... solamente el tiempo en su curso y en su momento!...

José Carlos, Lupita, Laura, hemos sido un equipazo! Gracias por tan buenos momentos y por nuestra peculiaridad en el trabajo.... esas explosiones no tienen comparación!

Vero, Eli, Gaby, por coincidir en nuestros momentos y justo en el tiempo que hemos compartido!

Sandra, Angeles: gracias por su apoyo y por cuantos detalles han tenido para mí, hay ciertos momentos y circunstancias irrepetibles en la vida!

Oscar, gracias por pensar en mí, por compartir no solo escuela sino trabajo ¡Has tenido una gran detalle, que tiene un significado muy especial en mi vida personal y profesional.

Maggy, Soraya, Elena: ¡Si no hubiésemos estado juntas en tantas clases, y en tantas clases de clases seguramente la vida habría sido diferente y mucho menos divertida!

Cármen, gracias por tu buen sentido del humor et bien sure pour ton amitié!

Arturo Gómez-Lamadrid: pour ton amitié, pour etre tout près de moi, por cette merveilleuse façon que tu as d'écrire... et de traverser le monde en parlant. ...Merci toujours!

A las personas con quienes he tenido dicha y oportunidad de trabajar directamente por permitirme aprender de ellos.

Francisco Pérez Malagón: has sido mi primer jefe y me siento sumamente orgullosa de haber podido compartir el inicio de mi etapa profesional contigo: ¡Mil gracias por tu confianza, apoyo y soporte; sin ellos la realización de mi tesis no habría sido posible dentro de PROMECO, S.A. DE C.V. -tengo gratos recuerdos y para tí gran respeto y cariño-.

Mercedes Miranda: ¡Me diste una gran Bienvenida en PROMECO!. sin duda alguna: "No hay mejor café en la Industria Farmacéutica que el tuyo... enfin tu ambiente. tú... eres: "Otra cosa".

Maritsa Vázquez Manzo. ¡Que gran suerte la mía de encontrarte en el sitio adecuado y en el momento preciso!, a tí Maritsa sin duda alguna debo el desarrollo y consolidación de este trabajo ¡hiperagradezco tu capacidad para dirigirme así como tu confianza en este proyecto.; reflejo de tu propio esfuerzo!, pero fundamentalmente tu paciencia para entender mis inquietudes que desde entonces dirigía yo a Mercadotecnia; gracias por entenderme y por lograr armonizar este proyecto de manera afortunada, encausando tus conocimientos y mis intereses.

¡Que fortuna la mía de haberte encontrado, de contar con tu amistad y cariño que bien sabes son recíprocos!

Rocio Ledezma. desde que te conocí me causaste una grata impresión aunque no sabía siquiera quien eras: una vez que supe que trabajaríamos juntas la sensación que tuve fue uff!. sabía que íbamos a lograr ¡cosas buenas!. Eres la primera mujer con quien profesionalmente tuve oportunidad de trabajar de manera estrecha y vale la pena decirte que mis impresiones -a priori- fueron adecuadas ¡Que bien trabajamos!. Rocio en tí he tenido la oportunidad de ver y crecer junto a una mujer de firme personalidad y tremendamente apasionada de lo valioso... ¡Gracias por tus consejos, tus enseñanzas, por compartir conmigo experiencias y gratos momentos de vida. -Nunca se me olvidará que el primer día que nos conocimos me brindaste tu casa-. ¡Te quiero amiga!

Jeaninne Hurtado. admiro profundamente tu entrega profesional y el intenso apasionamiento que reflejas en lo que haces. ¡Coincidimos en eso!. siento que no hay manera más grata de pensar que la apasionada y pienso que no hay mejor consumo del propio talento que vivirlo intensamente.... porque entonces se renueva y crece. Para tí mi respeto profesional y mi cariño!.

Hermes López: eres genial!. eres todo talento y buena vibra. ¡Gracias por compartir conmigo tus ideas y por apoyar mis proyectos!

Marco A. del Villar; pensar en tí y hablar contigo siempre será grato. Trabajar juntos ha sido una de las experiencias que más he disfrutado, porque siendo predominantemente apasionado de tu trabajo logras equilibrar muy bien tu proceder y eso es uno de los tantos detalles que te distinguen. ¡Mil gracias por dar soporte a mi trabajo y por estar tan cerca de mí desde el inicio hasta siempre!.

Adela Giral; de pronto la vida y circunstancias nos han invitado a coincidir; aprecio enormemente la dirección, orientación y consejos que de tí he recibido. ¡No hay nada mejor en la vida que amar lo que uno hace y vivirlo intensamente!
Sé que gratamente este es solo el inicio de un próspero camino que estoy iniciando y del cual me siento afortunada, porque representa parte de mi contexto de desarrollo y porque tengo la dicha de compartirlo contigo.

Raúl Sosa; gracias por confiar en mí, por brindarme tu apoyo, regalarme tus conocimientos y experiencias, eres un gran compañero de trabajo!

Blandine Solomieu: por cette façon tres française que tu as d'être!. Merci pour supporter mon scandale!

J'espère que tout reste en paix entre tes chiens en tous les autres.... Il faut se soigner!

Arturo Mendez: por orientarme en esos asuntos financieros; por compartir esas buenas y aceleradas pláticas después de clase a l'IFAL.

A todas las personas que he encontrado en mi camino; que con sus palabras y acciones me han permitido aprender no solo de ellas sino de la propia vida, porque cada espacio, cada instante y cada gente va dejando una parte de sí en mi propia existencia... A la vida misma y a Dios por brindarme todos los días nuevas oportunidades. cielos distintos, sol, viento y una estrella mágica que siempre ha iluminado mi vida!

INTRODUCCION

LA VALIDACION, SUS ANTECEDENTES COMO PARTE DE SU CONTEXTO HISTORICO, SUS PERSPECTIVAS.

Para entender el proceso de validación, es importante conocer algunos conceptos relacionados con su perspectiva histórica.

En el año 1906, el gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica confirmó las suposiciones de adulteración concerniente a envasado de carnes, por tal motivo determinó crear la FDA; cuyo objetivo principal sería el control de alimentos y medicamentos, para prevenir las adulteraciones y demás problemas en relación a estos productos.

Durante 1938 la FDA determinó exigir el condicionamiento sobre la seguridad de medicamentos después de haber detectado la presencia de intoxicaciones mortales con elixir de sulfanilamida con dietilenglicol como vehículo.

Algunas otras tragedias siguieron ocurriendo, entre ellas las relativas a efectos secundarios causados por ingestión de talidomida. En julio de 1962, debido a la iniciativa del presidente J.F. Kennedy, se crearon una serie de normas, conocidas como: Prácticas de Buena Manufactura, que estarían ligadas a una nueva indicación, que consistiría en probar la eficiencia de todos los productos que pudieran afectar la salud.

Aunada a esta iniciativa en 1984, se presentó una audiencia pública cuyo objetivo sería elaborar un segundo proyecto de CGMP's (Current Good Manufacturing Practices): Prácticas de Buena Manufactura de Actualidad; cuya implementación ha permitido transformar radicalmente el panorama científico y tecnológico.

Evidentemente dicha implementación ha provocado cambios en los procesos productivos con miras a optimizar parámetros como costos y rendimientos. Los resultados de la optimización pueden proporcionar un método de fabricación más cercano a las condiciones ideales, usando diferentes parámetros de operación, o bien equipos o instrumentos más modernos que ayuden a lograr las metas deseadas con menos esfuerzo y costos.

Cualquier cambio realizado en un proceso de manufactura o en la formulación, no deberá afectar las características de calidad propias del sistema productivo en cuestión.

Es necesario que un producto sea reproducido lo más exactamente posible, lote tras lote, por lo cual es imprescindible controlar materias primas, materiales de envase y empaque, equipos, áreas y personal de tal forma que funcionen de manera óptima y predecible realizando el trabajo para el cual fueron destinados.

Por esto, la validez de un proceso deberá comprobarse y verificarse de manera continua. Así el perfil de calidad de un producto definido, se establece durante la fase de desarrollo. El perfil de calidad se consigue con la validación de los métodos, sistemas y tecnologías que intervienen en el proceso de fabricación y control.

Cuando se habla de validación es frecuente emplear los términos validar y calificar en forma indistinta; sin embargo, conceptualmente son distintos, puesto que calificar es dotar de cualidades o características a técnicas, equipos, aparatos y materiales; en tanto que validar es comprobar y certificar que un método, sistema o proceso cumple aquello para lo que está calificado.

Es necesario que además de conceptualizar el término: "Validación" se aplique específicamente considerando que: "El proceso de validación es un programa documentado que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico podrá producir en forma

homogénea y repetidamente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados”.

I. GENERALIDADES

MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO DE INTERES: FURAZOLIDONA

1.1 Sinónimos

Corizium
Neftin
Giardil
Medaron
Tikofuran
Nifulidona
Furafen (con cloramfenicol)
Bifuran (con nitrofurazona)

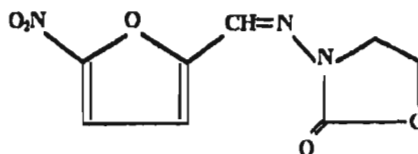
1.2 Monografía del principio activo: Furazolidona

1.2.1 Propiedades químicas

Nomenclatura química: 3(5 Nitro-2furfurildenoamino)2
Oxazolidona.

Fórmula condensada: C₈H₇N₃O₅

Fórmula desarrollada:



1.2.2 Propiedades físicas

Aspecto: polvo cristalino amarillo e inodoro.

Punto de fusión: aproximadamente 259 .

Solubilidad: ligeramente soluble en agua, alcohol y cloroformo; prácticamente insoluble en éter.

1.3 Propiedades Farmacológicas

Es un derivado de los nitrofuranos con acción bactericida, ya que "in vitro" demuestra un amplio espectro de actividad antimicrobiana; y cabe mencionar que son muchas las bacterias sensibles: Campilobacter, Escherichia coli, Proteus morganii, Proteus vulgaris, entre otras.

La furazolidona no se absorbe bien en el tubo digestivo, una característica que limita sus efectos sistémicos adversos. Sin embargo, se absorbe alguna cantidad, como se demuestra por la reacción que ocurre cuando se ingieren alcohol etílico y furazolidona en un corto periodo. La furazolidona ha demostrado una baja toxicidad, y se considera segura par uso clínico en el hombre, a una dosis diaria menor de 14 mg/kg/día, por períodos hasta de 14 a 21 días.

La amplia actividad antimicrobiana de los nitrofuranos, y su falta de toxicidad relativa en animales y en el hombre, han estimulado la investigación de su modo de acción.

In vitro, la furazolidona ha demostrado que interfiere en diferentes puntos del ciclo de Krebs, principalmente por medio de la inhibición de las fases anaeróbicas del metabolismo del piruvato, lo que

ocasiona la muerte bacteriana al no haber energía suficiente para su crecimiento.

También ejerce un efecto bactericida al actuar sobre la membrana celular de las bacterias. La furazolidona ha demostrado también ser efectiva contra algunos protozoarios patógenos, tales como Trichomona vaginalis y Giardia lamblia.

1.3.1 Dosis y Vía de Administración: Oral

Adultos: 1 tableta (100mg) 4 veces al día o 2 cucharadas (30 ml) de suspensión 4 veces al día.

Niños 5 a 12 años: 1 cucharada (15ml), 4 veces al día o media tableta (50 mg) 4 veces al día.

Niños 1 a 4 años: 1 ½ cucharaditas (7.5 a 10 ml) de suspensión, 4 veces al día.

Menores de 1 año: Una gota por kilogramo de peso, 4 veces al día.

Duración del tratamiento: El tiempo de tratamiento en las enteritis y diarreas bacterianas, queda a juicio del médico; en giardiasis se sugiere 7 días de tratamiento, en fiebre tifoidea de 12 a 14 días a dosis doble.

La dosificación de la furazolidona para la mayor parte de los problemas infecciosos intestinales en el adulto es de 400mg al día divididos en 4 dosis. En niños mayores de 5 años, la dosis es de 200mg al día divididos en 4 tomas y en los menores de 5 años se deben administrar 5 mg/kg/día divididos en 4 tomas.

Giardiasis: Adultos 400 mg al día en 4 tomas por espacio de 7 días.

La administración de la furazolidona puede tornar la orina a color anaranjado o rojizo obscuro.

1.3.2 Contraindicaciones y precauciones

Antecedentes de hipersensibilidad al medicamento, disminución significativa de la función renal, mujeres con embarazo a término o infantes menores de un mes, individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por el riesgo que presentan de anemias hemolíticas. No debe administrarse en pacientes que estén ingiriendo inhibidores de la monoaminoxidasa. Durante el tratamiento no se deben ingerir bebidas alcohólicas. No debe ser administrada durante el tercer trimestre del embarazo ni durante la lactancia.

1.3.3 Reacciones secundarias y adversas

Pueden presentarse náuseas, vómito, urticaria, cefaleas; que desaparecen al suspender el tratamiento.

1.3.4 Interacciones medicamentosas y reacciones de otro género

La furazolidona puede potenciar el efecto de los inhibidores de la MAO antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, sedantes y fármacos simpaticomiméticos. La furazolidona puede provocar raramente una reacción tipo disulfiram cuando se administra simultáneamente alcohol.

II. CROMATOGRAFIA

2.1 El proceso cromatográfico

El principio común a todas las técnicas cromatográficas es el siguiente: un fluido (fase móvil), circula a través de una fase estacionaria (sólida o líquida).

Cuando una mezcla de sustancias se introduce en el sistema, se produce una serie de equilibrios de distribución entre las dos fases, generalmente de magnitud diferente para cada componente de la mezcla, por lo cual cada uno de ellos se desplazará con velocidad diferente a lo largo del sistema.

Concretamente la cromatografía es definida como un procedimiento por el cual los componentes de una muestra son distribuidos entre dos fases, una estacionaria y otra móvil; de tal forma que cada uno de los componentes es retenido selectivamente por la fase estacionaria.

Las sustancias deben ser solubles en la fase móvil y según sea el tipo de interacción con la fase estacionaria, podemos clasificar el proceso de la siguiente manera:

- 1. Adsorción**
- 2. Intercambio iónico**
- 3. Filtración sobre geles porosos**
- 4. Reparto**

Existen 3 formas de desarrollar el proceso:

- a) Elución
- b) Análisis frontal
- c) Desplazamiento

El método que se usa con mayor frecuencia en la cromatografía de gases o líquidos, es la elución. En este caso se introduce una porción pequeña de la muestra a la fase móvil, (que puede ser un gas o un líquido); la muestra viaja a través de una columna, dentro de la cual los componentes comienzan a separarse uno de otro en bandas diferentes.

Finalmente las bandas eluyen hasta el final de la columna y son cuantificados por un detector.

2.1.1 Cromatografía de líquidos de alta resolución

La Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR o HPLC), es de especial importancia entre los métodos analíticos modernos. Mientras en un principio HPLC significaba “High Pressure Liquid Chromatography”, (cromatografía de líquidos de alta presión), hoy el mundo científico especializado entiende por HPLC con mayor aceptación el término: CLAR, (cromatografía líquida de alta eficiencia o alta resolución) debido a que la alta presión a la que se trabaja no es el único factor que determina las características de este método ya que la cuantificación, reproducibilidad y simplicidad se asocian con la nueva instrumentación, producto del avance tecnológico.

Dado el rápido desarrollo en los años pasados HPLC representa en la actualidad un procedimiento estándar eficaz de análisis moderno.

2.1.2 Ventajas del uso de materiales de calidad en las columnas

La calidad de los materiales de los rellenos de columnas preparadas y las condiciones instrumentales posibilitan:

- ° Selectividad óptima
- ° Tiempo de análisis corto
- ° Gran sensibilidad
- ° Mayor reproducibilidad
- ° Detección contínua cuantitativa
- ° Puede alcanzar una precisión mayor de 0.5%

Para lograr los mejores resultados de los sistemas cromatográficos, es importante elegir la forma correcta para el desarrollo del análisis. A continuación se muestra la tabla No. 1 que se puede emplear con dicha finalidad.

Tabla 1

	PROPIEDADES DE LA MUESTRA	TIPO DE CROMATOGRAFÍA	EMPAQUE	FASE MOVIL	
PM < 2000	Soluble en disolventes orgánicos	diferencia en p.m. 10%	malla de poliestireno	disolventes orgánicos de baja viscosidad (THF, tolueno)	
					Otras diferencias
	Fuertemente polar (soluble en Me OH - CHCl ₃)	Fase normal	grupos -CN ó -NH ₂ unidos a la sílica.	CH ₂ CN, H ₂ O, CHCl ₃ , heptano	
		Fase reversa			
	Soluble en agua	Electrolitos	No polar (soluble en heptano CHCl ₃)	Sílica	Gradiente programado: desde n-heptano hasta CH ₂ CN
	No electrolitos	Diferencias aniónicas	Resinas políicas	Sílica	Comenzar con Me OH y adicionar CH ₂ CN ó MeOH para producir resolución
	Soluble en disolventes orgánicos	Soluble en agua	C18	Sílica	Solventes orgánicos de baja viscosidad (THF, tolueno)
PM > 2000	Soluble en disolventes orgánicos	C18	Sílica	Solventes orgánicos de baja viscosidad (THF, tolueno)	
					FASE ESPECIALMENTE UNIDA
PM > 2000	Soluble en agua	C18 reversa	Sílica	Agua	
					FASE ESPECIALMENTE UNIDA

2.1.3 Características de la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR)

La CLAR se caracteriza por:

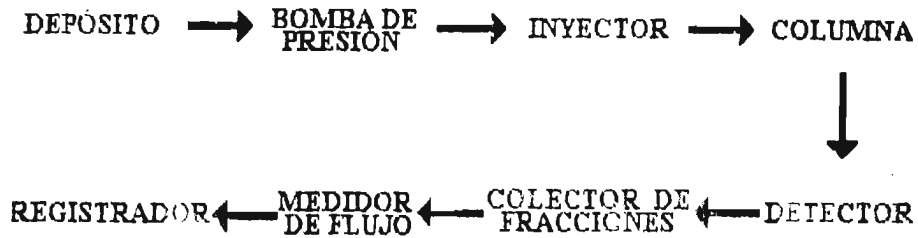
- Columnas de diámetro pequeño (2.2 - 4.6 mm), longitud de 10 a 50 cm.
- Introducción precisa de la muestra sin necesidad de usar volúmenes grandes.
- Detectores continuos especiales, capaces de operar a caudales muy bajos y detectar cantidades muy pequeñas.
- Análisis rápidos.
- Alta resolución.
- Instrumentos automatizados.

2.1.4 Instrumentación

La instrumentación requerida para CLAR es relativamente simple, los componentes se enlistan a continuación:

- Depósito de la fase móvil
- Sistema de inyección de la muestra
- Columna
- Detector
- Registrador y procesador de datos

Diagrama:



Columna: Es la parte del cromatógrafo que más interesa puesto que la resolución de los picos en un sistema cromatográfico está determinada por la separación lograda en la columna.

La fase estacionaria debe ser termicamente estable y químicamente inerte con la fase móvil y con los solutos; la velocidad de la separación depende en gran parte del empaque de la columna.

2.1.5 Características de los materiales de empaque de las columnas

Los requerimientos para los materiales de empaque de las columnas empleadas en CLAR incluyen:

1. Grandes superficies de contacto
2. Una capa fina de adsorbente uniformemente distribuida
3. Superficies con estructuras abiertas, que sean de fácil acceso para la fase móvil
4. Estabilidad
5. Dificultad para ser comprimidos por presiones altas
6. Dificultad para ser desequilibrados por velocidades de flujo altas

2.1.6 Tipos de materiales de empaque

Los materiales de relleno de columnas pueden ser básicamente de dos tipos:

- a) Gel de sílice
- b) Geles de sílice modificados químicamente en la superficie con grupos orgánicos diferentes y por lo tanto con comportamiento de selectividad específico.
- c) Oxido de aluminio

Existen diferentes tipos de adsorbentes en los que las partículas del material de relleno puede ser irregular o esférico; totalmente poroso o superficialmente poroso.

El tamaño de la partícula puede variar de 5 a 15 μ m, lo cual es importante, ya que de ello depende el área de contacto.

Los geles de sílice modificados químicamente en la superficie se encuentran unidas con grupos funcionales como C₁₈, fenil, amino y ciano.

Existen empaques especiales para análisis de carbohidratos, triglicéridos y ácidos grasos.

Para ejemplificar lo anterior en la Tabla No. 2 se muestran algunos rellenos de columnas y sus aplicaciones.

Tabla No. 2

TIPO	FASE ESTACIONARIA	FUNCIONALIZACIÓN	FASES MÓVILES	APLICACIONES	
ADSORCIÓN	Gel de sílice	$\begin{array}{c} \text{CH} \quad \text{OH} \\ \quad \\ -\text{Si}-\text{O}-\text{Si}- \end{array}$	hexano, cloroformo, isopropanol	ésteres, éteres, porfirinas, micotoxinas, vitaminas liposolubles	
	Alúmina	Al - O - Al	hexano, cloroformo, isopropanol	amino	
REPARTO	FASES ENLAZADAS	amino	-NH ₂	hexano, cloroformo, isopropanol	azúcares, esteroides, nitroderivados
		ciano	-CN	hexano, cloroformo, isopropanol	nitroderivados, aminoácidos
		diol	glicidoxiol metoxisilano	agua, H ₂ PO ₄ 0.1 M	proteínas, péptidos, tensioactivos azucrosos
		XE - 2 XE - 8 C - 8	dimetilsilano octilsilano	agua, acetronitrilo metanol	amino, fenoles, vitaminas hidrosolubles
FASE INVERSA	XE - 18 ODS	octadecilsilano	agua, acetronitrilo metanol	vitaminas hidrosolubles, esteroides, aceites esenciales, antibióticos, fitoquímicos, aromáticos polifenólicos	
INTERCAMBIO IÓNICO	Intercambiador fuerte de cationes.	ácido sulfónico	H ₂ PO ₄ 0, 01-0.1 M	vitaminas hidrosolubles, porinas, aminoácidos nucleótidos.	
	Intercambiador fuerte de aniones.	amonio cuaternario	H ₂ PO ₄ 0, 01-0.1 M	nucleótidos.	
	Intercambiador fuerte de aniones.	-NH ₂	H ₂ PO ₄ 0.01-0.05 M	colorantes comestibles, carbohidratos.	
EXCLUSIÓN	Gel acuoso	divinil benceno autoadhesivo	agua	proteínas, péptidos secos.	
	Gel orgánico	divinil benceno	cloroformo, THF	polímeros, gonos	
	Sílice de poro controlado	gel de sílice	THF, alcoholes, agua	polímeros, comp. biológico.	
	Vidrio de poro controlado	vidrio poroso	THF, alcoholes, agua	comp. biológicos.	

III. VALIDACION

3.1 Importancia de la aplicación de la validación a métodos analíticos para productos terminados

En los últimos años la validación de métodos analíticos ha adquirido gran importancia en la Industria Farmacéutica, cuyo objetivo principal es fabricar productos que permitan recuperar, preservar o prevenir padecimientos y que por lo tanto tienen requisitos estrictos de calidad. Por esta razón, es necesario validar tanto el proceso de fabricación como el método analítico.

Un método validado es útil porque permite realizar en forma confiable, rápida y a un costo razonable la determinación cuantitativa de fármacos que se encuentran en diferentes formas farmacéuticas de productos terminados.

Por otra parte, los criterios que deben cumplir los parámetros analíticos son establecidos por organismos internacionales, los cuales han publicado una serie de normas y especificaciones legales que deben respaldar al método analítico; tomando esta referencia cada laboratorio realiza la validación de sus métodos analíticos de acuerdo con sus requerimientos.

3.1.1 Validación de métodos analíticos

El término validación se puede definir como la determinación del grado de valor de un proceso y se puede tomar como significado alternativo el "hacer válido un proceso, en el sentido de producir el

resultado deseado; siempre y cuando se use el mismo equipo y reactivos.

El objetivo de una validación es demostrar estadísticamente que el método es preciso, exacto y específico.

La forma de validar un método analítico depende de la aplicación que se le va a dar (control de calidad, estudios de estabilidad o análisis de proceso), de los requerimientos gubernamentales, y luego del criterio de la persona que la realiza.

3.2 Requisitos para la validación de métodos analíticos

La USP establece que los requisitos necesarios que debe cumplir un método farmacopeico son los siguientes:

- I. Linearidad
- II. Precisión
- III. Exactitud
- IV. Límite de Detección
- V. Límite de Cuantificación
- VI. Especificidad
- VII. Rango
- VIII. Tolerancia

3.2.1 Linearidad: mediante ella debe demostrarse que la relación entre la concentración del estándar y la respuesta del detector sigue una relación matemática definida y constante. Se busca que la función sea lineal.

Concretamente se llama linearidad, al grado en el que la curva de calibración analítica se aproxima a la función matemática, o al grado en que la sensibilidad es constante.

La linealidad de un método analítico es su capacidad para asegurar que los resultados analíticos obtenidos directamente o bien mediante una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo.

3.2.2 Precisión: es el grado de cercanía entre resultados analíticos individuales obtenidos al aplicar repetidamente el método a varias muestras de la misma muestra homogénea.

La precisión se refiere a la obtención de resultados individuales del análisis alrededor de su promedio; existen dos maneras de expresarla:

°Repetibilidad: es la precisión entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones.

°Reproducibilidad: es la precisión entre determinaciones independientes realizadas bajo diferentes condiciones.

La precisión se expresa como la desviación estándar o bien como la desviación estándar relativa o coeficiente de variación (DER):

$$DER = 100 DE/X \quad DER = \text{desviación estándar relativa}$$

$$DE = \text{desviación estándar}$$

$$X = \text{media}$$

La precisión del sistema se demuestra analizando un cierto número de veces la misma solución estándar. Los experimentos se evalúan a un nivel significativo $= 0.005$ que equivale a DER = 2%.

La precisión de un método se expresa como la concordancia obtenida entre las determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos aparatos y técnicas y como la concordancia obtenida entre determinaciones efectuadas por diferentes analistas en diferentes días o en diferentes laboratorios, utilizando diferentes equipos.

3.2.3 Exactitud: es la concordancia entre un valor experimental determinado y el valor de referencia aceptado.

Puede expresarse como el porcentaje de recobro de cantidades conocidas de las sustancias adicionadas al placebo de la muestra.

3.2.4 Límite de detección: se define como la mínima concentración de la sustancia en análisis que puede ser detectada, aunque no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación.

3.2.5 Límite de cuantificación: es la mínima concentración de la sustancia en análisis que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones experimentales establecidas.

3.2.6 Especificidad: es el grado en el cual la medición es debida solo a la substancia a ser determinada y no a otra(s) que puedan estar presentes en el material sujeto a análisis; dependiendo de la aplicación del método se requerirá mayor o menor grado de especificidad, por ejemplo, en un método indicativo de estabilidad se requerirá separar y determinar los productos de degradación del activo y/o los excipientes.

3.2.7 Rango: es el intervalo entre los niveles superior e inferior (incluyendo éstos de la substancia, en que cumplen los requisitos de precisión, exactitud y linealidad del método).

3.2.8 Tolerancia: es el grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones de operación como diferentes temperaturas, laboratorios, columnas, lotes de reactivos, equipo etc. La tolerancia generalmente se expresa como la carencia de influencia en los resultados por cambios en las condiciones de operación de laboratorio a laboratorio y de analista a analista.

3.3 Comparación de métodos analíticos

En ocasiones, es importante y conveniente contar con dos métodos analíticos para tener la alternativa de utilizarlos indistintamente o bien, en el caso de que transfiera la metodología a otro laboratorio que no cuente con los recursos de equipo o de reactivos necesarios para realizar el análisis, pueda utilizar el método alternativo con la seguridad de que los resultados serán confiables.

En estos casos, ambos métodos han sido validados por separado y únicamente se establece la igualdad o la diferencia entre los parámetros obtenidos para cada método.

Para determinar las diferencias se comparan la Repetibilidad, la Exactitud y la Linearidad del Método. Los criterios para estos parámetros son los siguientes:

a) Repetibilidad: se determina al realizar el análisis de un mínimo de seis muestras correspondientes a un placebo adicionado con el 100% del fármaco. Se calcula el coeficiente de variación con los resultados obtenidos. En el intervalo de confianza para la relación de las varianzas debe localizarse el valor de 1. Dicha relación se calcula a partir del % recuperado en la exactitud al 100%, del % recuperado en la linearidad del método y de la desviación estándar del estudio de precisión.

b) Exactitud: se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de placebos adicionados con cantidades conocidas del fármaco. Uno de los procedimientos utilizados para determinar la exactitud consiste en hacer "n" ensayos de placebos adicionados con un mínimo de tres concentraciones diferentes incluyendo el 100% de la concentración teórica.

c) Linearidad: es una relación representada por una recta, la cual se establece al evaluar la cantidad recuperada del fármaco. Este parámetro se determina al realizar el análisis de muestras de placebos adicionados con cantidades conocidas del fármaco de interés y que corresponden a un mínimo de cinco concentraciones diferentes incluyendo el 100%.

3.4 Ventajas de la validación

Contar con procesos validados hace posible realizar el trabajo correctamente desde la primera vez.

Sin lugar a dudas trabajar organizadamente bajo programas de validación en una empresa es altamente benéfico, pues se logra:

- ° Reducción de costos (evitando todo tipo de reprocesos)
- ° Optimización de procesos (procesos reproducibles y que producen una calidad consistente)
- ° Aseguramiento de la calidad
- ° Control de cambios (programa de revalidación)
- ° Cumplimiento de las normas en las auditorías gubernamentales

3.5 Elementos causales de error en los procesos

Existen ciertos factores que pueden repercutir como causas de error en los procesos de los productos; por lo que se hace necesaria la implantación de los programas de validación. Los factores principales son:

a) Instalaciones y equipos

- El uso de distintos equipos en el proceso de un mismo producto puede afectar su calidad.
- Los diferentes ajustes sobre un mismo equipo afectan la reproducibilidad del proceso.
- El envejecimiento de los equipos e instalaciones, o bien la actualización de los mismos sin previa planeación, conocimiento y valoración de las consecuencias: perjuicios y/o beneficios.
- El mal uso, las condiciones inadecuadas y la carencia de mantenimiento preventivo.

b) Materiales

- La rotación o el cambio de proveedores de materiales propicia la presencia de variaciones, ya sea de lote a lote, o incluso dentro del mismo lote y por lo tanto da lugar a que el proceso sea diferente cada que se fabrica un producto.

c) Calibración

° El uso de equipos no calibrados o mal calibrados tiene como consecuencia trabajar en permanente error.

d) Personal

° El deficiente entrenamiento y entendimiento

° La falta de interés y motivación

° La deshonestidad

° El cansancio

° La deficiente comunicación y colaboración

e) Documentación

° Todo procedimiento inespecífico y confuso conduce a dudas y por ende a potenciales errores durante el proceso de fabricación.

° El mal hábito de no usar un manual de procedimientos y la negligencia respecto a dejar documentado el proceso de fabricación evita el cumplimiento adecuado de las Buenas Prácticas de Manufactura.

3.6 Proveedores de materias primas y materiales de empaque

La calidad de un medicamento y sus productos relacionados, es la suma de todos los factores que contribuyen directa o indirectamente a la eficiencia, seguridad y aceptación del producto.

Para el desarrollo óptimo de las actividades de control de calidad existen tres fundamentos básicos que deben tenerse en cuenta para realizar el proceso de validación; estos fundamentos son:

- La calidad es una característica inherente a un producto que no se puede obtener solamente con un control final.
- El departamento de control de calidad no es responsable de la calidad de un producto; lo es quien lo produce y a éste se le deben proporcionar las herramientas necesarias durante el proceso de fabricación para poder tomar las medidas correctivas en caso de requerirse.
- Control de calidad no resuelve problemas de fabricación. Producción es quien tiene a su cargo tomar las acciones correctivas considerando los datos obtenidos por Control de Calidad, los cuales deberán permitir una precisa interpretación.

3.7 Calidad farmacéutica

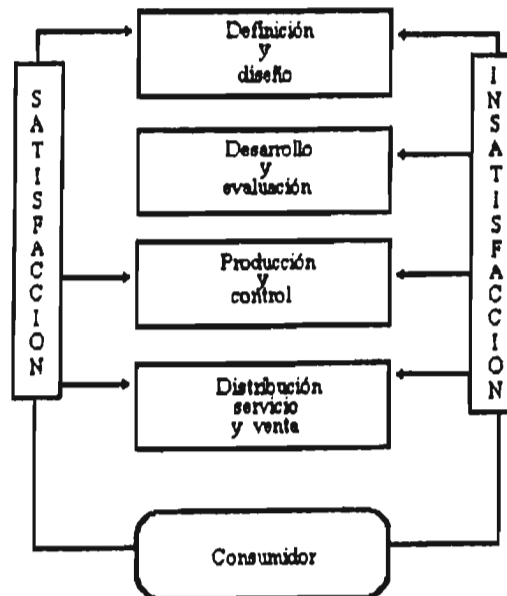
En la actualidad se reconoce que la calidad debe medirse desde la perspectiva del consumidor. De esta forma, se puede definir a la calidad de todo producto como el grado en que sus atributos se

ajustan al propósito que persigue y afirmar que la mejor calidad es la que brinda mayor satisfacción a las necesidades del consumidor.

Por lo tanto cabe destacar lo siguiente: **La calidad se construye y su mejora debe ser continua; además cuando la calidad está asegurada, los costos de calidad se convierten simplemente en: el desembolso que se efectúa por hacer las cosas de manera equivocada.**

El aseguramiento de la calidad, es entonces un proceso cíclico y sistematizado de trabajo, que se inicia desde la definición y el diseño del producto que se va a comercializar o a mejorar para satisfacer las necesidades de los consumidores. En este proceso intervienen técnicos y especialistas de las diversas ramas, vendedores y distribuidores cuyos esfuerzos se conjuntan con una sola finalidad: que el producto: **el medicamento** llegue al paciente y este lo consume con la confianza de que ejercerá su acción de acuerdo al propósito que persigue.

Diagrama del sistema de aseguramiento de calidad.



3.8 Características que debe tener el analista encargado del proyecto de validación.

- Establecer objetivos desde el principio,
- Obtener toda la información que se requiera,
- Definir perfectamente el proyecto,
- Nunca experimentar sin un propósito,
- Documentar todos los planes y experiencias,
- Emplear los mejores recursos con inteligencia,
- Elegir la metodología más conveniente,
- No seleccionar procesos complicados,
- Emplear los materiales más adecuados,
- Trabajar con iniciativa, asumiendo riesgos calculados,
- Trabajar con el mayor orden y limpieza,
- Conocer la situación del proyecto mejor que nadie,
- Proporcionar información comprobada y exacta,
- Consultar al personal indicado antes de cualquier decisión importante,
- Actualizar conocimientos constantemente,
- Mantener contacto permanente con el medio profesional,
- Sentir orgullo de los resultados obtenidos,
- Tener la seguridad de que el proyecto es el mejor que puede obtenerse.

IV. EXPERIMENTAL

Hipótesis: Se logrará cuantificar furazolidona, empleando como método alternativo: cromatografía de líquidos de alta resolución.

Condiciones Cromatográficas:

Equipo: Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución, marca: Waters.

Còlumna: LiChroCart 125 x 4 mm

Fase estacionaria: LiCrospher 60 RP Select B (5 micras)

Fase móvil: 850 ml Buffer de Fosfato de Potasio
150 ml ACN

Velocidad de flujo: 1.8 ml/min

Tiempo de corrido: 12 minutos

Tiempo de retención: 7.39 minutos, correspondiente a furazolidona

Volúmen de inyección: 10 microlitros

**Cantidad de furazolidona contenida en la forma
farmacéutica analizada**

Furazolidona 30 mg

Cálculos:

$$\text{mg furazolidona/ml} \frac{\text{Abs pb} \times \text{W st (mg)} \times \text{densidad de muestra}}{\text{Abs st} \times \text{W pb (g)}} \\ \times 1000 \times 1.25$$

$$\% \text{ de furazolidona} \frac{\text{mg obtenidos/ml} \times 100 \text{ ml}}{30.0 \text{ mg/ml}}$$

Donde:

Abs pb: Absorbancia de la solución problema

Abs st: Absorbancia del estándar

W st: Peso del estándar (mg)

W pb: Peso del problema (mg)

REPETIBILIDAD DEL METODO
(PRECISION)

Se determinó al realizar el análisis de 6 muestras de placebo adicionado con el 100% del fármaco.

La relación de las varianzas se calcula a partir del % recuperado en la exactitud al 100%, del % recuperado en la linealidad del método y de la desviación estándar del estudio de precisión

No. de Muestra	Concentración agregada (mg)	Concentración recuperada (mg)	% Recuperado
1	47.90	47.03	98.20
2	48.17	48.20	100.08
3	48.00	48.14	100.30
4	48.29	48.39	100.22
5	48.19	48.80	101.27
6	48.27	47.31	98.02

Media: 99.68

Desviación estándar: 1.2891

Coefficiente de Variación: 1.29 %

Análisis de Resultados:

Considerando un coeficiente de variación máxima del 2% se tiene que, el método analítico en cuestión es preciso.

REPRODUCIBILIDAD DEL METODO

Se determina llevando a cabo el siguiente procedimiento:

- a) Durante 1 día, tanto el Químico analista responsable del proyecto, como el Químico analista de apoyo, deben realizar el análisis del producto terminado, utilizando la técnica analítica en cuestión y bajo los mismos criterios.
- b) Por persona y por día, preparar las muestras por sextuplicado y el estándar de comparación por duplicado.
- c) Calcular la media, el coeficiente de variación y el análisis de varianza.

Químico A

No. de Muestra	Concentración agregada (mg)	Concentración recuperada (mg)	% Recuperado
1	48.09	47.25	98.27
2	47.99	47.33	98.64
3	48.17	48.41	100.50
4	48.15	47.54	98.75
5	48.10	47.92	99.63
6	47.97	47.01	98.00

Media: 98.05 %

Desviación estándar: 0.9342

Coeficiente de variación: 0.9766%

Quimico B

No. de Muestra	Concentración agregada (mg)	Concentración recuperada (mg)	% Real recuperado
1	49.07	50.03	101.95
2	48.84	48.50	99.31
3	48.55	48.32	99.53
4	48.51	48.45	99.88
5	49.03	49.85	101.67
6	48.06	48.41	100.73

Media: 100.51

Desviación estándar: 1.1193

Coefficiente de variación: 1.0526 %

Resultado del análisis:

Considerando un Coeficiente de Variación máximo del 2%, se tiene que el método analítico en cuestión es preciso.

LINEARIDAD DEL METODO

Se determinó mediante el análisis de 5 muestras adicionadas con concentraciones diferentes, incluyendo el 100% del fármaco en cuestión:

Concentración de la Muestra	Concentración agregada	Concentración recuperada	% Recuperado real
50 %	24.24	25.56	98.64
75 %	35.93	38.30	99.73
100 %	48.15	51.40	99.85
125 %	60.01	63.11	98.39
150 %	72.00	78.23	101.66

Media: 99.65 %

Desviación estándar: 1.2936

Coefficiente de Variación: 1.1413 %

Regresión Lineal:

$a = - 0.9948$

$b = 1.0883$

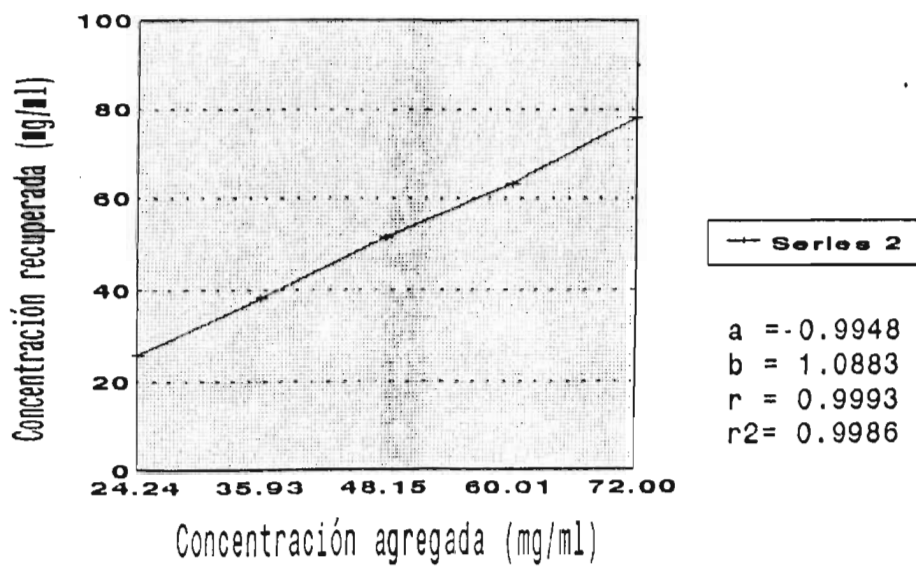
$r = 0.9993$

$r^2 = 0.9986$

Análisis de Resultados:

Considerando un valor de r^2 mayor o igual a 0.98 y un Coeficiente de Variación máximo del 2 %, se tiene que el método analítico en cuestión es lineal.

FUROXONA GOTAS PEDIATRICAS LINEARIDAD DEL METODO



REPETIBILIDAD DEL SISTEMA
(PRECISION)

Se determina por el análisis sextuplicado de una misma solución estándar correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema.

No. de Muestra	Concentración agregada (mg)	Concentración recuperada (mg)	% Recuperado
1	50.00	49.66	99.32
2	50.40	51.16	101.52
3	50.40	50.91	101.02
4	50.00	49.44	98.88
5	50.80	50.35	99.12
6	50.10	50.47	100.75

Media: 100.10 %

Desviación estándar: 1.1262

Coefficiente de Variación: 1.0602 %

Análisis de Resultados:

Considerando un coeficiente de variación máximo del 1.5%, se tiene que, el método analítico en cuestión es preciso.

LINEARIDAD DEL SISTEMA

Se determinó mediante el análisis de cinco muestras de placebos adicionados con cantidades conocidas del fármaco de interés, incluyendo el 100%.

Concentración de la Muestra	Concentración agregada	Concentración recuperada	% Recuperado
50%	25.00	24.70	98.82
75%	37.50	38.06	101.50
100%	50.60	51.31	101.41
125%	62.60	63.38	101.25
150%	75.90	75.01	98.84

Media: 100.36 %

Desviación estándar: 1.4032

Coefficiente de Variación: 1.1803

Regresión Lineal:

$a = 0.5647$

$b = 0.9921$

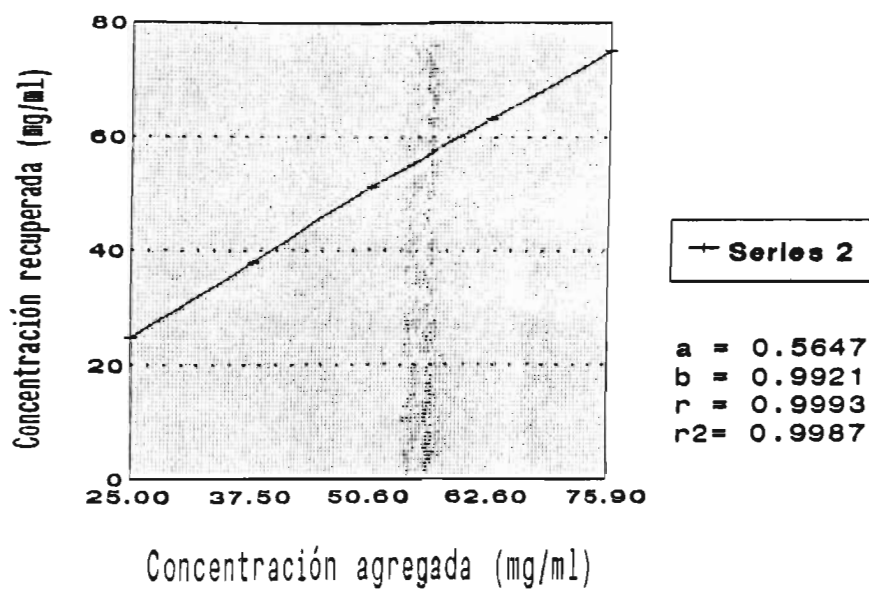
$r = 0.9993$

$r^2 = 0.9987$

Análisis de Resultados:

De acuerdo al valor de r^2 mayor o igual a 0.98 y un Coeficiente de Variación máximo del 1.5%, se tiene que el método analítico en cuestión es lineal.

FUROXONA GOTAS PEDIATRICAS LINEARIDAD DEL SISTEMA



Especificidad

Se define como la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente la sustancia de interés en presencia de otros componentes de la muestra.

La especificidad se determinó analizando el placebo bajo las condiciones establecidas en el método analítico en presencia del activo.

No se adicionaron sustancias relacionadas o de degradaciones al placebo, ya que de acuerdo a las referencias bibliográficas, la furazolidona no tiene productos de degradación, por lo tanto, se prosiguió a degradar la muestra a altas temperaturas y se expuso ésta a la luz solar.

DEGRADACIONES

Ya teniendo la muestra degradada, se prosiguió a analizarla de acuerdo al método establecido para cuantificar la sustancia activa (furazolidona); en los resultados obtenidos mediante el análisis, se detectaron los siguientes picos correspondientes a las posibles degradaciones de la furazolidona:

Tiempos de retención:

1.95 minutos

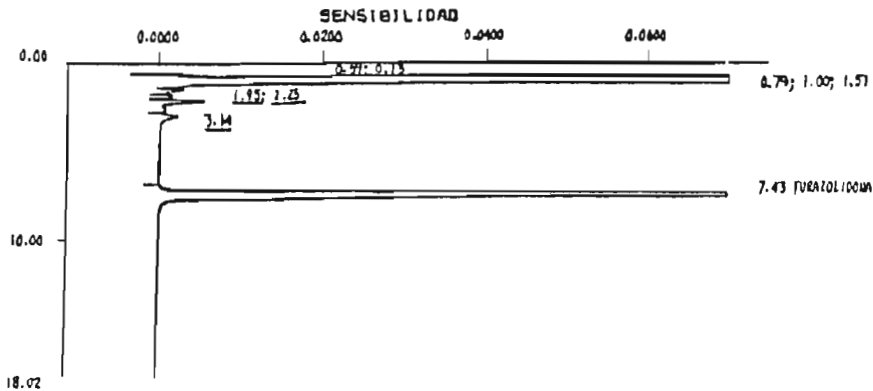
2.23 minutos

3.14 minutos

Los resultados obtenidos indican que los picos que corresponden a las posibles degradaciones no interfieren en el análisis para cuantificar el principio activo (furazolidona); ya que su tiempo de retención es de 7.43 min. (Cromatograma anexo).

Cromatograma correspondiente a la muestra degradada

Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol μ L	(free file)			
Una	HTADEG-2			1.00000	1 / 1	62	10				
Peak Number	Retention Time	Component Name	Concentration μ g / μ L	Normalized Concentration	Peak Area	Peak Height	Base Code	Response Factor	Sp. Ret Time	Area Percent	Height Percent
1	0.388		0.0006	0.000	0.11787	0.00384	BCD	0.0000	0.0000	0.127	0.333
2	0.715		0.0000	0.000	9.54049	0.00704	AMS	0.0000	0.0000	0.581	1.017
3	0.791		0.0000	0.000	73.85292	0.22269	SCV	0.0000	0.0000	34.201	46.516
4	0.898		0.0000	0.000	32.86556	0.22911	VCV	0.0000	0.0000	35.139	37.502
5	1.502		0.0000	0.000	9.37745	0.00253	VCD	0.0000	0.0000	0.466	0.365
6	1.957	Degradación	0.0000	0.000	0.08699	0.00066	EDV	0.0000	0.0000	0.093	0.795
7	2.227	Degradación	0.0000	0.000	0.45321	0.00479	VCE	0.0000	0.0000	0.703	0.693
8	3.141	Degradación	0.0000	0.000	3.25972	0.00187	BCD	0.0000	0.0000	0.279	0.212
9	7.435	PARAZOLICOMA	0.0000	0.000	29.69771	0.09561	BCD	0.0000	0.0000	26.471	12.951
TOTALS			0.0000	0.000	92.95017	0.69194			100.000	100.000	



Exactitud

Se define como la concordancia entre un resultado analítico y el valor verdadero; y se expresa como el porcentaje de recobro de cantidades conocidas de la sustancia activa que se adiciona al placebo correspondiente a la muestra.

El índice de recuperación se obtuvo adicionándole al placebo diferentes concentraciones de activo: 80%, 100% y 120% de la cantidad de sustancia activa declarada y se analizaron de acuerdo a la técnica para cuantificar la sustancia activa.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Concentración teórica	Concentración agregada (mg)	Concentración recuperada (mg)	% Recuperado
80%	38.89	38.22	98.53
100%	50.17	49.43	98.54
120%	57.72	57.13	98.9

Media: 98.68 %

Desviación estándar: 0.2627 %

Coefficiente de Variación: 0.5194 %

Regresión Lineal:

a = -0.834592

b = 1.003432

r = 0.999974

r² = 0.999949

Análisis de Resultados:

De acuerdo a los límites establecidos de recuperación que van desde 98 a 102% y a un Coeficiente de Variación menor o igual al 2% se tiene que el método analítico en cuestión es exacto.

Calibración Lineal:

Se realiza para determinar si a diferentes concentraciones: 25%, 50% y 150% de activo, el placebo no interfiere en el análisis de una de estas muestras, así como para determinar si el activo tiene un comportamiento lineal:

Los resultados obtenidos son los siguientes:

Concentración de la muestra	Concentración agregada (mg)	Concentración recuperada (mg)	% de recuperación
25 %	13.93	13.96	100.25
50 %	23.81	23.76	99.83
150 %	71.35	71.28	99.91

Media: 99.9966

Desviación estándar: 0.2230

Coefficiente de Variación: 0.4722

Regresión Lineal:

a = 0.018121

b = 0.998676

r = 0.999999

r² = 0.999998

Análisis de Resultados:

Los resultados estadísticos se compararon con los resultados de "linealidad del método" anteriormente descritos; en base a esto se tiene que, de acuerdo a los límites establecidos para: porcentaje de recobro de un 98 a 102% con un Coeficiente de Variación menor o igual al 2% y un valor de r² mayor o igual a 0.98, se establece que el método analítico es cuestión es lineal.

Selectividad

Los siguientes tiempos de retención muestran la selectividad del método:

° Tiempo de retención de Furazolidona sustancia: 7.43 minutos aproximadamente.

° Tiempo de retención de las posibles sustancias de degradación: 1.95, 2.23 y 3.14 minutos aproximadamente.

Considerando una longitud de onda: 250 nm.

Análisis de Resultados:

De acuerdo a estos resultados se determina que el método analítico en cuestión es selecto, ya que no se observa ninguna interferencia en cuanto a tiempos de retención de las sustancias de degradación con la sustancia activa.

Estabilidad de la solución de medición:

Después de reposar 24 horas a Temperatura ambiente, las soluciones de prueba y la solución de comparación se investigaron incluso frente a otra solución de comparación recién preparada comprobándose que no había alteraciones.

Consideraciones para el análisis cromatográfico:

Se recomienda cuidar los siguientes parámetros para cuantificar la furazolidona en la presentación: gotas pediátricas.

- ° Temperatura: 20-25°C
- ° Presión: No mayor de 3.5 AUFS
- ° La fase debe ser colocada en un recipiente con cierre hermético.
- ° El material en donde se preparen las muestras deberá estar protegido de la luz.
- ° Lavar la columna después de 12 inyecciones aproximadamente con suficiente agua destilada (previamente filtrada y desgasificada y posteriormente lavar con Acetonitrilo: Agua con una proporción 50 : 50 (hacerle pasar aproximadamente 200 ml con un flujo menor al que se trabaje) ya que de lo contrario, pueden empezar a variar los tiempos de retención y las áreas.

Conclusiones

- La situación actual de la Industria Farmacéutica forma parte de la estratégica etapa de la Globalización, en la cual los mercados son altamente competitivos; por lo tanto en la medida que se controlen los procesos y sistemas dentro de ella se logrará garantizar la calidad de los productos que indudablemente son los protagonistas de esta tendencia de desarrollo y crecimiento.
- El proyecto de Validación de un Método Analítico, no puede ser concebido sin la previa y exitosa implantación de un programa de Buenas Prácticas de Manufactura que considere instalaciones adecuadas, información reglamentada y documentada y manejo de materias primas desde su aceptación hasta que dicho producto se encuentre listo para su consumo.
- El método analítico para la Validación de Furazolidona propuesto en la presente tesis cumple con los requerimientos y requisitos para la validación de métodos analíticos que demandan las autoridades sanitarias del país.
- Mediante la comparación de los resultados obtenidos estadísticamente y la respuesta analítica experimental obtenida a través de las pruebas realizadas se concluye que el Metododo de Validación de Furazolidona por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución propuesto en la presente tesis es preciso, exacto específico y que por lo tanto se cumplió el objetivo planteado.

Bibliografía

- Boehlert, J.P., Pharmaceutical quality -a 15 year retrospective, Pharma tech. 15 aniversario edition, 1992.
- CIPAM. Guía de prácticas adecuadas de manufactura farmacéutica, 3a. edición, AFM, México 1989.
- Colegio Nacional de Q:F:B: Requisitos mínimos para la validación de métodos analíticos.
- Chao, A. Y. et al, Prospective process validation, Pharmaceutical process validation, drugs and pharmaceutical science, vol 57 2nd Ed. Berry, I.R. and Nash, R.A; Marcel Dekker, New York 1993.
- Goodman - Gilman, Las bases Farmacológicas de la Terapéutica, 7a edición, Ed. Médica Panamericana, México 1990.
- Lignau, J., Optimization and validation of manufacturing processes, Drug dev. ind. pharm, 1989.
- Martindale, The Extra Pharmacopeia, The Pharmaceutical Press, 28th. edition, 1982.
- Pereña Jaime. Dirección y Gestión de proyectos, Ediciones Díaz de Santos. Madrid, España 1991.

- Reuben, Bryan, Wittcoff, Harold. Pharmaceutical Chemicals in perspective, Willey-interscience publication, USA, 1989.
- Roman, Fernando D. Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, Primera edición, México, D.F. 1990.
- The United States Pharmacopeia 23th edition, United States Pharmacopeia Convention Inc. USA 1986.
- Yost, R.W, Introducción ala Cromatografía Líquida Práctica, Perkin Elmer, 1a. edición. USA 1980.
- Waters Associates. Operator's manual, USA 1982.