

11



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"



ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DE ALFAMETILDOPA TABLETAS Y METRONIDAZOL TABLETAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTA

MARIA ELENA SOCORRO HERNANDEZ LOPEZ

DIRECTOR DE TESIS:
Q.F.B. RAMON RODRIGUEZ HERNANDEZ



MEXICO, D. F.

2000

284455



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.

DEDICO ESTA TESIS:
A MIS PADRES:
ERNESTO Y ANDREA. A USTEDES DEBO TODO
LO QUE SOY Y LO QUE HE LOGRADO.

A MIS HIJOS:
IVAN Y GIOVANNA SUAREZ HERNANDEZ.
A USTEDES DEBO LA CULMINACION DE
ESTA META.

MI SINCERO AGRADECIMIENTO AL:
Q.F.B ALEJANDRO ALCANTARA PINEDA.
POR SU VALIOSA AYUDA PRESTADA DURANTE
EL TRABAJO EXPERIMENTAL, ASI COMO A LA
REALIZACION DEL TRATAMIENTO ESTADISTICO.

MI AGRADECIMIENTO AL:
Q.F.B RAMON RODRIGUEZ HERNANDEZ.
POR SU APOYO Y CONFIANZA.

INDICE

<i>I.- Resumen</i>	1
<i>II.- Introducción</i>	2
<i>III.- Antecedentes</i>	4
A. Validación	
B. Estabilidad de Medicamentos	8
C. Generalidades	17
a)Propiedades Fisicoquímicas y Farmacológicas del Metronidazol.	17
b)Propiedades Fisicoquímicas y Farmacológicas del Alfametildopa.	20
<i>IV.- Planteamiento del Problema</i>	23
<i>V.- objetivos</i>	24
<i>VI.- Hipótesis</i>	24
<i>VII.- Parte experimental</i>	25
A) Material, Equipo y Reactivos	26
B) Desarrollo Analítico	28
1) Método de cuantificación de Metronidazol en producto terminado y para muestras de estabilidad acelerada.	28

2) Método de cuantificación de Alfametildopa en producto terminado.	29
3) Metodo de cuantificación de alfametildopa en producto terminado y para muestras de estabilidad acelerada.	30
4) Validación de los métodos.	31
C) PROTOCOLO DE ESTABILIDAD ACELERADA.	35
a) Metronidazol tabletas	35
b) Alfametildopa tabletas	39
VIII.- Resultados y Discusión	44
IX.- Análisis de resultados	101
X.- Conclusiones	109
XI.- Sugerencias	110
XII.- Anexo	111
XIII.- Bibliografía	113

I.- RESUMEN

En el presente trabajo se realizaron las siguientes actividades :

- Se desarrolló y validó un método espectrofotométrico para la cuantificación de Alfametildopa en tabletas.
- Se desarrolló y validó un método espectrofotométrico para la cuantificación de Metronidazol tabletas.
- El método espectrofotométrico del Metronidazol resultó ser lineal, exacto, reproducible y específico, lo que permite utilizarlo en estudios de estabilidad.
- El método espectrofotométrico del Alfametildopa resultó ser lineal, exacto, reproducible pero no específico y como otra alternativa se validó el método colorimétrico (1) el cual resultó ser específico de estabilidad.
- Se desarrolló el estudio de estabilidad acelerada para determinar la fecha de caducidad del producto, utilizando tres lotes del producto terminado de Alfametildopa tabletas.
- Se desarrolló el estudio de estabilidad acelerada para determinar la fecha de caducidad del producto, utilizando tres lotes del producto terminado de Metronidazol tabletas.

II.- INTRODUCCION

Hoy en día, el estudio y la determinación de la estabilidad de los medicamentos se ha convertido en una necesidad de la industria farmacéutica y desde un punto de vista legal se exige que todos los medicamentos cumplan con las condiciones de identidad, efectividad, potencia, pureza e inocuidad, durante el período en que se encuentre en el mercado para su consumo.

En los estudios de estabilidad, un factor que contribuye muy significativamente a errores en las mediciones es la falta de especificidad del método. Este problema se presenta en estudios de biodisponibilidad cuando los metabolitos del fármaco tienen respuestas similares a las del principio activo en el ensayo y en los estudios de estabilidad cuando los productos de degradación responden en forma similar al principio activo en el ensayo.

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el período de caducidad. El titular del registro es el responsable de la estabilidad del medicamento en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él (2).

La estabilidad de un producto farmacéutico se define como la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados (2).

Estudios de Estabilidad. Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el período de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz (2).

Estabilidad acelerada. Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento (2).

La fecha de caducidad. Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el período de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y se toma en cuenta el período de caducidad (2).

Período de caducidad. Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Este período no debe exceder de 5 años (2).

Método analítico indicativo de estabilidad. Método analítico cuantitativo basado en las características químicas estructurales o en las propiedades biológicas de cada fármaco de un medicamento, capaz de distinguir cada ingrediente activo de otras sustancias y de sus productos de degradación, de manera que el fármaco pueda ser cuantificado con exactitud y precisión (2).

Protocolo de estabilidad. Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperaturas, humedad, luz, frecuencia de los análisis) (2).

La FDA recomienda que un reporte de fecha de caducidad tentativa , deben tener pruebas de datos que reflejen al menos tres meses de almacenaje a 37-40° C y humedades relativas del 75% (3).

La Secretaría de salud menciona que para poder obtener una fecha de caducidad tentativa , se requerirán datos analíticos de 3 lotes piloto, en el material de empaque que el producto saldrá al mercado a $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ con 75 por ciento de humedad relativa y a $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a humedad ambiente (2).

III.- ANTECEDENTES

HISTORIA

Los antecedentes históricos se remontan a 1906, en el que el gobierno americano al confirmar suposiciones de adulteración en el envasado de carnes, crea la Food and Drug Administration (FDA) cuyo objetivo primordial será el control de los alimentos y medicamentos.

El impacto en la opinión pública de los efectos secundarios de la talidomida y las intoxicaciones provocadas por contaminación cruzada durante la fase de fabricación y acondicionamiento de penicilina y dietilestilbestrol determinan que, en 1962, el congreso americano aprueba las enmiendas Kefauver-Harris al Acta Drug and Cosmetic de la FDA y se promuevan las bases de las Current Good Manufacturing Practices (CGMP).

En 1975 la U.S.P. contiene cláusulas sobre las fechas de caducidad pero nunca definió sobre que bases se debe calcular ni los términos en los cuales deben ser hechos los cálculos analíticos. Carstensen y Nelson (1976) propusieron terminología con la cual se hacían los cálculos y esas fueron utilizadas en los delineamientos como una base para los así llamados métodos de enlace de confianza (5).

En México, la Norma Oficial Mexicana (NOM-059) de la Secretaría de Salubridad de 1995, establece las disposiciones generales para las buenas prácticas de fabricación y en marzo de 1996 la Norma Oficial Mexicana (NOM-073) establece las condiciones para la estabilidad de medicamentos(4, 2).

A. VALIDACION

Una parte integral del desarrollo de un método analítico es la validación del mismo, es decir, el método debe probarse para determinar su efectividad. La validación generalmente incluye una evaluación de la precisión, linealidad, exactitud y especificidad y proporciona una medida del comportamiento del método.

La validación es la acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control puede lograr y logrará los resultados para los cuales se destina (4).

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado(2).

La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas de la sustancia (2).

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar o del Coeficiente de Variación (2).

Especificidad. Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra (2).

Límite de detección. Es la mínima concentración de una sustancia en una muestra la cual puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas (1).

Límite de cuantificación. Es la menor concentración de una sustancia en una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de operación establecidas (1).

Rango. El rango de un método analítico es el intervalo entre los niveles superior e inferior de la sustancia (incluyendo estos niveles), el cual se ha demostrado que es preciso, exacto y lineal utilizando el método descrito (1).

Tolerancia. La tolerancia de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo modificaciones de las condiciones normales de operación, tales como diferentes laboratorios, analistas, instrumentos, lotes de reactivos, temperaturas, días, etc. (1)

La Repetibilidad es la precisión de un método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio). (2)

La Reproducibilidad es la precisión de un método analítico expresada, como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferentes equipos) (2).

En la tabla No. 1 se muestra una guía general para la validación de métodos analíticos y cubre las categorías más comunes de análisis para el requerimiento de los datos de validación (1). Esas categorías son:

CATEGORIA I- Métodos analíticos para la cuantificación del principal componente del medicamento o del principio activo (incluyendo preservativos) en producto terminado.

CATEGORIA II- Métodos analíticos para la determinación de impurezas en el medicamento o de los compuestos de degradación del producto terminado.

CATEGORIA III- Métodos analíticos para la determinación de las funciones características (disolución, liberación del medicamento).

TABLA 1. DATOS REQUERIDOS PARA LOS METODOS ANALITICOS UTILIZADOS EN ESTABILIDAD.

PARAMETROS ANALITICOS	CATEGORIA I	CATEGORIA II CUANTITATIVO	CATEGORIA II PRUEBAS LIMITES	CATEGORIA III
EXACTITUD	X	X	*	*
PRECISION	X	X	-	X
ESPECIFICIDAD	X	X	X	*
LIMITE DE DETECCION	-	-	X	*
LIMITE DE CUANTIFICACION	-	X	-	*
LINEARIDAD	X	X	-	*
RANGO	X	X	*	*
TOLERANCIA	X	X	X	X

X = SI

_ = NO

*= Puede ser requerido, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

B. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

La estabilidad de un medicamento puede determinarse mediante el análisis periódico de muestras almacenadas en su empaque original bajo las condiciones ambientales usuales de almacenamiento (temperatura ambiente). Las muestras mantenidas bajo estas condiciones se retienen por un período de 5 años durante el cuál, se deben observar los signos físicos de deterioro y ensayarse químicamente. Por otra parte las pruebas de estabilidad acelerada se llevan a cabo utilizando condiciones de temperatura y humedad, indicadas en la tabla 2; así como la exposición a la luz (ultravioleta, solar, etc). Estas pruebas nos ayudan a obtener datos en un tiempo más corto, que las pruebas de estabilidad a temperatura ambiente.

Estudios de estabilidad acelerada. Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro (2). Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo a la siguiente tabla.

TABLA 2.- TIEMPOS DE ANALISIS PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.	A.-MEDICAMENTOS CON FARMACOS NUEVOS. TIEMPO DE ANALISIS 180 DIAS.	B.-MEDICAMENTOS CON FARMACOS CONOCIDOS. TIEMPO DE ANALISIS 90 DIAS.
40 °C ± 2 °C con 75 por ciento de humedad relativa ± 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30 , 60 , 90 y 180 días.	30 , 60 y 90 días.
40 °C ± 2 °C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30 , 60 , 90 y 180 días.	30 , 60 y 90 días.
30 °C ± 2 °C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial , 90 y 180 días.	Inicial y 90 días.

Estudios de estabilidad a largo plazo. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ó a las condiciones particulares, por un período mínimo igual al período de caducidad tentativo, para confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente (2).

Como se dijo anteriormente, para predecir la estabilidad de los medicamentos es necesario la aplicación de los principios de la cinética química, estos estudios están basados en la velocidad de descomposición de un medicamento la cual generalmente se determina midiendo la concentración en función del tiempo a temperatura constante (6).

Actualmente hay tres metodologías mediante las cuales es posible realizar los estudios de estabilidad: 1) Métodos de vida de anaquel.

2) Métodos cinéticos isotérmicos.

3) métodos cinéticos no isotérmicos.

I) METODOS DE VIDA DE ANAQUEL. Es el método más clásico, para ello se seleccionan de la producción toda una serie de lotes, los cuales son almacenados en las mismas condiciones prescritas por el fabricante. Posteriormente, se selecciona un método analítico específico apropiado y las muestras son valoradas periódicamente organoléptica y química o microbiológicamente, siendo registrados estos resultados hasta que se observa una pérdida de potencia por debajo de lo establecido (10 % en la generalidad de los casos). Al final del período en estudio se puede conocer mediante el análisis de varios lotes la fecha de vencimiento del producto en cuestión (7).

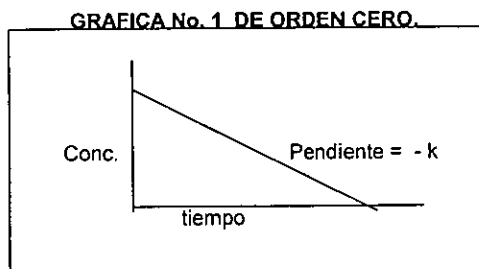
Este tipo de estudio tiene como principal limitante la cantidad de tiempo necesario a emplear para poder conocer la fecha de vencimiento, ya que solamente se puede ir alargando la misma de acuerdo al período analizado. Tiene también la desventaja de que si la fórmula no es suficientemente estable, esto sólo se conocerá al final del trabajo, lo que significaría una pérdida considerable de tiempo. Sin embargo de todas las variantes, es el modo más seguro de conocer con exactitud la fecha de vencimiento (8).

2) METODOS CINETICOS ISOTERMICOS. En este caso se aplican los principios de la cinética química, teniendo como premisa que la velocidad de reacción aumenta con la temperatura. Para ello se colocan las muestras en hornos a diferentes temperaturas y se van realizando valoraciones en el tiempo hasta alcanzar una concentración del producto final cercana al 50 % y se obtiene una serie de datos de concentración contra tiempo. Una vez realizado esto, es necesario comenzar el procesamiento matemático de los datos a fin de verificar toda una serie de parámetros cinéticos como son:

Orden de reacción.

Obtener el valor de la constante de velocidad en las diferentes isotermas.

Definiéndose el orden de reacción como el número de moléculas de cuya concentración depende la velocidad de reacción. Así, en una reacción de **orden cero**, la velocidad de reacción es independiente de la concentración de los reactivos, dependiendo de otros factores como pH, luz, etc, y la representación gráfica de la concentración en función del tiempo es una recta cuya pendiente es la constante de velocidad de reacción y la ordenada al origen la concentración inicial (6).



Su ecuación matemática se expresa así:

$$C = C_0 - kt \quad (\text{ecuación No. 1})$$

Donde: C_0 = es la concentración inicial del fármaco.

C = es la concentración del fármaco a un tiempo t .

k = es la constante de velocidad de reacción.

t = tiempo.

A partir de esta ecuación, se puede obtener el tiempo de vida de anaquel, que queda expresado por:

$$t_{90\%} = 0.1 C_0 / k \quad (\text{ecuación No. 2})$$

En una reacción de **primer orden**, la velocidad de reacción es directamente proporcional a la concentración de uno de los reactivos y su ecuación matemática es como sigue:

$$\ln C = \ln C_0 - kt \quad (\text{ecuación No. 3}).$$

Donde:

C_0 = es la concentración al principio de la reacción, cuando el tiempo es cero ($t_0 = 0$).

C = es la concentración después de haber transcurrido el tiempo t .

Escribiendo en forma exponencial la ecuación (3).

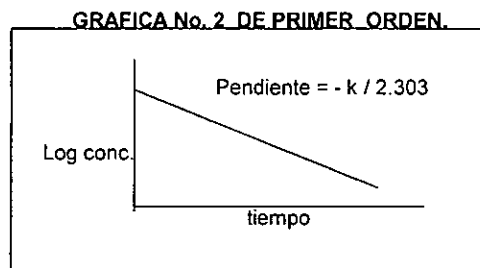
$$(-kt)$$

$$C = C_0 e \quad (\text{ecuación No. 4})$$

o expresada en logaritmo de base 10.

$$\log C = \log C_0 - kt / 2.303 \quad (\text{ecuación No. 5})$$

Una gráfica de Logaritmo de la concentración del fármaco contra el tiempo, para una ecuación de primer orden, nos dá una línea recta con una pendiente igual a $-k / 2.303$ con una ordenada al origen de $\log C_0$.



Mediante la aplicación de esta ecuación puede calcularse el tiempo de vida de anaquel, que quedaría finalmente expresado como:

$$t_{90\%} = 0.105 / k \quad (\text{ecuación No. 6})$$

Para las reacciones de **segundo orden**, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de dos reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos, (ver tabla 3).

Su ecuación matemática es:

$$1 / C = 1 / C_0 + k t \quad (\text{ecuación No. 7})$$

Graficando $1 / C$ en función del tiempo, obtenemos una línea recta con pendiente igual a k , como se muestra en la gráfica (3).

GRAFICA No.3 DE SEGUNDO ORDEN.

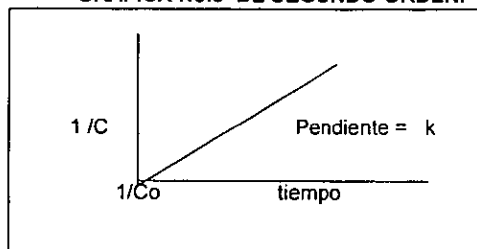


TABLA 3.- ECUACION DE VELOCIDAD, t90% Y CONSTANTE DE VELOCIDAD

Orden	Ecuación integrada de la velocidad	t90%	K
0	$C = C_0 - kt$	$t_{90\%} = \frac{0.1 C_0}{k}$	$m = -k$
1	$\log C = \frac{-kt}{2.303} + \log C_0$	$t_{90\%} = \frac{0.105}{k}$	$m = \frac{-k}{2.303}$
2	$1/C = 1/C_0 + kt$	$t_{90\%} = \frac{1}{9k C_0}$	$m = k$

A fin de obtener el valor del orden de reacción se puede emplear toda una serie de métodos, dentro de estos métodos tenemos los siguientes:

Sustitución. Se sustituyen los valores de concentración y tiempo en cada una de las ecuaciones correspondientes a los diferentes ordenes de reacción hasta obtener un valor constante de la constante de velocidad de reacción.

Gráfico. Se grafican los valores de concentración contra tiempo de acuerdo a los diferentes ordenes de reacción. Se selecciona aquel que produce una mayor linealidad en el gráfico.

Vida Media. Los valores de la vida media se comportan de acuerdo al orden de reacción.

Para el caso de las reacciones de segundo orden se puede utilizar el método de las fracciones parciales en el cual se hallan independientemente los ordenes de cada una de las reacciones. Cabe mencionar que de los métodos anteriores el más usado es el método gráfico (8),(9).

3) METODOS NO ISOTERMICOS. Estos métodos son de reciente aplicación y se diferencian en que, en este caso, se aplica un aumento constante de temperatura en el tiempo a la misma muestra, según un programa de tiempo predeterminado de acuerdo a una relación matemática que puede ser lineal, cóncava o convexa. Con la aplicación de este aumento programado de temperatura, se hace una corrida tomando las muestras a intervalos de tiempo programado, lo que permite construir posteriormente las curvas de concentración contra tiempo (10).

El tratamiento cinético-matemático de los datos es en general bastante complejo, por lo que actualmente se busca la forma de realizarlo a través de la computación lo que permite una mayor flexibilidad y confiabilidad en los resultados obtenidos. Existen numerosas variantes de estos métodos en la literatura, pero son más imprecisos que los dos anteriores, por lo que actualmente se presta más atención a los métodos de vida de estante y los métodos isotérmicos por su mayor precisión (11).

DIVERSOS FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD.

INFLUENCIA DEL PH. La velocidad de las reacciones hidrolíticas catalizadas por iones H^+ y OH^- puede variar considerablemente con el pH. Las catálisis por iones H^+ predomina a pH más bajo y las catálisis por iones OH^- a pH más alto. En un rango intermedio de pH la velocidad de reacción puede ser independiente del pH ó catalizada tanto por iones H^+ como OH^- . El pH de estabilidad óptima se determina graficando el logaritmo de la constante de velocidad contra el pH. De esta gráfica se obtiene el punto de inflexión el cual representa el pH de máxima estabilidad. Es indispensable conocer este punto para poder desarrollar una forma farmacéutica estable. Los estudios de este tipo se pueden llevar a cabo a temperaturas elevadas para poder obtener datos en un tiempo corto (6).

INFLUENCIA DE LA HUMEDAD. Es importante, en un estudio de estabilidad considerar tanto la humedad, que proviene de un residuo del producto terminado, como la humedad ambiental. Es importante considerar si el envase es capaz de proteger al producto de la humedad. La humedad depende en gran parte de la temperatura, debido a que ésta en la mayoría de los casos actúa como catalizador.

Los ensayos para la influencia de la humedad sobre de un producto en un envase determinado deben llevarse a cabo a diferentes temperaturas y concentraciones de humedad.

INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA. La relación entre la constante de velocidad de reacción y la temperatura está expresada por la ecuación de Arrhenius.

$$K = Ae^{(-Ea/RT)} \quad \text{(ecuación No. 8)}$$

ó en forma logaritmica:

$$\text{Log } k = \text{log } A - (Ea / 2.303 R)(1 / T) \quad \text{(ecuación No. 9)}$$

donde :

E_a energía de activación de Arrhenius (la diferencia entre la energía media de las moléculas reactivas y la energía media de todas las moléculas).

$(-E_a/RT)$

e es el factor de Boltzmann, que representa la fracción de moléculas que poseen E_a .

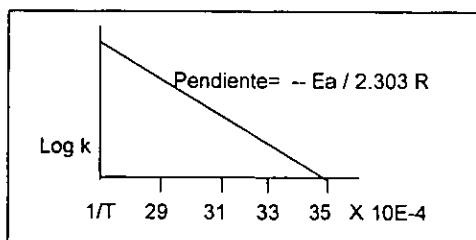
A es una constante llamada factor de frecuencia.

R es la constante de los gases ($1.987 \text{ cal/}^\circ\text{K mol}$) y T es la temperatura absoluta ($T^\circ\text{C} + 273.16$).

La evaluación de la dependencia de la constante de velocidad de reacción con respecto a la temperatura, permite la estabilidad del producto a temperatura de anaquel, a partir de los datos obtenidos en condiciones extremas de prueba (9).

La ecuación 9 tiene la forma de una ecuación de una línea recta y por consiguiente si determinamos experimentalmente la constante de velocidad k a varias temperaturas y graficamos $\log k$ en función de $1/T$, obtendremos una línea recta cuya pendiente es $- E_a / 2.303 R$ del cual obtenemos el valor de E_a .

GRAFICA No. 4 DE ARRHENIUS PARA PREDECIR LA ESTABILIDAD DEL MEDICAMENTO.



La evaluación de la dependencia de la constante de velocidad de reacción con respecto a la temperatura, permite la estabilidad del producto a temperatura de anaquel, a partir de los datos obtenidos en condiciones extremas de prueba (9).

INFLUENCIA DEL MATERIAL DE EMPAQUE. Otro de los factores importantes es el material de empaque, ya que al no proporcionar la protección adecuada al producto, éste se afecta en sus propiedades físicas, químicas y biológicas. Consecuentemente, es esencial elegir un material de empaque para cada producto en particular. Los materiales comunmente empleados como empaques para formulaciones farmacéuticas de tabletas son papeles laminados. Entre los más utilizados tenemos: Celopolial (cuya composición por capas es : polietileno, aluminio, polietileno, celofán), Polibond (cuya composición: polietileno, papel bond), Alubond (cuya composición es: polietileno, aluminio, polietileno, papel bond). También tenemos blister (Aluminio- PVC).

C.GENERALIDADES

a. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS DE METRONIDAZOL

1.1.- PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

1.1.1.- Descripción (1, 12, 13).

- a. Nombre genérico : Metronidazol
- b. Nombre químico : 2-metil-5-nitro-1 H imidazol-1-etanol
- c. Fórmula condensada $C_6 H_9 N_3 O_3$
- d. Fórmula desarrollada:

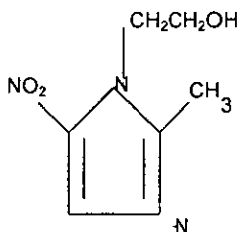


Fig. 1. Metronidazol.

- e. Peso molecular: 171.16 g/mol
- f. Apariencia, color, olor: Es un polvo cristalino blanco a amarillo pálido, inodoro.

1.1.2.- Propiedades físicas: (13)

a. Solubilidad (20 °C)

Solvente	Solubilidad (g/100ml)
Agua	1.0
Etanol	0.5
Eter	< 0.05
Cloroformo	< 0.05

poco soluble en dimetilformamida. Soluble en ácidos diluidos

b. Intervalo de temperatura de fusión: 158-160 °C

c. pH: El pH de una solución saturada es de 5.8

1.1.3.- Método de obtención (12)

El Metronidazol se prepara condensando 2-metil-5-nitroimidazol con clorohidrina de etileno. Luego de retirar la clorohidrina excedente, el residuo se extrae con agua y ese extracto se alcaliniza y se extrae con cloroformo. La evaporación del cloroformo rinde el metronidazol crudo que se recrystaliza a partir del acetato de etilo.

1.2.- Propiedades Farmacológicas.

1.2.1.- Actividad. (14), (15).

El Metronidazol es bactericida para microorganismos anaerobios y microaerófilos, incluso Bacteroides, Clostridium, Endolimax nana, Fusobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Eubacterium, Helicobacter, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, trichomonas vaginalis. Estos microorganismos reducen el grupo nitro y generan metabolitos que inhiben la síntesis de DNA.

El Metronidazol ha sido la droga de elección en el tratamiento de la tricomoniasis, (destruye el 99.0% de los microorganismos en cultivos de Trichomonas vaginalis, en 24 horas a dosis de 2.5 mcg/ml), y en combinación con el yodoquinol para el tratamiento de la amebiasis sintomática (excepto en el encéfalo).

Es directamente amebicida en bajas concentraciones (1-2 mcg/ml) altera la morfología de las amibas entre las 6 y 20 horas y en 24 horas el 100% de E. histolítica ha muerto.

Es la droga de elección en el tratamiento de la vaginitis por Gardnerella vaginalis.

El metronidazol puede facilitar la extracción de gusanos de guinea adultos en la dracunculiasis a pesar de que no tiene efecto directo en dicho parásito.

1.2.2.- Toxicidad. (14), (15).

El Metronidazol se utilizó durante el embarazo sin consecuencias, pero conviene abstenerse de usarlo en embarazadas, si es posible. El Metronidazol ha de utilizarse con cautela en personas con enfermedad activa del SNC, por su toxicidad en dicho sistema. La dosis se debe disminuir en sujetos con hepato patía obstructiva grave, cirrosis alcohólica o disfunción renal profunda.

Los efectos adversos más comunes son náuseas, diarrea, anorexia, malestar epigástrico y calambres abdominales, prurito sequedad bucal, sequedad vulvar y vaginal, cefalea, etc.

1.2.3.- Absorción Farmacocinética. (14), (15).

El Metronidazol se absorbe fácilmente a partir del tracto gastrointestinal y la mucosa rectal, el cual se distribuye fácilmente en tejidos corporales que incluyen secreciones vaginales, líquido seminal, saliva y leche materna. En el líquido cefaloraquídeo se alcanzan también cifras terapéuticas. Las máximas concentraciones séricas ocurren alrededor de las 2 horas y se detectan trazas después de 24 horas. Cerca de la mitad de la dosis es excretada en la orina como Metronidazol y sus Metabolitos. El hígado es el órgano principal en que se metaboliza. La vida media es unas 6 a 12 horas.

1.2.4 Estabilidad. (12), (16).

El metronidazol es capaz de sufrir hidrólisis alcalina esta vía degradativa es característica por energías de activación que van de 16.1 a 23.1 Kcal/mol, también es capaz de sufrir hidrólisis ácida vía degradativa caracterizada por energías de activación de 26.6 Kcal/mol a pH=8.0, y la cinética es de primer orden y dependiente del pH.

1.2.5 Métodos de cuantificación. (1).

Actualmente los métodos de cuantificación son por Cromatografía de Líquidos de Alta presión.

1.1.- PROPIEDADES FISICOQUIMICAS (1), (12), (13).

1.1.1.- Descripción.

- Nombre genérico : Alfametildopa
- Nombre químico : 3-Hidroxi-oc-metil-L-tirosina, sesquihidrato.
- Fórmula condensada : $C_{10} H_{13} N O_4$
- Fórmula desarrollada :

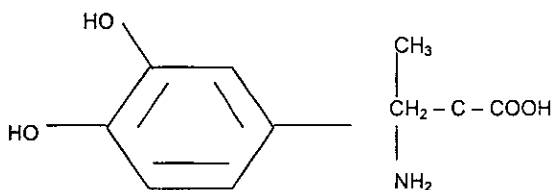


Fig. 2. Alfametildopa.

- Peso molecular : 211.21 g/mol
- Apariencia, color, sabor: Es un polvo fino de color blanco o blanco amarillento, casi insípido, estable al aire.

1.1.2.- Propiedades físicas: (13).

a. Solubilidad (20 °C)

Solvente	Solubilidad (g/100ml)
Agua	1.0
Etanol	0.25
ácido clorhídrico diluido	200.0

insoluble en éter, cloroformo.

b. Temperatura de fusión: descompone alrededor de 300 °C.

c. pH: El pH de una solución saturada es de 5.0

d. $[\alpha]_D^{23} = -4.0 \pm 0.5^\circ (c=1 \text{ en HCl } 0.1 \text{ N})$

e. u.v max: 281nm (E 2780) en Hcl

f. Karl Fischer: 10% - 13% Agua.

1.1.3.- Método de obtención (6)

La Alfametildopa se prepara por reacción de 3,4- dimetoxifenil acetoneitrilo con étoxido de sodio, el producto se hidroliza con ácido y se obtiene 3,4- dimetoxifenilacetona. Luego se reacciona con carbonato de amonio y cianuro de potasio dando una hidantoína que por hidrólisis alcalina se transforma en metildopa racémica. La sal acetilada se desacetila con una base y se trata con un ácido mineral para liberar la (-) metildopa.

1.2.- PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

1.2.1.- Actividad (14), (15).

La Alfametildopa es un agente antihipertensivo, el cual es considerado por ejercer su efecto por interferencia con la síntesis y acción de noradrenalina. La Metildopa inhibe la conversión de dopa a dopamina por competición por la enzima dopadecarboxilasa y consecuentemente reduce la cantidad de noradrenalina formada desde dopamina. Es sugerido que un metabolito, alfametilnoradrenalina, la cual es mucho menos activa que noradrenalina, desplaza a la noradrenalina de su sitio de almacenaje y actúa como un falso transmisor.

La Metildopa reduce las concentraciones de dopamina, noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central. Con la administración prolongada de metildopa a menudo se retienen sal y agua de manera gradual, lo cual tiende a disminuir el efecto antihipertensivo, esto se ha denominado "seudotolerancia" y es posible superarla utilizando de modo concurrente un diurético.

1.2.2.- Toxicidad (14), (15).

El efecto colateral más importante es somnolencia; en unos pocos días o semanas aparece usualmente tolerancia a los efectos sedantes. Otros efectos adversos incluyen depresión, vértigo, náuseas, debilidad, cefalea, bradicardia, congestión nasal, diarrea, impotencia y sequedad de boca. La hepatotoxicidad, a veces relacionada con fiebre, es un efecto tóxico infrecuente pero en potencia grave de la metildopa. La Metildopa puede causar anemia hemolítica.

1.2.3.- Absorción Farmacocinética (14), (15).

Alrededor de 50% de metildopa se absorbe cuando es administrado por vía oral. La acción de metildopa comienza luego de dos horas, llega al máximo entre 6-8 horas y perdura 18 a 24 horas. La mayor parte de la droga se excreta sin modificaciones, pero una fracción se conjuga al 0-sulfato. Se ha reportado que en personas con función renal normal se elimina el fármaco del cuerpo del 80 al 90 % en 48 horas.

1.2.4.- Estabilidad (17).

La Alfametildopa sufre oxidación en soluciones básicas. Posteriormente se descubrió que por exclusión escrupulosa de aire y trabajando con soluciones previamente purgadas con Nitrógeno, la Alfametildopa puede ser manipulada en soluciones alcalinas sin descomposición.

1.2.5. Métodos de cuantificación. (1).

Actualmente los métodos de cuantificación son colorimétricos y espectrofotométricos.

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tema surgió de la necesidad de contar con normas sobre los requisitos mínimos para las pruebas de estabilidad para medicamentos que exige la Secretaría de Salud e instituciones del Sector Salud. Por tal motivo se deben realizar estudios cada vez más profundos que aseguren la calidad del producto tanto durante su desarrollo, así como durante su fabricación y comercialización. Uno de ellos son los estudios de estabilidad, los que requieren de métodos analíticos para evaluar a los principios activos.

Es importante para que los métodos analíticos (el de Alfametildopa y del Metronidazol) puedan ser empleados para conocer la estabilidad de la formulación cuando esta se expone a diferentes condiciones aceleradas de temperatura, luz, hidrólisis, oxidación, etc, que la técnica se valide y una parte importante de la validación es la especificidad, es decir, el método debe ser capaz de cuantificar únicamente el compuesto de interés sin que exista interferencia de los excipientes y/o productos de degradación y/o de posibles sustancias producidas por la interacción con los componentes de la formulación durante su almacenamiento (método indicador de estabilidad).

Debido a lo anterior es necesario que en la formulación de Metronidazol tabletas y en la formulación de Alfametildopa tabletas, se realice un estudio de estabilidad acelerada durante tres meses en un material de empaque (blister) y sometido a diferentes condiciones de temperatura, para establecer su fecha de caducidad.

V.- OBJETIVO

OBJETIVOS GENERALES.

Realizar el estudio de estabilidad acelerada para la formulación de Metronidazol tabletas.

Realizar el estudio de estabilidad acelerada para la formulación de Alfametildopa tabletas.

OBJETIVOS PARTICULARES.

Determinar la fecha de caducidad de tabletas de Metronidazol y Alfametildopa en un material de empaque específico blister (Aluminio - PVC).

Establecer la confiabilidad de los métodos analíticos a emplearse en el estudio de estabilidad acelerada para tabletas de Metronidazol y Alfametildopa en producto terminado, mediante la validación de dichos métodos.

VI.- HIPOTESIS DE TRABAJO.

Al realizar el estudio de estabilidad acelerada a las formulaciones de Metronidazol y Alfametildopa tabletas a las temperaturas de 25 °C, 37 °C, 45 °C, 60 °C, 25 °C HR= 75% y 37 °C HR = 75 % en su material de empaque blister, se obtendrá la fecha de caducidad tentativa de los productos.

V.- OBJETIVO

OBJETIVOS GENERALES.

Realizar el estudio de estabilidad acelerada para la formulación de Metronidazol tabletas.

Realizar el estudio de estabilidad acelerada para la formulación de Alfametildopa tabletas.

OBJETIVOS PARTICULARES.

Determinar la fecha de caducidad de tabletas de Metronidazol y Alfametildopa en un material de empaque específico blister (Aluminio - PVC).

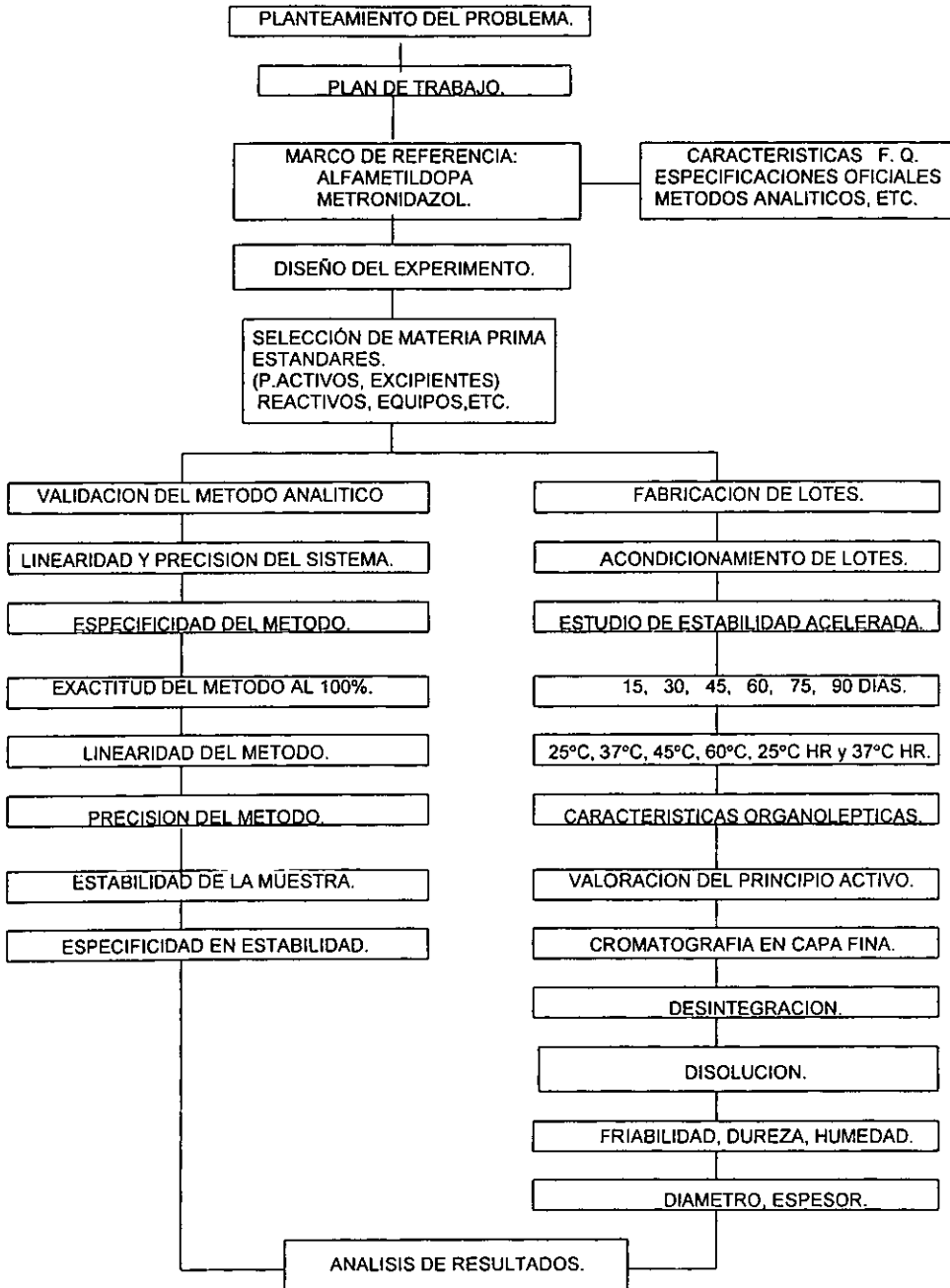
Establecer la confiabilidad de los métodos analíticos a emplearse en el estudio de estabilidad acelerada para tabletas de Metronidazol y Alfametildopa en producto terminado, mediante la validación de dichos métodos.

VI.- HIPOTESIS DE TRABAJO.

Al realizar el estudio de estabilidad acelerada a las formulaciones de Metronidazol y Alfametildopa tabletas a las temperaturas de 25 °C, 37 °C, 45 °C, 60 °C, 25 °C HR= 75% y 37 °C HR = 75 % en su material de empaque blister, se obtendrá la fecha de caducidad tentativa de los productos.

VII. PARTE EXPERIMENTAL.

DIAGRAMA DE FLUJO



A) MATERIAL :

Matraces volumétricos pyrex de 100 ml

Pipetas volumétricas pyrex de 1 ml y 4 ml

Cámara cromatográfica de 21 x 10 x 21 cm

Placas de aluminio de sílica gel 60 F₂₅₄ , espesor de 0.2 mm

Embudos de filtración rápida de 6cm de diámetro.

EQUIPO :

Friabilizador kinet

Disolutor maya sin modelo

Estufa Riossa modelo HS

Agitador thermolyne modelo PC-351

Balanza analítica mettler H-10

Karl-Fisher Beckman modelo KF-4A

Graficador PERkin Elmer (Hitachi 200)

Durómetro stokes, vernier mitutoyo.

Espectrofotómetro Perkin Elmer (Hitachi 200)

REACTIVOS :

Acetona	RA	
Metanol	RA	
Cloroformo	RA	
N-Propanol	RA	
Agua destilada		
N-Nitroanilina	RA	
Nitrito de sodio	RA	
Alcohol butílico	RA	
Acetato de etilo	RA	
Carbonato de sodio	RA	
3-0-Metilmetildopa	RA	
Acido acético glacial	RA	
Solución de Acido sulfúrico 0.1N		+
Solución de Acido clorhídrico 0.1N		+

RA = Reactivo analítico

+ = Preparados con reactivo analítico

B) DESARROLLO ANALITICO.

METODOS ANALITICOS A VALIDAR.

1.0.- METODO DE CUANTIFICACION DE METRONIDAZOL EN PRODUCTO TERMINADO Y PARA MUESTRAS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

1.0.1.- Preparación de la muestra.

Pesar individualmente 20 tabletas y obtener su peso promedio moler a polvo fino, transferir el equivalente a 100 mg de Metronidazol en un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y llevar al aforo con ácido clorhídrico 0.1N, agitar mecánicamente durante 30 minutos, filtrar por papel filtro whatman No.4. Transferir 1 ml de la solución filtrada a un matraz aforado de 100 ml, aforar con el ácido clorhídrico 0.1N y agitar (10mcg/ml).

1.0.2.- Preparación de la solución patrón de referencia.

Transferir 100 mg del patrón de referencia de Metronidazol a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y llevar al aforo con ácido clorhídrico 0.1N, agitar mecánicamente durante 30 minutos. Transferir 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con ácido clorhídrico 0.1N y agitar (10mcg/ml).

Determinar paralelamente la absorbancia de la solución muestra y la de la solución patrón de referencia a 278 nm utilizando como blanco el ácido clorhídrico 0.1N

2.0.- METODO DE CUANTIFICACION DE ALFAMETILDOPA EN PRODUCTO TERMINADO.

2.0.1.- Preparación de la muestra.

Pesar individualmente 20 tabletas y obtener su peso promedio. Moler a polvo fino, transferir el equivalente a 100 mg de Alfametildopa en un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y llevar al aforo con ácido sulfúrico 0.1N, agitar mecánicamente durante 30 minutos. Filtrar por papel filtro whatman No.4 . Transferir 4.0 ml de la solución filtrada a un matraz aforado de 100 ml, aforar con el ácido sulfúrico 0.1N y agitar (40mcg/ml).

2.0.2.- Preparación de la solución patrón de referencia.

Transferir 100 mg del patrón de referencia de Alfametildopa, a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y llevar al aforo con ácido sulfúrico 0.1N, agitar mecánicamente durante 30 minutos. Transferir 4.0 ml, de esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml aforar con ácido sulfúrico 0.1N y agitar (40mcg/ml).

Determinar paralelamente la absorbancia de la solución muestra y la de la solución patrón de referencia a 280 nm utilizando como blanco el ácido sulfúrico 0.1N.

3.0.- METODO COLORIMETRICO PARA CUANTIFICACION DE ALFAMETILDOPA EN PRODUCTO TERMINADO Y PARA MUESTRAS DE ESTABILIDAD ACELERADA. EL METODO ES OFICIAL (1).

3.0.1.- Preparación de reactivos.

Solución de tartrato ferroso.- Pesar 1 g de sulfato ferroso, 2 g de tartrato de sodio y potasio y 100 mg de bisulfito de sodio, pasarlos a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y llevar al aforo con agua y mezclar. Esta solución debe prepararse el día de su uso.

Solución reguladora.- Pasar a un matraz volumétrico de 100 ml, 50 g de acetato de amonio, disolver y llevar al aforo con etanol al 20 por ciento, ajustar el pH de la solución a 8.5 con solución 6N de hidróxido de amonio.

3.02.- Preparación de la solución patrón de referencia.

Transferir 10 mg del patrón de referencia de Alfametildopa anhidra, a un matraz volumétrico de 10 ml, disolver y llevar al aforo con solución 0.1 N de ácido sulfúrico y mezclar.

3.0.3.- Preparación de la muestra.

Pesar individualmente 20 tabletas y obtener su peso promedio. Moler a polvo fino, transferir el equivalente a 100 mg de Alfametildopa anhidra en un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y llevar al aforo con ácido sulfúrico 0.1 N, agitar mecánicamente durante 30 minutos. Filtrar por papel whatman No. 4. Pasar por separado a 3 matraces volumétricos de 100 ml, alícuotas de 5 ml de la solución patrón de referencia, 5 ml de la solución de la muestra y 5 ml de solución 0.1 N de ácido sulfúrico como blanco.

Agregar a cada matraz 5 ml de solución de tartrato ferroso, llevar al aforo con solución reguladora y mezclar (50mcg/ml).

Determinar la absorbancia de las soluciones a la longitud de 520 nm ajustando el aparato con el blanco.

4. VALIDACION DE LOS METODOS

Se seleccionó una cantidad de 20 a 50g de las sustancias de interés (Alfametilidopa y Metronidazol) a ser examinados de lotes de materias primas previamente estandarizadas con un estándar primario siguiendo lineamientos de farmacopea USP. Se seleccionó una cantidad adecuada de las sustancias aditivas presentes en la formulación del producto en estudio de acuerdo a su proporción en la fórmula y al número de experimentos a realizar.

A) LINEARIDAD DEL SISTEMA (18), (19).

1) Se determinó construyendo una curva de calibración de la concentración de Metronidazol con la respuesta analítica, partiendo de una misma solución estándar (1 mg/ml), utilizando diluciones al 60%, 80%, 100%, 120%, 140%, realizando análisis por cuatuplicado para cada dilución.

Para Alfametildopa se partió de una misma solución estándar (1 mg/ml) utilizando diluciones al 60%, 80%, 100%, 120%, 140%, realizando análisis por cuatuplicado para cada dilución.

Para el método colorimétrico de Alfametildopa se partió de una misma solución estándar (1 mg/ml) utilizando diluciones al 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, realizando análisis por cuatuplicado para cada dilución.

2) Se evaluó la linealidad del sistema basándose en los siguientes criterios.

$$b \approx 0, m \approx 1, r^2 \geq 0.99$$

B) PRECISION DEL SISTEMA (18), (19).

1) Se determinó por el análisis de 12 diluciones de una misma solución estándar (1 mg/ml) de Metronidazol correspondiente al 100% de la linealidad del sistema (10 mcg/ml).

Se determinó por el análisis de 12 diluciones de una misma solución estándar (1 mg/ml) de Alfametildopa correspondiente al 100% de la linealidad del sistema (40 mcg/ml).

Para el método colorimétrico se determinó por el análisis de 10 diluciones de una misma solución estándar (1 mg/ml) de Alfametildopa correspondiente al 100% de la linealidad del sistema (50 mcg/ml).

2) Criterio. Se evaluó la precisión del sistema basándose en lo siguiente.

$$\text{Si } CV \leq 1.5 \%$$

C) EXACTITUD DEL METODO AL 100% (19).

1). Se determinó con 10 placebos adicionados del principio activo al 100%, de una manera independiente (100mg de Metronidazol).

Se determinó con 10 placebos adicionados del principio activo al 100%, de una manera independiente (100mg de Alfametildopa).

Para el método colorimétrico se determinó con 10 placebos adicionados del principio activo al 100%, de una manera independiente (100mg de Alfametildopa).

2) Se evaluó la exactitud del método basandose en los siguientes criterios:

En el IC del 97.5% para la media, debe localizarse el valor de 100%. Y el $CV \leq 3.0\%$.

D) LINEARIDAD DEL METODO (18), (19).

1) Se determinó con placebos adicionados del principio activo (Metronidazol), cada uno de manera independiente, a 3 diferentes concentraciones 80%, 100%, 120%, haciendo los análisis por quintuplicado para cada concentración.

Se determinó con placebos adicionados del principio activo (Alfametildopa), cada uno de manera independiente, a 3 diferentes concentraciones 80%, 100%, 120%, haciendo los análisis por quintuplicado para cada concentración.

Para el método colorimétrico Se determinó con placebos adicionados del principio activo (Alfametildopa), cada uno de manera independiente, a 3 diferentes concentraciones 75%, 100%, 125%, haciendo los análisis por cuatuplicado para cada concentración.

2) Criterio: Cantidad adicionada contra cantidad recuperada: $b \approx 0$, $m \approx 1$, $r^2 \geq 0.99$. Por ciento recuperado: En el IC del 97.5% para la media, debe localizarse el valor de 100% y el $CV \leq 3.0\%$.

E) PRECISION DEL METODO AL 100 % (18), (19).

Se llevó a cabo con dos analistas, en dos días diferentes y por quintuplicado cada muestra. Se trabajó de manera independiente partiendo de una muestra homogénea del producto cercana al 100% de la concentración teórica. Esto se realizó con los dos métodos espectrofotométricos para Metronidazol y Alfametildopa y con el método colorimétrico de Alfametildopa.

Criterio. Para métodos químicos y espectrofotométricos el $CV \leq 3.0\%$ Y el método debe ser reproducible entre analistas, entre análisis y dentro de los análisis.

F) ESTABILIDAD ANALITICA DE LA MUESTRA.

Se preparó 500 ml de una solución patrón del producto terminado (1 mg/ml). Se efectuó la dilución según descripción del método para Metronidazol y de esta solución se tomaron 10 ml y se colocaron en cada uno de 27 tubos de

ensaye, 9 de los cuales se almacenaron en refrigeración, 9 en la oscuridad y los otros nueve se almacenarán a la luz.

Por triplicado y bajo las distintas condiciones de almacenaje mencionadas a períodos de tiempo preestablecidos (6, 12, 24 hr), se reanalizan las muestras, utilizando una solución patrón recientemente preparada para cada tiempo de reanálisis, de acuerdo a lo establecido por el método de medición, en una misma corrida. Se hizo lo mismo para el método espectrofotométrico de Alfametildopa y para el método colorimétrico de Alfametildopa.

Criterio.

a) No más del 2 % de diferencia en la cuantificación de cada una de las muestras, a las condiciones probadas, con respecto al análisis inicial.

b) Prueba de Dunnett: $D_{cal} \leq D_{tablas}$.

G) ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD (18), (19),(20).

1) Se colocó por duplicado un gramo para análisis de la sustancia de interés, el placebo y un lote de producto, en ampollas que contenían una gota de agua, se sellaron y almacenaron en un horno a 80 °C durante 15 días. Se evaluó la aparición de sustancias relacionadas usando una técnica apropiada por cromatografía en capa fina. Se describe más adelante.

2).Se colocó por duplicado un gramo para análisis de la sustancia de interés, el placebo y un lote del producto en ampollas que contenían una gota de agua. Se expusieron a la luz artificial y a una fuente de luz ultravioleta durante 15 días. Se evaluó la aparición de sustancias relacionadas usando una técnica apropiada de cromatografía en capa fina.

3).Se colocó 1g de la sustancia de interés, 1g de placebo, 1g del lote del producto en matraces de fondo plano, se sometieron a condiciones drásticas de oxidación (con peróxido de hidrógeno al 30%), hidrólisis ácida con HCl 0.1 N, hidrólisis alcalina con NaOH 0.1N y humedad con agua, reflujiéndose 6 horas, se evaluó la aparición de sustancias relacionadas usando una técnica apropiada de cromatografía en capa fina.

4).Las técnicas de cromatografía en capa fina empleadas son las siguientes.

TABLA. No. 4. TECNICAS DE CCF PARA METRONIDAZOL Y ALFAMETILDOPA.

PARA METRONIDAZOL (12), (21)		
SISTEMA DE ELUCION(v/v) a) Acetona	ADSORBENTE Placa de aluminio de sílica gel 60 F 254	SISTEMA DE REVELADO Rf a 0.65
b) (Amoníaco-Metanol) (1.5 - 100)	Placa de aluminio de sílica gel 60 F 254	b 0.58
SISTEMA DE REVELADO a) Localización bajo luz u.v (254nm) b) Localización con spray de $Kmno_4$ (1 - 100 ml agua)		
PARA ALFAMETILDOPA (12), (21).		
SISTEMAS DE ELUCION (v/v) c) (Propanol - agua) (65 - 25)	ADSORBENTE Placa de aluminio de sílica gel 60 F 254	SISTEMA DE REVELADO Rf c 0.40
d) (Agua - alcohol butílico- Ac. acético glacial) (25- 65- 15)	Placa de aluminio de sílica gel 60 F 254	d 0.5
SISTEMA DE REVELADO c) Localización bajo luz u.v (254nm) d) Localización con spray (1): mezcla de 90 ml de una solución de p- nitroanilina (0.3%) y mezcla de 10 ml de una mezcla de nitrito de sodio (5%). Localización con spray (2). Solución de carbonato de sodio (20% p/v).		

5) Criterio. Se evaluó la especificidad en estabilidad de acuerdo al siguiente criterio: Si la señal analítica solo se debe a la sustancia de interés el método se llamará "específico" y podrá ser utilizado como un indicador de estabilidad. En el caso contrario se deberá estimar el efecto aparente de las "otras sustancias" sobre la señal analítica y se estimará en cuanto y cuando este efecto podría ser importante.

C. PROTOCOLO DE ESTABILIDAD ACELERADA DEL PRODUCTO:METRONIDAZOL.

1.0 OBJETIVO:

1.0 Demostrar mediante pruebas aceleradas que la formulación de Metronidazol tabletas permanece estable durante un periodo de tiempo adecuado. El tratamiento cinético de los resultados, se manejó de acuerdo a la teoría de Arrhenius, para determinar el tiempo durante el cual el producto va a degradarse de su valoración inicial hasta llegar a una valoración de 90 % (T 90).

2.0 ALCANCE.

Este estudio aplica a el producto Metronidazol tabletas fabricado en la planta, con los excipientes y cantidades que indica la fórmula cuantitativa, siguiendo el procedimiento de fabricación especificado para el producto.

Se utilizó 3 lotes fabricados y acondicionados en su empaque blister: L-6020, L-6063, L-6067.

3.0 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

TEMPERATURAS: 25 °C, 37 °C, 45 °C, 60 °C, 25 °C HR= 75% y 37 °C HR = 75 %.

TIEMPO : Para Metronidazol tabletas se almacenarán a cada temperatura durante 3 meses un total de 200 Blister para cada uno de los lotes fabricados, colocándose para este propósito en equipo de calentamiento apropiado y debidamente calibrado a las temperaturas.

4.0 PROCEDIMIENTO.

1.- Al iniciar el estudio de estabilidad analizar los 3 lotes, cada análisis se efectua por duplicado siendo el valor promedio de éstos resultados el que se reporta en la tabla de resultados analíticos.

2.- Almacenar el producto en las mismas condiciones indicadas arriba, así como las cantidades indicadas.

3.- Analizar a los 15, 30, 45, 60, 75 y 90 días cada uno de los lotes expuestos a las diferentes temperaturas.

Cada análisis se efectúa por duplicado siendo el valor promedio de éstos resultados el que se reporta en la tabla de resultados analíticos.

Analizar los siguientes parámetros:

Aspecto (1)

* Dureza (1)

Humedad (1)

* Friabilidad (1)

* Desintegración (1)

Valoración de Metronidazol. Método mencionado en la página 28.

* Se empleo. Prueba "t" Dunnett y 2 criterios de clasificación.

Modelo Estadístico: $y_{ijk} = u + T_i + t_j + Tt_{ij} + E_k(ij)$

Donde:

Y es la variable de respuesta

u es la media poblacional.

T_i es la Temperatura.

t_j es el tiempo.

Tt_{ij} es la interacción entre la Temperatura y el tiempo.

E_k(ij) es el error experimental.

Humedad. Prueba T apareada para la comparación de dos muestras relacionadas.

Valoración. Prueba "t" Dunnett.

4.- Analizar a los 90 días, la prueba de disolución. El método es oficial (1).

Se empleo. Prueba " t " Dunnett y 2 criterios de clasificación.

Modelo Estadístico: $y_{ijk} = u + C_i + L_j + CL_{ij} + E_k(ij)$

Donde:

Y es la variable de respuesta

u es la media poblacional.

C_i es el factor condición

L_j es el lote

CL_{ij} es la interacción entre el factor condición y el factor lote.

E_{k(ij)} es el error experimental.

5.- El desarrollo del tratamiento cinético se efectuó de la siguiente manera:

I) Determinación del orden de reacción por el método gráfico:

A) Graficar

Concentración VS tiempo. (gráfica 1)

Ln concentración VS tiempo. (gráfica 2)

Inverso de la concentración VS tiempo. (gráfica 3)

B) Obtener la ecuación de la recta para cada gráfica por el método de los mínimos cuadrados.

C) Determinar para cada recta el valor del coeficiente de correlación (r).

D) La gráfica que tenga el coeficiente de correlación más cercano a 1, representa el orden de reacción.

E) Determinar K , graficando $1/T$ (grados kelvin) VS Ln K (constante de velocidad).

II) Determinar T₉₀, el tiempo en que el producto pierde el 10 % de su valoración.

- III) No se calculó por la ecuación de Arrhenius, ya que al determinar para cada recta el valor del coeficiente de correlación (r) en cada temperatura, este fue muy bajo, no pudiéndose asumir el orden de reacción, por lo cual se utiliza el método de Kennon (24).

Por lo tanto consideramos:

- 1) Una cinética de primer orden (Se asumió de primer orden porque en la comparación de las reacciones de orden cero, primer orden y segundo orden en el primer año de reacción la vida media, $t_{1/2}$, muestra que la proporción de degradación para una reacción de segundo orden son más rápidas que las reacciones de primer orden y estas a su vez más rápidas que las reacciones de orden cero, siendo muy raras las reacciones de segundo orden).
- 2) Una energía de activación mínima y máxima de 15 y 30 cal/mol.
- 3) Una fecha de caducidad de 24 meses.
- 4) Proceder a calcular la cantidad teórica en porcentaje al cabo de 24 meses a 37 °C, 45 °C, 60 °C.

FORMULAS:

$$\ln C = \ln C_0 - K T \quad C = C_0 e^{-kt} \quad K = A e^{-E_a / RT}$$

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD ACELERADA DEL PRODUCTO: ALFAMETILDOPA.

1.0 OBJETIVO:

1.0 Demostrar mediante pruebas aceleradas que la formulación de Alfametildopa tabletas permanece estable durante un período de tiempo adecuado. El tratamiento cinético de los resultados, se manejó de acuerdo a la teoría de Arrhenius, para determinar el tiempo durante el cual el producto va a degradarse de su valoración inicial hasta llegar a una valoración de 90 % (T 90).

2.0 ALCANCE.

Este estudio aplica a el producto Alfametildopa tabletas fabricado en la planta, con los excipientes y cantidades que indica la fórmula cuantitativa, siguiendo el procedimiento de fabricación especificado para el producto. Se utilizó 3 lotes fabricados y acondicionados en su empaque blister: L-7050, L-7053, L-7083.

3.0 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

TEMPERATURAS: 25 °C, 37 °C, 45 °C, 60 °C, 25 °C HR= 75% y 37 °C HR = 75 %.

TIEMPO : Para Alfametildopa tabletas se almacenarán a cada temperatura durante 3 meses un total de 200 Blister para cada uno de los lotes fabricados, colocándose para este propósito en equipo de calentamiento apropiado y debidamente calibrado a las temperaturas.

4.0 PROCEDIMIENTO.

1.- Al iniciar el estudio de estabilidad analizar los 3 lotes, cada análisis se efectúa por duplicado siendo el valor promedio de éstos resultados el que se reporta en la tabla de resultados analíticos.

2.- Almacenar el producto en las mismas condiciones indicadas arriba, así como las cantidades indicadas.

3.- Analizar a los 15, 30, 45, 60, 75 y 90 días cada uno de los lotes expuestos a las diferentes temperaturas.

Cada análisis se efectúa por duplicado siendo el valor promedio de éstos resultados el que se reporta en la tabla de resultados analíticos.

Analizar los siguientes parámetros:

Aspecto (1)

* Dureza (1)

Humedad (1)

* Friabilidad (1)

* Desintegración (1)

Valoración de Alfametildopa. Método mencionado en la página 29.

* Se empleo. Prueba " t " Dunnett y 2 criterios de clasificación.

Modelo Estadístico: $y_{ijk} = u + T_i + t_j + Tt_{ij} + E_k(ij)$

Donde:

Y es la variable de respuesta

u es la media poblacional.

T_i es la Temperatura.

t_j es el tiempo.

Tt_{ij} es la interacción entre la Temperatura y el tiempo.

E_k(ij) es el error experimental.

Humedad. Prueba T apareada para la comparación de dos muestras relacionadas.

Valoración. Prueba " t " Dunnett.

4.- Analizar a los 90 días, la prueba de disolución. El método es oficial (1).

Se empleo. Prueba " t " Dunnett y 2 criterios de clasificación.

Modelo Estadístico: $y_{ijk} = u + C_i + L_j + CL_{ij} + E_k(ij)$

Donde:

Y es la variable de respuesta

u es la media poblacional.

C_i es el factor condición

L_j es el lote

CL_{ij} es la interacción entre el factor condición y el factor lote.

E_{k(ij)} es el error experimental.

5.- El desarrollo del tratamiento cinético se efectuó de la siguiente manera:

I) Determinación del orden de reacción por el método gráfico:

A) Graficar

Concentración VS tiempo. (gráfica 1)

Ln concentración VS tiempo. (gráfica 2)

Inverso de la concentración VS tiempo. (gráfica 3)

B) Obtener la ecuación de la recta para cada gráfica por el método de los mínimos cuadrados.

C) Determinar para cada recta el valor del coeficiente de correlación (r).

D) La gráfica que tenga el coeficiente de correlación más cercano a 1, representa el orden de reacción.

- E) Determinar K , graficando $1/T$ (grados kelvin) VS $\ln K$ (constante de velocidad).
- II) Determinar T_{90} , el tiempo en que el producto pierde el 10 % de su valoración.
- III) No se calculó por la ecuación de Arrhenius, ya que al determinar para cada recta el valor del coeficiente de correlación (r) en cada temperatura, este fue muy bajo, no pudiéndose asumir el orden de reacción, por lo cual se utiliza el método de Kennon (24).

Por lo tanto consideramos:

- 1) Una cinética de primer orden (Se asumió de primer orden porque en la comparación de las reacciones de orden cero, primer orden y segundo orden en el primer año de reacción la vida media, $t_{1/2}$, muestra que la proporción de degradación para una reacción de segundo orden son más rápidas que las reacciones de primer orden y estas a su vez más rápidas que las reacciones de orden cero, siendo muy raras las reacciones de segundo orden).
- 2) Una energía de activación mínima y máxima de 10 y 30 cal/mol.
- 3) Una fecha de caducidad de 24 meses.
- 4) Proceder a calcular la cantidad teórica en porcentaje al cabo de 24 meses a 37 °C, 45 °C, 60 °C.

FORMULAS:

$$-kt$$

$$-E_a / RT$$

$$\ln C = \ln C_0 - K T$$

$$C = C_0 e$$

$$K = A e$$

TABLA No. 5. ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO TERMINADO

ESPECIFICACIONES			
DETERMINACIÓN	METRONIDAZOL	ALFAMETILDOPA	REFERENCIAS
Apariencia	Tableta redonda	Tableta redonda	Ehlinger
Color	Crema	Blanca	Ehlinger
Olor	Inodoro	Inodoro	Ehlinger
Friabilidad	No más de 0.8%	No más de 0.8%	T.P.I Pharmacy Lackman pág. 347
Dureza	3-6 kg	4-7 kg	Ehlinger
Peso promedio	356.0 – 394.0 mg.	313.0 – 346.0 mg.	Ehlinger
Variación de peso	Menor del 5%	Menor del 5%	USP XX pág. 990
Desintegración	No más de 30 min.	No más de 30 min.	FEUM 6aEd. Pág 113
Identificación	Espectro UV	Espectro UV	USP XXIII Pág. 995 y 1020
Disolución	No menos del 85% es disuelto en 60 min.	No menos del 80% disuelto en 20 min.	USP XXIII Pág. 995 y 1020
Uniformidad de Dosis	85-115%	85-115%	USP XXIII Pág. 995 y 1020
Contenido	237.5 - 262.5 mg /tableta	225.0 – 275.0 mg /tableta	USP XXIII Pág. 995 y 1020
Valoración	(95-105%)	(90-110%)	USP XXIII Pág. 995 y 1020
Humedad	No más de 1%	De 10-13%	USP XXIII Pág. 995 y 1020
Diámetro	9.5 mm ± 0.5	9.5 mm ± 0.5	Ehlinger
Espesor	5.0 mm ± 0.5	5.0 mm ± 0.5	Ehlinger

VIII.- RESULTADOS Y DISCUSION

A. VALIDACION

1.0 Resultados para la validación del método espectrométrico de cuantificación de Metronidazol en producto terminado.

1.1.0.- Linearidad del sistema de Metronidazol.

TABLA No. 6. Linearidad del sistema.

Conc.(mcg/ml)	Absorbancia			
6	0.236,	0.236,	0.236,	0.237,
8	0.315,	0.315,	0.315,	0.315,
10	0.387,	0.387,	0.387,	0.387,
12	0.466,	0.466,	0.466,	0.466,
14	0.542,	0.542,	0.542,	0.541,

1.1.1.- Análisis de resultados.

$$m = 0.0381$$

$$b = 0.0082$$

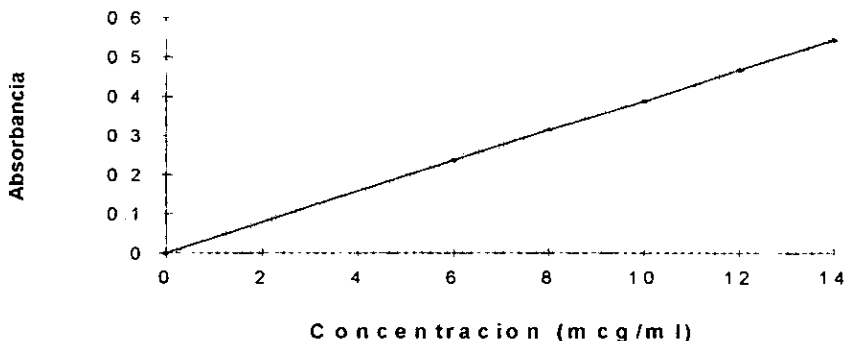
$$r^2 = 0.999829$$

Criterio: $R^2 \geq 0.99$, $m = 1$, $b = 0$

El análisis indica un sistema lineal como se muestra en la gráfica.

GRAFICA No. 5

LINEARIDAD DEL SISTEMA



1.2.0.- Precisión del sistema de Metronidazol.

TABLA No. 7. Precisión del sistema.

Conc (mcg/ml)	Absorbancia					
10	0.389,	0.389,	0.388,	0.390,	0.389,	0.390,
	0.390,	0.390,	0.388,	0.389,	0.390,	0.390,

1.2.1.- Análisis de resultados

$$\bar{y} = 0.38933$$

$$S = 7.785 \times 10^{-4}$$

$$C.V = 0.20$$

$$\text{Criterio} = C.V \leq 1.5\%$$

El análisis indica un sistema preciso

1.3.0.- Exactitud del método al 100%

TABLA No. 8. Exactitud del método al 100%

mg adicionados	mg recuperados	% recobro
100	100.74	100.74
100	100.22	100.22
100	99.45	99.45
100	100.74	100.74
100	99.97	99.97
100	100.48	100.48
100	100.22	100.22
100	100.22	100.22
100	99.45	99.45
100	99.45	99.45

1.3.1.- Análisis de resultados

$$\bar{y} = 100.094$$

$$S = 0.5054$$

$$C.V = 0.5049$$

IC para μ (99.73 a 100.45)

97.5 %

Criterio: En el IC 97.5% está localizado el valor de 100%. Y el $C.V \leq 3.0\%$.

El análisis indica un método exacto al 100%

1.4.0.- Linearidad del método de Metronidazol.

TABLA No.9. Linearidad del método.

mg adicionados	mg recuperados	% recobro
80	79 75	99 68
80	80 26	100 32
80	79 75	99 68
80	79 50	99 37
80	80 52	100 65
100	100 01	100 01
100	99 75	99 75
100	99 75	99 75
100	100 01	100 01
100	101 04	101 04
120	119 50	99 58
120	119 50	99 58
120	119 50	99 58
120	120 01	100 00
120	119 76	99 80

1.4.1.- Análisis de resultados:

$y = 99.92$ $m = 0.9927$ $b = 0.6366$ $r^2 = 0.9994$
 $C.V = 0.4482\%$ IC 97.5 % para M (99.68 a 100.16)

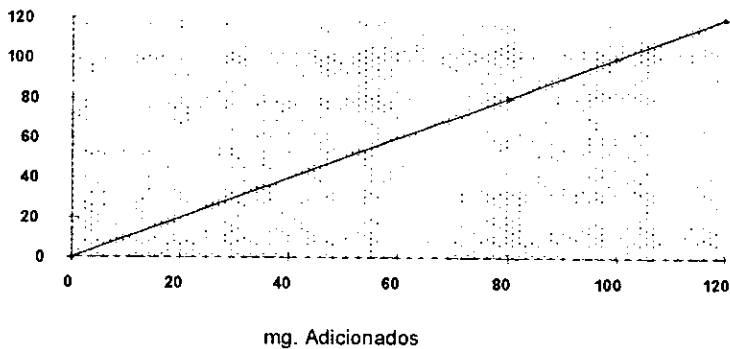
Criterio: $R^2 \geq 0.99$, $m = 1$, $b = 0$.

En el IC para la media debe localizarse el 100%. $C.V \leq 3.0\%$.

El análisis indica un método lineal como se muestra en la gráfica siguiente :

GRAFICA No. 6

mg. Recuperados LINEARIDAD DEL METODO



1.5.0.- Precisión del método al 100% del Metronidazol.

TABLA No. 10. Precisión del método al 100%.

	Analista 1	Analista 2
DIA 1	99.74 %	100.78 %
	100.26 %	100.26 %
	99.74 %	101.03 %
	101.03 %	100.52 %
	99.74 %	100.26 %
DIA 2	100.26 %	100.51 %
	99.74 %	100.78 %
	100.52 %	99.99 %
	100.52 %	100.51 %
	99.74 %	100.25 %

1.5.1.- Análisis de resultados

TABLA No. 11. DE ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	SUMA DE CUADRADOS	F CAL	F TAB
ANALISTA	1	0.648	0.648	17.75	18.51
DIA/ANALISTA	2	0.073	0.0365	0.22	3.63
ERROR	16	2.7104	0.1694		

Efecto del analista:

Si $F_{cal} AD 17.75 < 18.51 \therefore$ (no existe efecto del analista)

Efecto del día anidado en el analista

Si $F_{cal} DE 0.22 < 3.63 \therefore$ (no existe efecto del día anidado en los analistas.

El método es reproducible en distintas corridas por el analista.)

$\bar{y} = 100.309$ $S = 0.4249$ $CV = 0.4236$

Repetibilidad ± 0.80

Reproducibilidad ± 0.0
(día/analista)

Reproducibilidad ± 0.48
analista

Criterio: $CV \leq 3.0 \%$. Y el método debe ser reproducible entre analistas, entre análisis y dentro de los análisis. El análisis indica un método preciso.

1.6.0.- Estabilidad de la muestra del Metronidazol.

TABLA No. 12. Estabilidad de la muestra.

tiempo (hrs)	Luz blanca	Oscuridad	Refrigeración
6	98.97	98.97	98.97
	99.23	100.51	99.23
	98.71	98.97	98.71
12	98.71	98.71	98.71
	98.97	99.23	98.97
	99.23	98.97	98.71
24	99.48	99.74	99.23
	98.71	99.23	98.97
	98.71	98.97	99.23

INICIAL = 99.70 %

1.6.1.- Análisis de resultados

TABLA No. 13. Prueba "t" Dunnet

Tiempo (hrs)	luz blanca	oscuridad	Refrigeración
6	2.22	0.66	2.22
12	2.22	2.22	2.76 *
24	2.25	1.18	1.70

Criterio estable si $t_{cal} < t_{tab} = 2.51$. Y en ninguno de los casos el porciento cuantificado no difiere más del 2% con respecto al porcentaje cuantificado original.

El análisis indica que las muestras son estables a la luz y oscuridad hasta las 24 hrs y en refrigeración deben cuantificarse antes de 6 hr.

METRONIDAZOL

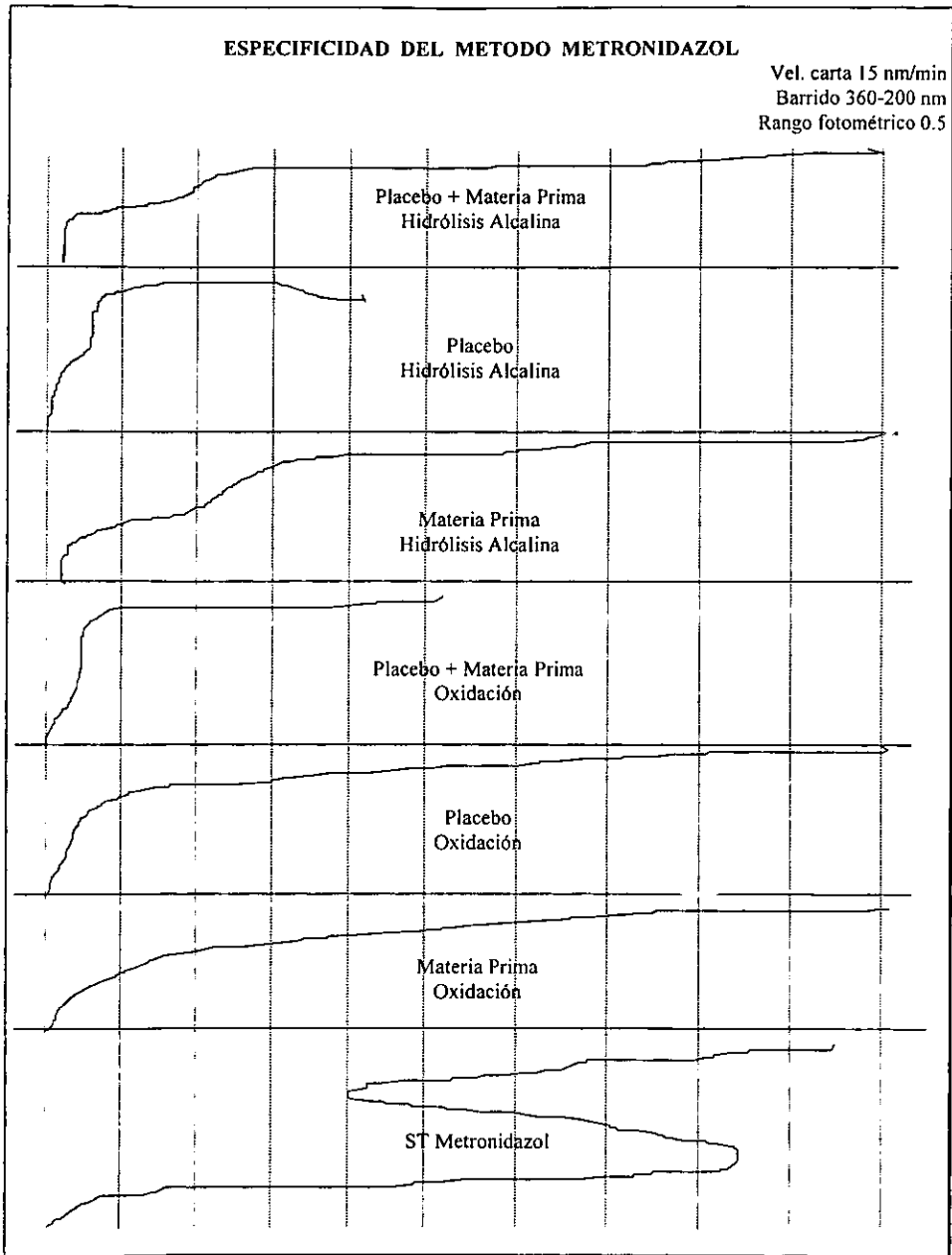
TABLA No. 14. Condiciones de degradación a las que fueron sometidas las muestras y resultados obtenidos utilizando el método espectrofotométrico.

CONDICION	TIEMPO	MATERIA PRIMA	PLACEBO DE METRONIDAZOL	PLACEBO+ METRONIDAZOL
TEMP. AMBIENTE	15 DIAS	CCF NO HUBO DEGRADACION 99.25%	CCF NO HUBO DEGRADACION -- ----	CCF NO HUBO DEGRADACION 99.10%
UV (254 nm)	15 DIAS	CCF NO HUBO DEGRADACION 98.7%	CCF NO HUBO DEGRADACION -- ----	CCF NO HUBO DEGRADACION 99.0%
80 °C	15 DIAS	CCF HUBO POCA DEGRADACION 93.40%	CCF NO HUBO DEGRADACION -- ----	CCF HUBO POCA DEGRADACION 95.07%
HIDROLISIS ACIDA	6 Hrs	CCF HUBO POCA DEGRADACION 94.3%	CCF NO HUBO DEGRADACION -- ----	CCF HUBO POCA DEGRADACION 92.5%
HIDROLISIS ALCALINA	6 Hrs	CCF HUBO DEGRADACION 67.0%	CCF NO HUBO DEGRADACION -- ----	CCF HUBO DEGRADACION 68.0%
OXIDACION (H O) 2 2	6 Hrs	CCF HUBO DEGRADACION 65.0%	CCF NO HUBO DEGRADACION -- ----	CCF HUBO DEGRADACION 63.0%

CCF = Cromatografía en capa fina

En la figura 3 se observó que al analizar el placebo no se observó ninguna mancha en la placa desarrollada, por lo que se puede decir que el placebo no causa interferencia en la cuantificación del principio activo. Se observó degradación en Hidrólisis alcalina y oxidación, pero al analizar y cuantificar la materia prima y el producto no causó interferencia con el principio activo por lo que el método espectrofotométrico es específico en estabilidad.

FIGURA No. 3.



2.0.- Resultados para la validación del método espectrofotométrico de cuantificación de Alfametildopa en producto terminado.

2.1.0.- Linealidad del sistema

TABLA No. 15. Linealidad del sistema.

Conc (mcg/ml)	Absorbancia			
24	0.291,	0.291,	0.291,	0.291,
32	0.378,	0.378,	0.379,	0.379,
40	0.478,	0.478,	0.478,	0.478,
48	0.573,	0.574,	0.574,	0.573,
56	0.670,	0.670,	0.670,	0.669

2.1.1.- Análisis de resultados

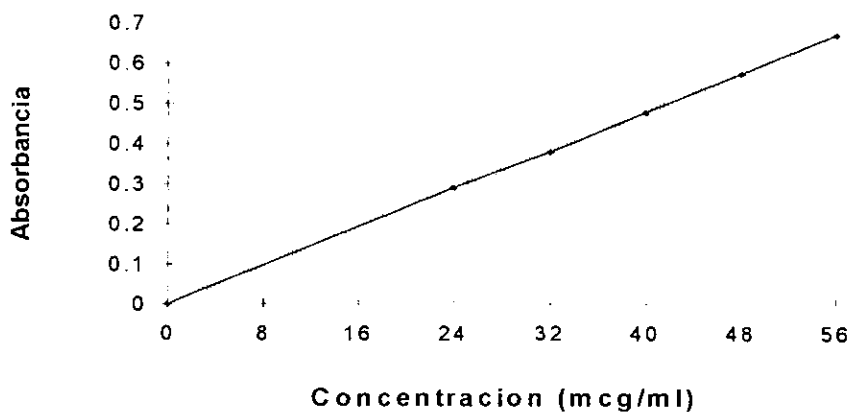
$m = 0.0119$
 $b = 0.0019$
 $r^2 = 0.99964$

Criterio: $R^2 \geq 0.99$, $m = 1$, $b = 0$

El análisis indica un sistema lineal como se muestra en la gráfica.

GRAFICA No.7

LINEARIDAD DEL SISTEMA



Precisión del sistema de Alfametildopa.

TABLA No. 16. Precisión del sistema.

Conc(mcg/ml)	Absorbancia					
40	0.480,	0.480,	0.480,	0.480,	0.479,	0.479,
	0.479,	0.479,	0.479,	0.479,	0.479,	0.481.

2.2.1.- Análisis de resultados

$$\bar{y} = 0.4795$$

$$S = 6.742 \times 10^{-4}$$

$$CV = 0.14 \%$$

Criterios $CV \leq 1.5 \%$

El análisis indica que es un sistema preciso.

2.3.0.- Exactitud del método al 100%

TABLA No. 17. Exactitud del método al 100 %

mg adicionados	mg recuperados	% recobro
100	100.28	100.28
100	100.10	100.10
100	100.10	100.10
100	99.91	99.91
100	100.28	100.28
100	99.91	99.91
100	99.72	99.72
100	99.54	99.54
100	100.47	100.47
100	99.91	99.91

2.3.1.- Análisis de resultados

$$\bar{y} = 100.02$$

$$S = 0.28031$$

$$CV = 0.28025$$

IC = 97.5 % para u(99.82 a 100.22)

Criterio: En el IC 97.5 % está localizado el valor del 100.0 % Y el CV $\leq 3.0\%$.
El análisis indica un método exacto al 100%

2.4.0.- Linearidad del método de Alfametildopa.

TABLA No. 18. Linearidad del método

mg adicionados	mg recuperados	% recobro
80	80.67	100.83
80	80.46	100.57
80	81.09	101.36
80	80.25	100.31
80	80.46	100.57
100	100.50	100.50
100	100.50	100.50
100	100.29	100.29
100	100.71	100.71
100	100.92	100.92
120	120.75	100.62
120	120.54	100.45
120	120.54	100.45
120	120.54	100.45
120	120.33	100.27

2.4.1.- Análisis de resultados:

$y = 100.58$ $m = 0.99885$ $b = 0.685$ $r^2 = 0.999818$

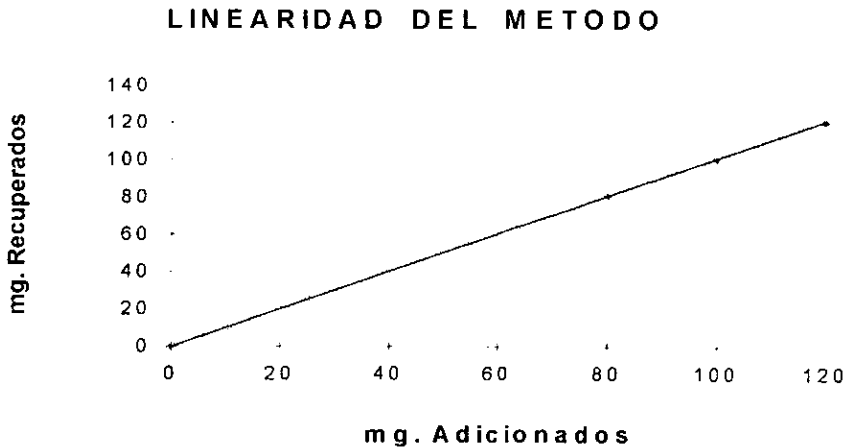
$C.V = 0.2816\%$ $IC\ 97.5\%$ para $M (100.43\ a\ 100.73)$

Criterio: $R^2 \geq 0.99$, $m = 1$, $b = 0$.

En el IC para la media debe localizarse el 100%. $C.V \leq 3.0\%$.

El análisis indica un método lineal como se indica en la gráfica siguiente

GRAFICA No. 8



2.5.0.- Precisión del método al 100% de Alfametildopa.

TABLA No. 19. Precisión del método al 100%

	ANALISTA 1	ANALISTA 2
DIA 1	99.72%	99.72%
	99.17%	100.47%
	99.17%	100.10%
	100.10%	99.54%
	99.35%	99.35%
DIA 2	99.35%	100.28%
	99.35%	100.28%
	99.72%	99.54%
	99.54%	100.10%
	100.10%	99.72%

2.5.1.- Análisis de resultados.

TABLA No. 20. DE ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F TAB
ANALISTA	1	0.62305	0.62305	14.66	18.51
DIA/ANALISTA	2	0.08501	0.04251	0.30	3.63
ERROR	16	2.30540	0.14409		

Efecto del analista

Si $F_{cal} AD \ 14.66 < 18.51$ (no existe efecto del analista)

Efecto del día anidado en el analista

Si $F_{cal} DE \ 0.30 < 3.63$ (no existe efecto del día en los analistas. Es decir el método es reproducible en distintas corridas por el analista).

$$\bar{y} = 99.7335 \quad S = 0.3982 \quad CV = 0.3993$$

Repetibilidad ± 0.744

Reproducibilidad ± 0.0
(día/analista)

Reproducibilidad ± 0.472

Criterio: $CV \leq 3.0 \%$. Y el método debe ser reproducible entre analistas, entre análisis y dentro de los análisis.

El análisis indica un método preciso

2.6.0.- Estabilidad de la muestra de Alfametildopa.

TABLA No. 21. Estabilidad de la muestra

Tiempo (hrs)	Luz blanca	Oscuridad	Oscuridad
6	100.28	100.46	100.28
	100.46	100.65	100.28
	100.46	100.65	100.28
12	100.28	100.65	99.53
	100.09	100.65	99.53
	99.91	100.46	99.53
24	100.09	100.28	99.91
	99.91	100.46	100.28
	100.09	100.65	100.28

INICIAL - 100.29 %

2.6.1.- Análisis de resultados

TABLA No. 22. Prueba "t" Dunnet

Tiempo (hrs)	luz blanca	oscuridad	Refrigeración
6	0.82	2.17	0.07
12	1.5	0.82	*6.60
24	1.95	1.27	1.05

Criterio estable si $t_{cal} < t_{tab} = 2.51$. Y en ninguno de los casos el porcentaje cuantificado no difiere más del 2% con respecto al porcentaje cuantificado original.

El análisis indica que las muestras son estables a la luz blanca y oscuridad hasta las 24 hrs y en refrigeración deben cuantificarse antes de 6 hrs.

ALFAMETILDOPA

TABLA No. 23. Condiciones de degradación a las que fueron sometidas las muestras y resultados obtenidos utilizando el método espectrofotométrico.

CONDICION	TIEMPO	MATERIA PRIMA	PLACEBO DE ALFAMETILDOPA	PLACEBO+ ALFAMETILDOPA
TEMP. AMBIENTE	15 DIAS	CCF NO HUBO DEGRADACION 99.35%	CCF NO HUBO DEGRADACION -- ----	CCF NO HUBO DEGRADACION 99.80%
UV (254 nm)	15 DIAS	CCF NO HUBO DEGRADACION 99.5%	CCF NO HUBO DEGRADACION -- ----	CCF NO HUBO DEGRADACION 99.10%
80 °C	15 DIAS	CCF HUBO POCA DEGRADACION 97.5%	CCF NO HUBO DEGRADACION -- ----	CCF HUBO POCA DEGRADACION 96.4%
HIDROLISIS ACIDA	6 Hrs	CCF NO HUBO DEGRADACION 99.7%	CCF NO HUBO DEGRADACION -- ----	CCF HUBO POCA DEGRADACION 99.4%
HIDROLISIS ALCALINA	6 Hrs	CCF HUBO DEGRADACION 112.0%	CCF NO HUBO DEGRADACION - ----	CCF HUBO DEGRADACION 111.0%
OXIDACION (H O) 2 2	6 Hrs	CCF HUBO DEGRADACION 68.5%	CCF NO HUBO DEGRADACION - ----	CCF HUBO DEGRADACION 65.3%

CCF = Cromatografía en capa fina

En la figura 4 se muestra la especificidad del método al u.v, y en la figura 5 y 6 se muestra la especificidad del método colorimétrico. El placebo no causó interferencia en la cuantificación del principio activo. Se observó degradación en Hidrólisis alcalina y oxidación. Al analizar la materia prima y el producto se presentó una interferencia de tipo aditiva en la Hidrólisis alcalina, la cual requiere de una corrección para la cuantificación de las muestras cuando se detecten productos de degradación. El método no es específico de estabilidad y como otra alternativa se validó el método colorimétrico el cual resultó específico de estabilidad.

FIGURA No. 4

ESPECIFICIDAD DEL METODO U. V. ALFAMETILDOPA

Vel. carta 30 nm/min
Barrido 300-200 nm
Rango fotométrico 2

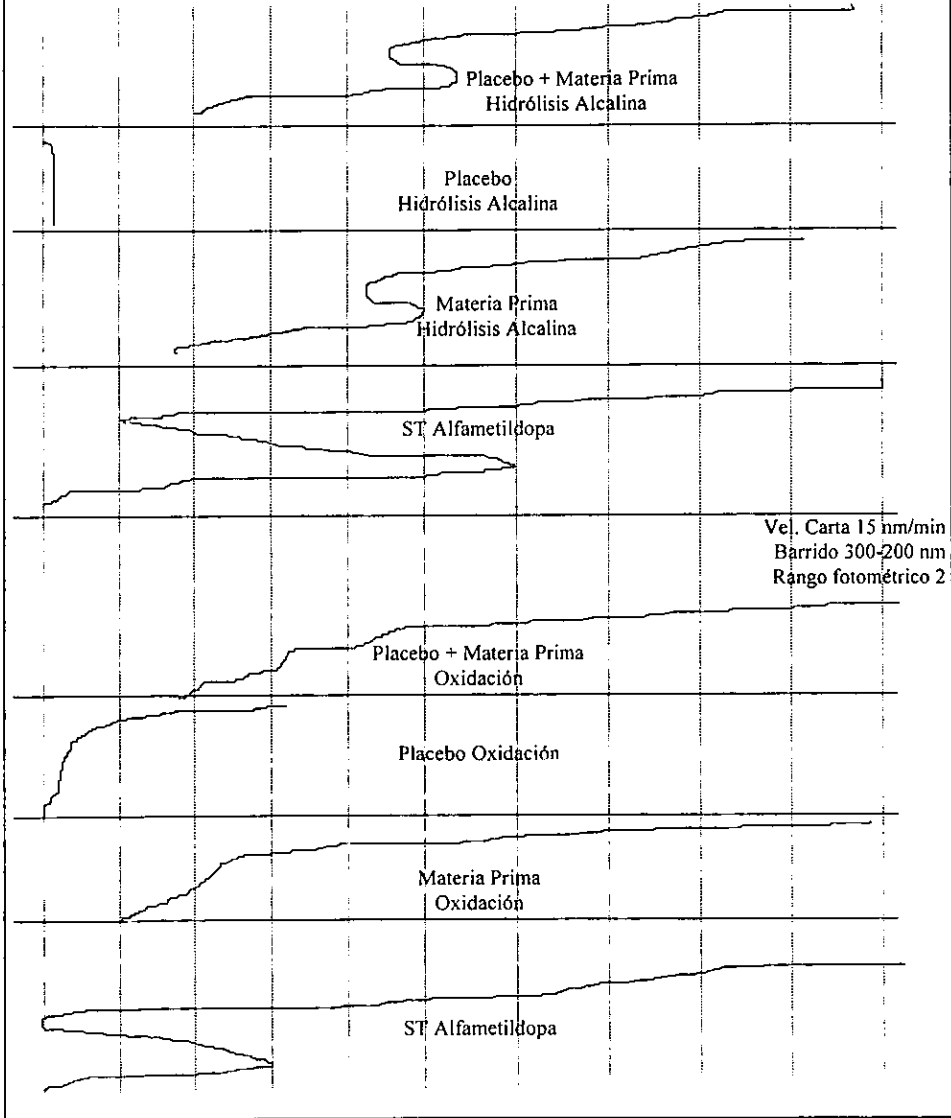


FIGURA No. 5

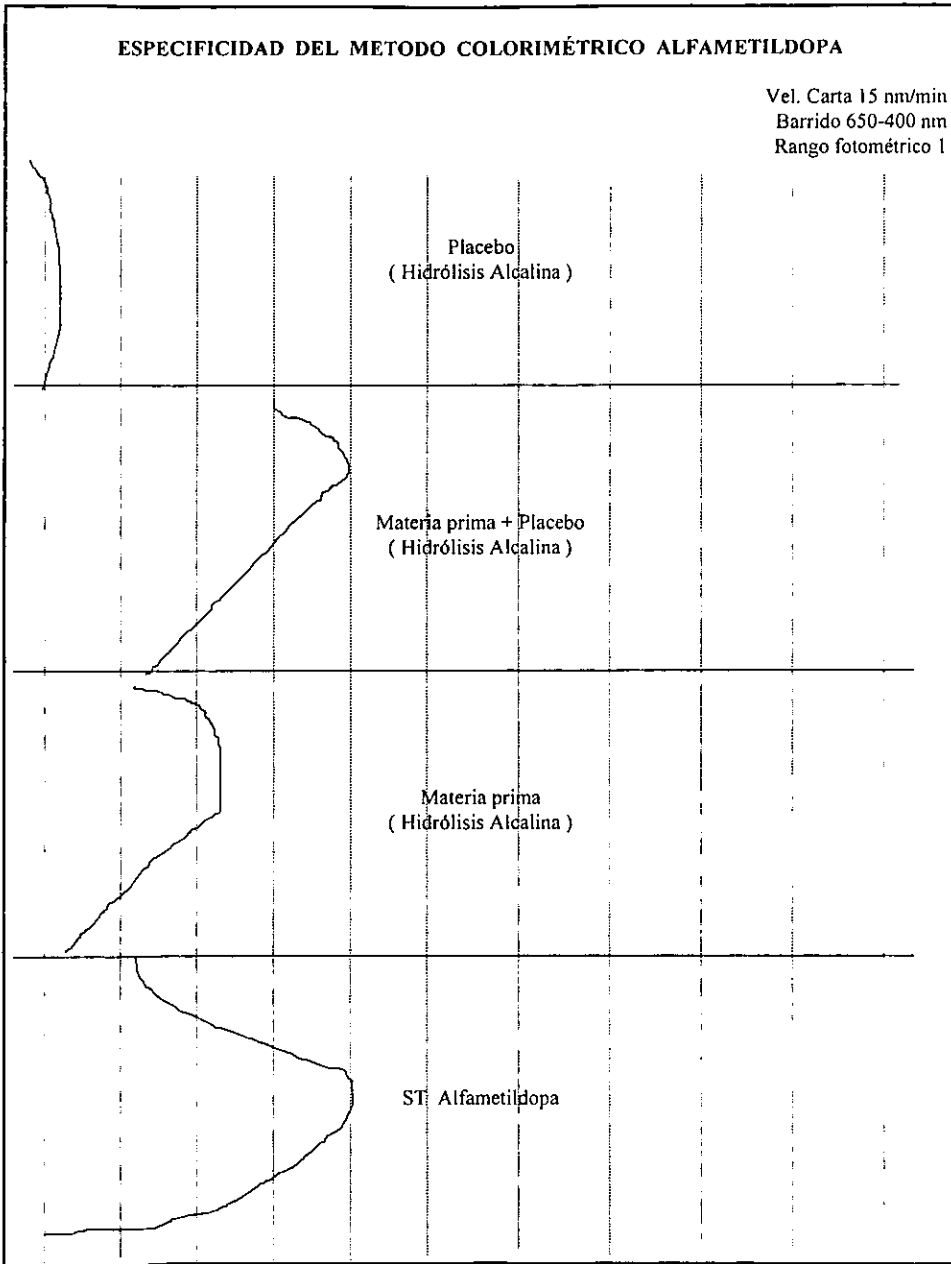
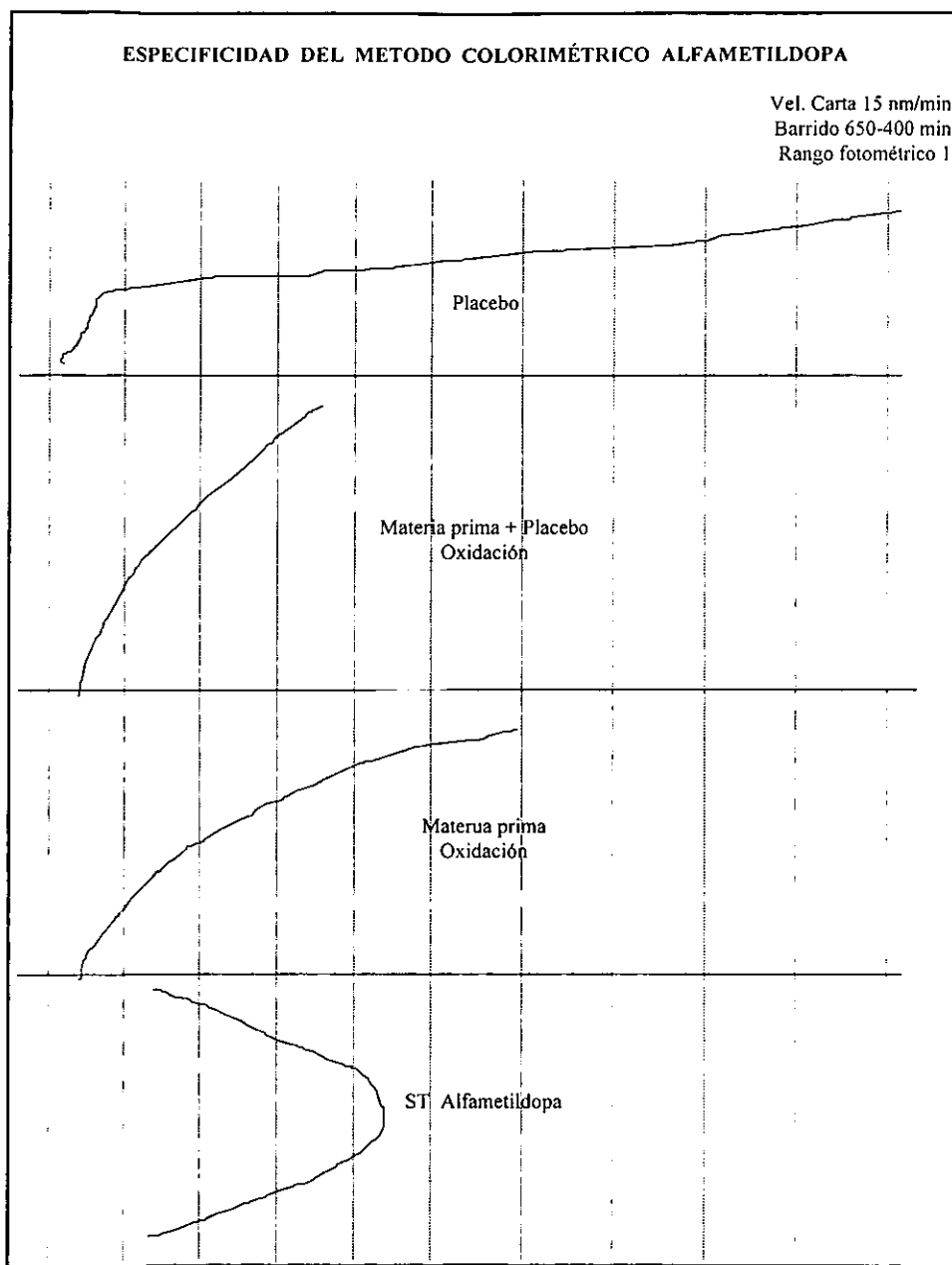


FIGURA No. 6



3.0.- Resultados para la validación del método colorimétrico de cuantificación de Alfametildopa en producto terminado.

3.1.0.- Linealidad del sistema

TABLA No.24. Linealidad del sistema

Conc (mcg/ml)	Absorbancia			
25.0	0.160	0.160	0.159	0.160
37.5	0.241	0.240	0.242	0.241
50.0	0.319	0.320	0.320	0.320
62.5	0.397	0.398	0.398	0.398
75.0	0.480	0.480	0.480	0.481

3.1.1.- Análisis de resultados.

$$m = 0.0063$$

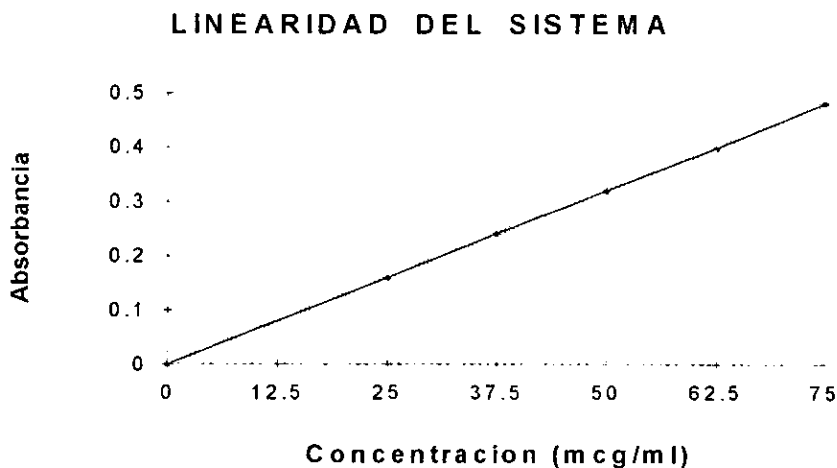
$$b = 0.0006$$

$$r^2 = 0.9998971$$

Criterio: $R^2 > 0.99$, $m = 1$, $b = 0$

El análisis indica un sistema lineal como se muestra en la gráfica.

GRAFICA No. 9.



3.2.0.- Precisión del sistema del método colorimétrico de Alfametildopa.

TABLA No. 25. Precisión del sistema

Conc (mcg/ml)	Absorbancia				
50	0.318	0.319	0.317	0.319	0.318
	0.319	0.318	0.317	0.318	0.318

3.2.1.- Análisis de resultados

$$\bar{y} = 0.3181$$

$$S = 0.00073$$

$$CV = 0.23196$$

Criterio $CV \leq 1.5 \%$

El análisis indica un sistema preciso.

3.3.0.- Exactitud del método al 100%

TABLA No. 26. Exactitud del método al 100 %

mg adicionados	mg recuperados	% recobro
100	99.47	99.47
100	100.10	100.10
100	99.78	99.78
100	99.47	99.47
100	100.10	100.10
100	99.78	99.78
100	100.10	100.10
100	100.10	100.10
100	99.47	99.47
100	100.10	100.10

3.3.1.- Análisis de resultados

$$\bar{y} = 99.847$$

$$S = 0.2897$$

$$CV = 0.2901$$

IC 97.5 % para $u(99.64$ a $100.05)$

Criterio En el IC 97.5% está localizado el valor de 100%. Y el $C.V \leq 3.0\%$

El análisis indica un método exacto al 100%

3.4.0.- Linearidad del método colorimétrico de Alfametildopa.

TABLA No.27. Linearidad del método

mg adicionados	mg recuperados	% recobro
75	74 99	99 98
75	75 31	100 41
75	75 31	100 41
75	75 31	100 41
100	100 10	100 10
100	100 41	100 41
100	100 10	100 10
100	100 10	100 10
125	124 26	99 40
125	123 94	99 15
125	124 26	99 40
125	124 26	99 40

3.4.1.- Análisis de resultados:

$$\bar{y} = 99.93 \quad m = 0.979 \quad b = 1.9625 \quad r^2 = 0.9998289$$

C.V = 0.4735 % IC 97.5 % para M (99.63 a 100.23)

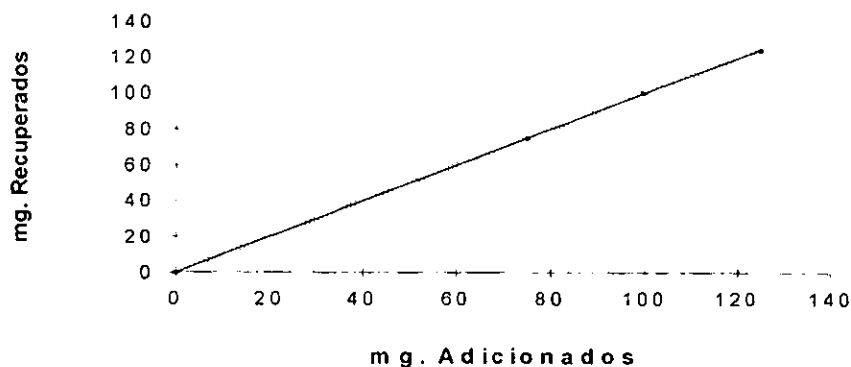
Criterio: $R^2 \geq 0.99$, $m = 1$, $b = 0$.

En el IC para la media debe localizarse el 100%. C.V < 3.0%.

El análisis indica un método lineal como lo muestra en la gráfica siguiente.

GRAFICA No. 10

LINEARIDAD DEL METODO



3.5.0.- Precisión del método colorimétrico al 100% del Alfametildopa.

TABLA No.28.Precisión del método al 100 %

	ANALISTA 1	ANALISTA 2
DIA 1	99.47%	99.78%
	99.47%	99.46%
	99.47%	99.46%
	100.47%	99.54%
	99.78%	99.46%
DIA 2	99.78%	99.78%
	99.78%	99.78%
	99.78%	99.78%
	100.10%	100.41%
	99.47%	100.10%

3.5.1.- Análisis de resultados

TABLA No. 29.DE ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F TAB
ANALISTA	1	0.01	0.01	0.024	18.51
DIA/ANALISTA	2	0.81	0.4051	8.43	3.63
ERROR	16	0.77	0.048		

Efecto del analista

Si $F_{cal} AD 0.0240 < 18.51$ (no existe efecto del analista)

Efecto del día anidado en el analista

Si $F_{cal} DE 8.43 > 3.63$ (Existe efecto del día en por lo menos un analista)

$\bar{y} = 99.686$ $S = 0.2922$ $CV = 0.2931$

Repetibilidad ± 0.429

Reproducibilidad ± 0.52
(dia/analista)

Reproducibilidad ± 0.0
(Analista)

Criterio: $CV \leq 3.0\%$. Y el método debe ser reproducible entre analistas, entre análisis y dentro de los análisis.

El análisis indica un método preciso

3.6.0.- Estabilidad de la muestra del método colorimétrico de Alfametildopa.

TABLA No. 30. Estabilidad de la muestra

tiempo (hrs)	Luz blanca	Oscuridad	Refrigeración
3	99.80 100.56 99.80	100.75 100.56 100.26	101.13 100.56 101.13
6	98.47 99.23 99.42	99.23 100.00 99.80	99.04 103.78 104.16
9	97.91 98.29 97.53	99.23 99.48 99.23	99.43 106.06 107.00

INICIAL = 100.0 %

3.6.1.- Análisis de resultados

TABLA No.31. Prueba "t" Dunnett

Tiempo (hrs)	luz blanca	oscuridad	Refrigeración
3	0.03	0.36	0.65
6	0.66	0.22	1.61
9	1.45	0.71	*2.89

Criterio estable si $t_{cal} < t_{tab} = 2.51$. Y en ninguno de los casos el porcentaje cuantificado no difiere más del 2% con respecto al porcentaje cuantificado original.

El análisis indica que las muestras son estables a la luz y oscuridad hasta las 9 hr y en refrigeración deben cuantificarse antes de 6 hr.

B.0 ESTABILIDAD ACELERADA

Se analizó la influencia de la Temperatura y Humedad en tres lotes del producto final de Metronidazol tabletas y Alfametildopa tabletas .

Variable de respuesta

1) Valoración. Prueba "t" Dunnett

2) Humedad. Prueba T apareada para la comparación de dos muestras relacionadas.

* 3) Friabilidad

* 4) Tiempo de desintegración

* 5) Dureza

* 6) Espesor

7) Disolución. Prueba "t" Dunnett y 2 criterios de clasificación. Modelo $y_{ijk} = u + C_i + L_j + CL_{ij} + E_k(ij)$

* Se empleo. Prueba "t" Dunnett y 2 criterios de clasificación modelo $y_{ijk} = u + T_i + t_j + Tt_{ij} + E_k(ij)$

TABLA No 32.DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Fv	g.1	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ti	(T-1)	$\frac{\sum y_{i...}^2}{t.r} - \frac{(\sum y_{...})^2}{T.t.1}$	$\frac{SC}{T}$	$\frac{MC}{T}$	$F_{1,gle,\alpha}$ 0.05
tj	(t-1)	$\frac{\sum y_{ij.}^2}{t.r} - (b)$	SCT/glt	MCT/MCe	
Ttij	(T-1) * (t-1)	$\frac{\sum \sum y_{ij.}^2}{r} - (a) \quad (c) + (b)$	$SCTt/gItt$	$MCTt/MCe$	
$\sum_{k(ij)}$	(I-1) * (T-t)	$\sum \sum \sum y_{ijk}^2 - (d)$	SCe/gle		

4.0.- Resultados de la estabilidad acelerada de 3 lotes de Metronidazol.

4.1.0.- VALORACION L-6020 L-6063 L-6067

TABLA No. 33. Resultados de estabilidad acelerada de la valoración del Metronidazol

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	100.52	100.52	100.52	101.16	100.13	100.13
	99.56	101.50	99.26	99.80	100.09	100.99
	99.26	99.26	100.81	98.46	100.51	101.06
1.0 MES	100.00	98.85	100.65	99.37	100.00	100.50
	100.08	99.31	100.20	99.81	100.49	99.96
	98.69	99.39	99.78	99.52	100.48	101.29
1.5 MES	99.36	100.78	100.00	99.22	100.78	100.13
	99.79	99.81	99.53	100.76	100.25	100.14
	98.99	98.48	98.73	100.03	99.10	99.25
2.0 MES	98.46	99.37	99.62	100.20	99.99	100.50
	100.71	100.45	99.20	100.80	100.64	100.75
	101.19	98.46	98.46	99.02	98.33	98.45
2.5 MES	99.49	99.10	100.38	99.87	100.20	100.30
	100.33	100.71	99.54	99.16	100.49	101.01
	99.25	99.64	99.76	99.89	99.51	99.89
3.0 MES	100.52	101.03	100.77	100.59	101.80	100.65
	100.32	101.24	100.46	100.00	100.65	101.11
	99.25	98.86	99.64	100.42	99.64	100.55

Inicial lote 6020 - 100%

lote 6063 - 100%

lote 6067 - 100%

4.1.1.- Análisis de resultados de la valoración del Metronidazol. Prueba "t" Dunnett

TABLA No. 34. Análisis de resultados de la valoración del Metronidazol. Prueba "t" Dunnett.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.26	0.51	0.23	0.24	0.42	1.28
1.0 MES	0.50	1.0	0.25	0.53	0.57	0.44
1.5 MES	0.75	0.37	0.70	0	0.07	0.28
2.0 MES	0.14	0.70	1.10	0	0.62	0.17
2.5 MES	0.37	0.23	0.13	0.43	0.10	0.71
3.0 MES	0.03	0.45	0.35	0.40	1.23	1.37

Criterio Estable si $|t| < t = 2.6 (0.95)$

cal tab 3.18 (0.99)

El análisis indica que las muestras son estables y que los resultados de los tres lotes satisfacen la especificación, (valoración de 95% - 105%) para las condiciones de prueba.

4.0.- Resultados de la estabilidad acelerada de los 3 lotes de Metronidazol
4.2.0.- HUMEDAD (%)

TABLA No. 35. Resultados de la estabilidad acelerada de la humedad del Metronidazol.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.97	0.52	0.83	0.62	0.83	0.87
	0.75	0.87	0.87	0.78	0.74	1.23
	0.97	0.53	0.87	0.48	1.13	1.17
1.0 MES	0.82	0.98	0.63	0.64	0.76	1.23
	0.82	0.92	0.76	0.82	1.30	0.91
	0.73	0.58	0.43	0.77	0.94	0.97
1.5 MES	0.72	0.48	0.63	0.73	0.92	0.56
	1.53	1.17	1.07	1.17	0.95	0.95
	1.59	0.92	0.97	0.87	1.05	0.92
2.0 MES	0.87	0.63	0.58	0.58	1.40	1.20
	1.38	1.48	1.33	1.43	0.84	1.30
	1.07	0.71	1.07	0.92	0.98	0.97
2.5 MES	1.23	1.74	0.92	1.53	0.92	1.21
	1.23	1.17	1.12	0.87	0.93	1.24
	1.17	1.02	0.71	0.87	1.23	1.16
3.0 MES	1.69	1.23	1.93	1.12	1.02	1.02
	1.12	1.17	0.76	1.02	1.10	1.24
	1.38	0.92	0.87	0.97	0.94	1.36

Inicial lote 6020 - 0.59%

lote 6063 - 0.63%

lote 6067 - 0.86%

4.2.1.- Análisis de resultados. Prueba de T apareada para la comparación de dos muestras relacionadas.

TABLA No. 36. Análisis de resultados de la humedad del Metronidazol.

Prueba de T apareada para la comparación de dos muestras relacionadas.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.99	0.26	0.79	0.32	2.38**	3.72**
1.0 MES	0.47	0.65	0.42	0.24	2.87**	3.22**
1.5 MES	2.87	0.79	0.96	1.12	2.63**	1.09
2.0 MES	2.02	1.20	1.46	1.38	3.56**	4.35**
2.5 MES	2.52	3.01	1.09	1.94	3.13**	4.79**
3.0 MES	3.44	2.02	2.41	1.67	3.06**	4.82**

Criterio No hay diferencias estadísticamente significativas entre los promedios muestrales si: $|t| < t = 1.66 (0.95)$
 cal tab 3.38 (0.99)

El análisis indica que existe diferencia estadísticamente significativa a humedades relativas de 25 ° C y 37° C, por lo que es permeable a la humedad .

4.0.- Resultados para estabilidad acelerada de los 3 lotes de Metronidazol

4.3.0.- FRIABILIDAD (%)

TABLA No. 37. Resultados de la estabilidad acelerada de la Friabilidad del Metronidazol.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.04	0.06	0.11	0.20	0.013	0.06
	0.21	0.11	0.08	0.06	0.10	0.08
	0.21	0.18	0.11	0.21	0.23	0.18
1.0 MES	0.06	0.08	0.12	0.18	0.10	0.18
	0.19	0.13	0.10	0.08	0.12	0.10
	0.18	0.16	0.15	0.19	0.13	0.15
1.5 MES	0.08	0.04	0.10	0.22	0.12	0.19
	0.14	0.11	0.11	0.10	0.13	0.11
	0.16	0.14	0.18	0.30	0.13	0.10
2.0 MES	0.06	0.07	0.13	0.19	0.13	0.08
	0.12	0.13	0.08	0.12	0.11	0.14
	0.13	0.16	0.10	0.21	0.18	0.17
2.5 MES	0.01	0.01	0.01	0.02	0.19	0.22
	0.15	0.10	0.10	0.08	0.08	0.09
	0.18	0.14	0.11	0.27	0.17	0.20
3.0 MES	0.09	0.05	0.16	0.24	0.21	0.15
	0.18	0.13	0.08	0.06	0.11	0.13
	0.15	0.18	0.12	0.41	0.15	0.23

Inicial lote 6020 - 0.19%

lote 6063 - 0.19%

lote 6067 - 0.39%

4.3.1.- Análisis de los resultados de la Friabilidad del Metronidazol. Prueba "t" Dunnett

TABLA No. 38. Análisis de resultados de la Friabilidad. Prueba "t" Dunnett.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	1.34	1.80	2.02	1.29	1.76	1.93
1.0 MES	1.46	1.72	1.72	1.37	1.80	1.46
1.5 MES	1.67	2.06	1.63	0.64	1.67	1.59
2.0 MES	1.54	1.76	1.97	1.07	1.50	1.63
2.5 MES	1.85	2.23	2.36	1.72	1.42	1.11
3.0 MES	1.50	1.76	1.76	0.25	1.29	1.11

Criterio Estable si $|t| < t = 2.60 (0.95)$

cal tab 3.18 (0.99)

El análisis indica que los resultados de los tres lotes satisfacen la especificación (friabilidad no mayor del 1%) para las condiciones de pruebas y no existe un cambio significativo con respecto a sus valores iniciales.

4.3.2.- Análisis de Varianza de la Friabilidad del Metronidazol.

TABLA No. 39. DE ANALISIS DE LA VARIANZA DE LA FRIABILIDAD DEL METRONIDAZOL

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ti	(T-1)=5	0.0529306	0.0105861	1.17695	F _{1,gle,} 0.05=2.35
tj	(t-1)=5	0.0155417	0.0031083	0.34558	2.35
Ttj	(T-1)(t-1)=25	0.0359527	0.0014381	0.15988	1.62
Ek(ij)	(I-1)(T.t)=72	0.6476	0.0089944		

i = 1 -- Temperatura (6)

j = 1 -- Tiempo (6)

k = 1 -- Lote (3)

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

T - No existe efecto altamente significativo del factor temperatura en la friabilidad

t - No existe efecto del factor tiempo en la friabilidad

Tt - No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor temperatura con los niveles del factor tiempo en la friabilidad.

4.0.- Resultados para la estabilidad acelerada de los 3 lotes de Metronidazol

4.4.0.- TIEMPO DE DESINTEGRACION (min)

TABLA No. 40. Resultados de la estabilidad acelerada de la desintegración del Metronidazol.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	8min	10	18	15	5	12
	10	13	12	13	8	10
	7	8	9	10	7	13
1.0 MES	8	15	18	18	6	15
	12	10	11.5	12	7	12
	7	8	9	11	8	13
1.5 MES	8	16	19	15	10	15
	10	11	12	13	10	13
	8	9	8	11	8	14
2.0 MES	8	13	18	15	13	18
	11	12	13	14	11	11
	7	9	7	11	7	15
2.5 MES	8	16	18	19	18	20
	11	11	11.5	13	9	10
	7	8	7	11	8	14
3.0 MES	8	20	25	22	18	25
	11	13	12	14	9	12
	7	9	9	10	8	15

Inicial lote 6020 - 5 min

lote 6063 - 6 min

lote 6067 - 5 min

4.4.1.- Análisis de los resultados del tiempo de desintegración del Metronidazol. Prueba "t" Dunnett

TABLA No. 41. Análisis de los resultados del tiempo de desintegración. Prueba "t" Dunnett

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.44	0.73	1.13	1.13	0.19	0.93
1.0 MES	0.54	0.83	1.10	1.23	0.24	1.18
1.5 MES	0.49	0.98	1.13	1.13	0.59	1.27
2.0 MES	0.49	0.88	1.08	1.18	0.73	1.37
2.5 MES	0.49	0.93	1.0	1.32	0.93	1.37
3.0 MES	0.49	1.27	1.47	1.47	0.93	1.77

Criterio Estable si $|t| < t = 2.60 (0.95)$

cal tab 3.18 (0.99)

A los 3 meses se detecta el mayor aumento en el tiempo de desintegración, pero el análisis indica que no existe diferencia estadísticamente significativa. Los resultados satisfacen la especificación (tiempo de desintegración no mayor de 30 minutos).

4.4.2.- Análisis de Varianza del Metronidazol en el tiempo de desintegración

TABLA No. 42. DE ANALISIS DE LA VARIANZA DEL TIEMPO DE DESINTEGRACION.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ti	(T-1)=5	498.0833	99.61666	1.4470694	F1,gle. 0.05=2.35
tj	(t-1)=5	237.0	47.4	0.6885504	2.35
Ttj	(T-1)(t-1)=25	65.6667	2.626668	0.038156	1.62
Ek(ij)	(l-1)(T.t)=72	4956.5	68.840278		

i = 1 -- temp. (6)

j = 1 -- tiempo (6)

k = 1 -- Lote (3)

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

T - No existe efecto altamente significativo del factor temperatura en el tiempo de desintegración.

t - No existe efecto del factor tiempo en el tiempo de desintegración

Tt - No existe efecto del factor debido a la combinación de los niveles del factor temperatura con los niveles del factor tiempo en el tiempo de desintegración.

4.0.- Resultados para la estabilidad acelerada de los 3 lotes de Metronidazol

4.5.0.- DUREZA (kg)

TABLA No. 43. Resultados de la estabilidad acelerada de la dureza del Metronidazol.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	5.0	7.5	10.5	11.0	6.5	5.5
	8.5	8.5	8.5	8.5	6.5	8.5
	6.5	7.0	6.5	6.0	7.0	7.0
1.0 MES	10.5	8.5	12.5	12.0	4.5	4.5
	12.0	7.5	12.0	13.0	7.0	9.0
	9.0	9.0	12.0	8.0	9.0	9.5
1.5 MES	7.0	11.0	11.5	11.5	5.0	5.5
	7.5	8.0	8.5	9.0	8.5	7.5
	6.5	6.0	6.0	6.5	7.0	7.0
2.0 MES	10.5	7.5	12.5	12.5	4.0	4.5
	8.5	8.5	13.5	13.5	8.5	9.0
	6.5	5.5	9.5	10.0	6.0	6.0
2.5 MES	10.5	11.0	12.0	11.5	4.5	4.0
	7.0	7.5	8.5	7.5	7.5	10.0
	6.0	6.5	5.5	5.5	9.5	9.0
3.0 MES	5.0	7.5	10.5	10.5	4.5	4.0
	7.0	7.5	8.5	7.5	7.5	8.0
	5.0	6.5	5.5	5.5	6.5	4.5

Inicial lote 6020 - 5.5 kg

lote 6063 - 6.5 kg

lote 6067 - 6.0 kg

4.5.1.- Análisis de los resultados de la Dureza del Metronidazol. Prueba "t" Dunnett.

TABLA No. 44. Análisis de los resultados de la Dureza del Metronidazol. Prueba "t" Dunnett.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.38	0.96	1.44	1.44	0.30	1.15
1.0 MES	2.60	1.34	3.56**	2.89**	0.48	0.96
1.5 MES	0.57	1.25	1.56	1.73	0.48	0.38
2.0 MES	1.06	1.34	1.54	1.25	0.67	0.96
2.5 MES	1.44	0.67	3.37**	3.46**	0.09	0.28
3.0 MES	0.19	0.67	1.25	1.06	0.09	0.28

Criterio Estable si $|t| < t = 2.60 (0.95)$

Cal tab 3.18 (0.99)

Los resultados muestran que existe efecto altamente significativo en la dureza a temperaturas de 45° C y 60° C, a ciertos tiempos de muestreo.

4.5.2.- Análisis de Varianza de la Dureza del Metronidazol.

TABLA No. 45. ANALISIS DE LA VARIANZA DE LA DUREZA DEL METRONIDAZOL.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ti	(T-1)=5	139.68518	27.937036	6.22**	F1,gle, 0.05=2.35
tj	(t-1)=5	76.185183	15.237037	3.39*	2 35
Ttij	(T-1)(t-1)=25	79.31482	3.1725928	0.70738	1.62
EK(ij)	(I-1)(T.t)=72	322.91667	4.4849538		

i = 1 -- temp. (6)

j = 1 -- tiempo (6)

k = 1 -- Lote (3)

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

T - Existe efecto significativo del factor temperatura en la dureza.

t - Existe efecto del factor tiempo en la dureza

Tt - No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor temperatura con los niveles del factor tiempo en la dureza.

4.0 Resultados para la estabilidad acelerada de los 3 lotes de Metronidazol

4.6.0.- ESPESOR (mm)

TABLA No. 46. Resultados para la estabilidad acelerada de Metronidazol

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.9	4.8	4.8	4.9	4.9	4.9
	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
1.0 MES	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.9	4.8	4.9	4.8	4.8	4.9
	4.8	4.9	4.9	4.9	4.8	4.9
1.5 MES	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.8	4.8	4.9	4.9	4.8	4.8
2.0 MES	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.8	4.8	4.8	4.8	4.9	4.9
	4.8	4.9	4.8	4.8	4.9	4.8
2.5 MES	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.9
	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.9	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
3.0 MES	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.9
	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8	4.9

Inicial lote 6020 – 4.8 mm

lote 6063 - 4.8 mm

lote 6067 - 4.8 mm

4.6.1.- Análisis de los resultados del espesor del Metronidazol. Prueba "t" Dunnett

TABLA No.47. Análisis de los resultados del espesor del Metronidazol. Prueba "t" Dunnett

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	1.8	0	0.9	1.8	1.8	1.8
1.0 MES	0.9	0.9	1.8	0.9	0	1.8
1.5 MES	0	0	0.9	0.9	0	0
2.0 MES	0	0.9	0	0	0.9	0.9
2.5 MES	0.9	0	0	0	0	0.9
3.0 MES	0.9	0.9	0.9	0.9	0	1.8

Criterio Estable si $|t| < t = 2.60 (0.95)$
 cal tab 3.18 (0.99)

Los resultados de los tres lotes satisfacen la especificación (Espesor no mayor de 5mm) para las condiciones de prueba.

4.6.2.- Análisis de Varianza del espesor del Metronidazol.

TABLA No. 48. ANALISIS DE VARIANZA DEL ESPESOR DEL METRONIDAZOL.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ti	(T-1)=5	0.0093518	0.0018704	0.9181	F1,gle, 0.05=2.35
tj	(t-1)=5	0.0237963	0.0047593	2.33	2.35
Ttij	(T-1)(t-1)=25	0.0323148	0.0012926	0.63	1.62
Ek(ij)	(l-1)(T.t)=72	0.1466667	0.002037		

i = 1 -- temp. (6)

j = 1 -- tiempo (6)

k = 1 -- Lote (3)

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

T - No existe efecto significativo del factor temperatura en el espesor.

t - No existe efecto del factor tiempo en el espesor.

Tt - No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor temperatura con los niveles del factor tiempo en el espesor.

4.0.- Resultados para la estabilidad acelerada de los 3 lotes de Metronidazol

4.7.0.- DISOLUCION

TABLA No. 49. Resultados de la estabilidad acelerada de la disolución del Metronidazol.

	INICIAL	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
LOTE 6020	98.40	97.68	103.39	93.45	94.46	99.45	97.45
	98.90	95.83	99.69	96.18	93.17	100.32	92.85
	100.0	101.39	97.22	98.54	95.85	99.63	90.36
	100.0	97.07	99.99	92.45	91.20	101.41	100.45
	99.90	99.54	101.53	99.31	88.36	100.31	99.12
LOTE 6063	98.20	96.54	100.66	92.59	88.41	99.48	98.37
	98.50	97.77	96.66	99.38	90.36	99.80	92.30
	99.00	100.25	98.82	90.12	95.10	101.60	96.59
	99.10	97.46	96.97	97.22	98.54	103.20	94.75
	99.00	100.56	102.82	96.38	89.63	102.90	96.01
LOTE 6067	99.80	93.74	92.29	94.86	94.55	95.31	95.74
	97.00	98.59	93.54	93.61	88.64	99.71	98.41
	100.30	100.14	97.28	96.10	92.06	93.48	97.63
	100.20	100.77	94.16	95.79	95.79	98.10	98.32
	99.70	99.954	101.34	91.12	92.99	94.74	96.41

4.7.1.- Análisis de resultados de la disolución del Metronidazol. Prueba "t" Dunnett

TABLA No. 50. Análisis de resultados de la disolución del Metronidazol. Prueba "t" Dunnett

	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
LOTE 1	1.01	0.85	3.0*	6.21*	0.73	3.0*
LOTE 2	0.79	0.19	3.2*	6.2*	1.7	2.8*
LOTE 3	0.68	2.7*	3.9*	5.3*	2.2	1.8

Criterio Estable si $|t| < t = 2.65 (0.95)$
 cal tab 3.22 (0.99)

Los resultados muestran que existe efecto altamente significativo en la disolución a temperaturas de 45 °C, 60 °C y a 37 °C con humedades relativas, pero satisfacen la especificación (disolución no menos del 85.0%).

4.7.2 Análisis de Varianza de la disolución del Metronidazol.

TABLA No.51. ANALISIS DE VARIANZA DE LA DISOLUCION DEL METRONIDAZOL.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ci	6	563.028	93.838	* 14.95	F _{1,gle,} 0.05=2.17
Lj	2	28.5692	14.2846	2.27	3.07
CLij	12	118.89	9.9080	1.57	1.83
EK(ij)	84	527.103	6.2750		

INTERPRETACION DE LA TABLA DEL ANALISIS DE LA VARIANZA

C - Existe efecto significativo del factor condición en la disolución.

L - No existe efecto del factor lote en la disolución

CL - No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor condición con los niveles del factor lote en la disolución.

5.0.- Resultados para la estabilidad acelerada de 3 lotes de Alfametildopa.

5.1.0.- VALORACION L-7050 , 7053, 7083

TABLA No.52. Resultados de la estabilidad acelerada de la valoración de Alfametildopa.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	100.94	99.54	98.81	100.30	100.28	100.00
	100.64	99.38	100.36	99.54	102.40	99.33
	101.11	101.26	100.92	100.20	101.30	99.63
1.0 MES	99.89	101.04	97.43	101.12	98.67	98.90
	101.63	98.66	102.24	98.80	99.66	102.24
	99.97	100.44	101.02	100.02	100.80	100.55
1.5 MES	100.44	101.07	97.57	99.22	100.04	99.15
	101.44	100.20	100.32	100.41	100.84	100.04
	100.81	101.79	100.23	101.09	99.74	100.70
2.0 MES	99.22	99.76	97.45	97.38	99.75	99.55
	102.43	100.39	99.17	99.83	99.73	99.29
	100.30	100.95	99.36	100.20	100.64	100.04
2.5 MES	101.38	99.87	98.56	97.36	101.04	99.95
	99.21	101.43	100.66	100.57	101.24	100.13
	101.20	100.41	100.58	101.22	100.55	100.60
3.0 MES	99.54	100.55	98.26	100.0	99.03	101.04
	98.87	102.24	99.45	101.66	100.78	100.13
	100.55	100.83	100.46	101.20	101.45	102.19

Inicial lote 7050 - 100%
 lote 7053 - 100%
 lote 7083 - 100%

5.1.1.- Análisis de resultados de la valoración. Prueba "t" Dunnett

TABLA No. 53. Análisis de resultados de la valoración. Prueba "t" Dunnett

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.93	0.06	0.03	0.01	1.91	0.50
1.0 MES	0.51	0.004	0.24	0.02	0.42	0.81
1.5 MES	0.93	1.07	0.60	0.25	0.28	1.07
2.0 MES	0.68	0.37	1.41	0.91	0.05	0.55
2.5 MES	0.62	0.60	0.07	0.30	1.36	0.31
3.0 MES	0.36	1.26	0.64	1.0	0.60	1.62

Criterio Estable si $|t| < t = 2.6 (0.95)$
 cal tab 3.18 (0.99)

Los resultados de los 3 lotes satisfacen la especificación, (valoración de 90-110%) para las condiciones de prueba.

5.0.- Resultados de la estabilidad acelerada de la humedad de 3 lotes de Alfametildopa

5.2.0.- HUMEDAD (%)

TABLA No.54. Resultados de la estabilidad acelerada de la humedad del Alfametildopa

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	11.0	10.59	9.64	10.49	9.98	11.18
	10.53	10.40	9.36	10.39	10.95	11.24
	10.74	9.90	10.82	10.74	11.35	11.18
1.0 MES	10.86	10.34	10.26	9.10	10.79	11.24
	10.39	10.32	9.90	10.82	10.90	11.13
	13.13	10.49	10.46	9.84	10.67	11.18
1.5 MES	9.66	10.41	10.42	5.60	11.02	11.18
	10.39	10.40	10.12	8.77	11.48	11.30
	10.41	10.64	10.66	7.63	10.90	11.24
2.0 MES	10.97	11.04	6.99	4.33	11.27	10.54
	11.04	10.66	11.09	9.68	11.11	10.80
	10.60	11.09	10.96	10.04	11.37	10.75
2.5 MES	10.20	10.00	10.05	6.61	10.57	10.40
	10.51	10.31	10.46	9.84	10.10	10.35
	11.09	10.84	10.49	9.68	10.30	10.40
3.0 MES	10.64	10.29	10.09	7.47	10.69	10.25
	9.98	10.49	11.14	10.09	10.61	10.10
	9.13	9.33	9.53	9.78	10.54	10.59

Inicial lote 7050 - 10.27%

lote 7053 - 10.34%

lote 7083 - 10.48%

5.2.1.- Análisis de resultados de la humedad del Alfametildopa. Prueba de T apareada para la comparación de dos muestras relacionadas.

TABLA No. 55. Análisis de resultados de la humedad del Alfametildopa. Prueba de T apareada para la comparación de dos muestras relacionadas.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.62	0.10	0.67	0.28	2.70*	5.70*
1.0 MES	1.75	0.03	0.25	0.70	2.88*	5.59*
1.5 MES	0.36	0.19	0.05	4.84*	5.25*	5.98*
2.0 MES	0.81	0.90	1.09	3.75*	6.05*	2.27
2.5 MES	0.37	0.03	0.04	2.64*	0.27	0.13
3.0 MES	0.71	0.52	0.17	1.99	1.70	0.34

Criterio no hay diferencias estadísticamente significativas entre los promedios muestrales. $|t| < t = 1.66 (0.95)$

cal tab 2.38 (0.99)

El análisis indica que existe diferencia estadísticamente significativa a 60 °C y a humedades relativas de 25 °C y 37 °C. A ciertos tiempos de muestreo por lo que es permeable a la humedad. Los 3 lotes satisfacen la especificación (humedad de 10-13%).

5.0.- resultados para la estabilidad acelerada de 3 lotes de Alfametildopa

5.3.0.- FRIABILIDAD (%)

TABLA No. 56. Resultados de la estabilidad acelerada de la Friabilidad del Alfametildopa.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.21	0.15	0.08	0.04	0.14	0.10
	0.13	0.11	0.06	0.10	0.16	0.17
	0.21	0.18	0.10	0.08	0.27	0.15
1.0 MES	0.23	0.21	0.10	0.06	0.18	0.04
	0.12	0.14	0.09	0.08	0.14	0.15
	0.23	0.16	0.08	0.10	0.15	0.05
1.5 MES	0.19	0.18	0.05	0.10	0.23	0.15
	0.13	0.10	0.10	0.09	0.17	0.17
	0.18	0.21	0.09	0.12	0.10	0.13
2.0 MES	0.25	0.17	0.08	0.06	0.14	0.15
	0.18	0.13	0.08	0.06	0.32	0.17
	0.19	0.18	0.10	0.06	0.23	0.41
2.5 MES	0.22	0.18	0.04	0.08	0.25	0.29
	0.17	0.12	0.08	0.07	0.26	0.28
	0.24	0.19	0.09	0.10	0.28	0.35
3.0 MES	0.23	0.16	0.02	0.02	0.44	0.35
	0.10	0.06	0.09	0.06	0.44	0.50
	0.17	0.13	0.02	0.01	0.46	0.52

Inicial lote 7050 - 0.20%

lote 7053 - 0.38%

lote 7083 - 0.18%

5.3.1.- Análisis de resultados de la friabilidad del Alfametildopa. Prueba "t" Dunnett

TABLA No.57. Análisis de resultados de la friabilidad del Alfametildopa. Prueba "t" Dunnett

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.66	1.01	1.64	1.71	0.6	1.71
1.0 MES	0.57	0.79	0.95	1.64	0.91	1.64
1.5 MES	0.82	0.85	1.64	1.42	0.82	1.14
2.0 MES	0.44	0.88	1.58	1.83	0.22	0.09
2.5 MES	0.41	0.85	1.71	1.61	0.09	0.50
3.0 MES	0.82	1.29	1.99	2.12	1.83	1.93

Criterio Estable si $|t| < t = 2.60 (0.95)$

cal tab 3.18 (0.99)

El análisis indica que los resultados de los tres lotes satisfacen la especificación (friabilidad no mayor del 1% para las condiciones de prueba) y no existe un cambio significativo con respecto a los valores iniciales.

5.3.2.- Análisis de varianza de la friabilidad del Alfametildopa.

TABLA No.58. ANALISIS DE VARIANZA DE LA FRIABILIDAD DEL ALFAMETILDOPA.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ti	(T-1)=5	0.4709	0.09418	5.7078*	F _{1,gle} , 0.05=2.35
tj	(t-1)=5	0.1232	0.02464	1.4933	2.35
Ttj	(T-1)(t-1)=25	0.4199	0.016796	1.0179	1.62
Ek(ij)	(l-1)(T.t)=72	1.1937	0.0165		

i = 1 -- Temp. (6)

j = 1 -- tiempo (6)

k = 1 -- Lote (3)

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

T - Existe efecto significativo del factor temperatura en la friabilidad.

t - No existe efecto del factor tiempo en la friabilidad.

Tt - No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor temperatura con los niveles del tiempo en la friabilidad.

5.0.- Resultados de la estabilidad acelerada de 3 lotes de Alfametildopa.

5.4.0.- TIEMPO DE DESINTEGRACION (min)

TABLA No. 59. Resultados de la estabilidad acelerada de la desintegración del Alfametildopa.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	5	8	13	13	7	13
	11	13	12	13	10.5	14
	8	13	9	8	8.5	13
1.0 MES	7	9	14	14	8	19
	10	12	13	14	11.5	18
	8	10	8	9	8.5	19
1.5 MES	5	9	14	14	8.5	14
	11	12	14	13	12	7
	8	12	13	8	9	7
2.0 MES	8	9	13	14	8	17.5
	10	13	13	13	10	19
	8	11	13	9	9	19
2.5 MES	5	9	14	15	9	19
	11	13	12	13	12	20
	8	12	13	8	10	21
3.0 MES	8	8	13	15	11	17
	9	12	10	13	12	17
	7.5	8.5	8	8	10	20

Inicial Lote 7050 -- 9 min.

Lote 7053 -- 10 min.

Lote 7083 -- 5 min

5.4.1.- Análisis de los resultados del tiempo de desintegración del Alfametildopa. Prueba "t" Dunnett

TABLA No. 60. Análisis de los resultados del tiempo de desintegración del Alfametildopa. Prueba "t" Dunnett

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0	1.51	1.51	1.51	0.30	2.92*
1.0 MES	0.15	1.05	1.66	1.96	0.60	4.84*
1.5 MES	0	1.36	2.57	1.66	0.83	0.60
2.0 MES	0.30	1.36	2.27	1.81	0.45	3.06*
2.5 MES	0	1.51	2.27	1.81	1.05	5.45*
3.0 MES	0.07	0.68	1.05	1.81	1.36	4.54*

Criterio Estable si $|t| < t = 2.60 (0.95)$

cal tab 3.18 (0.99)

Los resultados indican que existe efecto significativo en el tiempo de desintegración a humedades relativas de 37 °C, pero los resultados satisfacen la especificación (Tiempo de desintegración no mayor de 30 minutos).

5.4.2.- Análisis de varianza del tiempo de desintegración del Alfametildopa.

TABLA No.61.DE ANALISIS DE VARIANZA DE LA DESINTEGRACION DEL ALFAMETILDOPA.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ti	(T-1)=5	691.8889	138.3778	19.03796**	F _{1,gle} , 0.05=2.35
tj	(t-1)=5	50.08325	10.01665	1.37889	2.35
Ttij	(T-1)(t-1)=25	248.6945	9.947779	1.36861	1.62
Ek(ij)	(I-1)(T.t)=72	523.3333	7.26852		

i = 1 -- Temp. (6)

j = 1 -- tiempo (6)

k = 1 -- Lote (3)

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

T - Existe efecto significativo del factor temperatura en el tiempo de desintegración.

t - No existe efecto del factor tiempo en el tiempo de desintegración.

Tt - No Existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor temperatura con los niveles del factor tiempo en el tiempo de desintegración.

5.0.- Resultados de la estabilidad acelerada de 3 lotes de Alfametildopa.

5.5.0.- DUREZA (kg)

TABLA No.62. Resultados de la estabilidad acelerada de la dureza del Alfametildopa.

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	10.5	11.5	10.5	9.0	10.5	12.0
	11.5	12.5	11.5	12.0	12.5	12.5
	8.5	9.5	10.0	10.5	9.5	10.0
1.0 MES	11.0	11.5	11.5	11.0	8.5	9.5
	11.5	12.5	12.0	12.5	13.0	13.0
	10.0	10.0	9.0	11.0	10.5	11.5
1.5 MES	10.0	12.0	13.0	12.0	10.0	10.0
	12.0	12.5	12.5	10.5	12.5	13.5
	10.0	10.0	9.5	10.0	8.5	12.5
2.0 MES	10.5	10.0	10.0	8.5	8.0	7.0
	12.5	12.5	13.0	13.0	9.5	10.5
	10.5	9.5	10.0	11.0	7.5	7.5
2.5 MES	11.5	12.0	9.0	9.0	7.5	8.0
	12.5	12.5	12.5	13.0	11.0	10.0
	10.0	11.0	9.0	13.0	8.0	8.5
3.0 MES	11.0	11.5	10.5	11.0	5.5	8.5
	11.5	13.0	12.5	12.0	9.0	8.5
	9.0	8.5	10.5	10.5	9.0	6.5

Inicial Lote 7050 -- 10 kg

Lote 7053 -- 7 kg.

Lote 7083 -- 7 kg

5.5.1.- Análisis de los resultados de la dureza del Alfametildopa. Prueba "t" Dunnett

TABLA No.63. Análisis de los resultados de la dureza del Alfametildopa. Prueba "t" Dunnett

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	1.0	1.47	1.24	1.16	1.31	1.62
1.0 MES	1.31	1.55	1.31	1.62	1.24	1.55
1.5 MES	1.24	1.62	1.70	1.31	1.08	1.86
2.0 MES	1.47	1.24	1.39	1.31	0.15	0.15
2.5 MES	1.55	1.78	1.0	1.7	0.38	0.38
3.0 MES	1.16	1.39	1.47	1.47	0.07	0.07

Criterio Estable si $|t| < t = 2.60 (0.95)$

cal tab 3.18 (0.99)

En base a los resultados obtenidos se demuestra que no existe un cambio significativo de la dureza con respecto a los resultados iniciales.

5.5.2.- Análisis de varianza de la dureza del Alfametildopa.

TABLA No.64. ANALISIS DE VARIANZA DE LA DUREZA DEL ALFAMETILDOPA.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ti	(T-1)=5	44.12277	8.824554	1.27	F1,gle, 0.05=2.35
tj	(t-1)=5	24.8727	4.97454	0.71	2.35
Ttj	(T-1)(t-1)=25	62.819	2.51276	0.36	1.62
Ek(ii)	(I-1)(T.t)=72	498.1667	6.91898		

i = 1 -- Temp. (6)
j = 1 -- tiempo (6)
k = 1 -- Lote (3)

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

T - No existe efecto significativo del factor temperatura en la dureza.

t - No existe efecto del factor tiempo en la dureza.

Tt - No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor temperatura con los niveles del factor tiempo en la dureza.

5.0.- Resultados de la estabilidad acelerada de 3 lotes de Alfametildopa.

5.6.0.- ESPESOR (mm).

TABLA No.65. Resultados de la estabilidad acelerada del espesor del Alfametildopa

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.9	4.9	4.8	4.9	4.8	4.9
	4.9	4.9	4.9	4.8	4.8	4.8
1.0 MES	4.9	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.9	4.9	4.9	4.9	5.0	4.9
	4.9	4.9	4.9	4.8	4.9	4.9
1.5 MES	4.9	4.9	4.8	4.9	4.8	4.8
	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8	4.8
	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8	4.8
2.0 MES	4.9	4.8	4.8	4.9	4.9	4.9
	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8	4.8
	4.9	4.9	4.9	4.8	4.9	4.9
2.5 MES	4.8	4.8	4.8	4.8	4.9	4.8
	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8
	4.9	4.8	4.9	4.8	4.8	4.9
3.0 MES	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
	4.9	4.9	4.9	4.8	4.9	4.8
	4.9	4.9	4.8	4.9	4.9	4.8

Inicial Lote 7050 -- 4.8 mm

Lote 7053 -- 4.8 mm.

Lote 7083 -- 4.9 mm

5.6.1.- Análisis de los resultados del espesor del Alfametildopa. Prueba. "t" Dunnett.

TABLA No.66. Análisis de los resultados del espesor del Alfametildopa. Prueba. "t" Dunnett

TIEMPO	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
0.5 MES	0.57	0.57	0	0	0.57	0.57
1.0 MES	1.15	0.57	0.57	0	1.15	0.57
1.5 MES	1.15	1.15	0.57	1.15	0.57	0.57
2.0 MES	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57
2.5 MES	0.57	0	0.570	0	0.57	0
3 0 MES	0.57	0.57	0	0	0.57	0.57

Criterio Estable si $t \leq t_{\text{cal}} = 2.60 (0.95)$
 $\text{cal tab } 3.18 (0.99)$

Los resultados de los tres lotes satisfacen la especificación (Espesor no mayor de 5mm) para las condiciones de prueba, no se modifican respecto a los valores iniciales.

5.6.2.- Análisis de varianza del espesor del Alfametildopa.

TABLA No.67. ANALISIS DE VARIANZA DEL ESPESOR DEL ALFAMETILDOPA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ti	(T-1)=5	2.1111	0.42222	0.84	F1,gle, 0.05=2.35
tj	(t-1)=5	1.5555	0.3111	0.62	2.35
Tij	(T-1)(t-1)=25	5.0001	0.20	0.40	1.62
Ek(ij)	(l-1)(T.t)=72	36	0.5		

i = 1 -- Temp. (6)

j = 1 -- tiempo (6)

k = 1 -- Lote (3)

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

T - No existe efecto significativo del factor temperatura en el espesor

t - No existe efecto del factor tiempo en el espesor.

Tt - No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor temperatura con los niveles del factor tiempo en el espesor.

5.0.- Resultados de la estabilidad acelerada de 3 lotes de Alfametildopa

5.7.0.- DISOLUCION

TABLA No.68.Resultados de la estabilidad acelerada de la disolución del Alfametildopa.

	INICIAL	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
LOTE 7050	101.9	98.10	98.92	102.17	95.38	100.98	99.46
	102.1	89.65	104.82	102.44	96.19	88.84	100.26
	95.8	103.65	99.99	103.79	95.10	98.08	103.48
	99.1	92.92	107.23	99.48	98.10	100.19	90.61
	103.0	101.37	105.89	95.43	96.74	97.55	99.72
LOTE 7053	99.3	101.37	100.28	107.83	100.84	101.35	98.66
	99.9	102.73	100.55	101.63	102.73	97.31	97.85
	96.7	97.83	96.74	100.28	105.70	104.54	93.01
	99.7	102.46	97.01	101.90	105.97	101.88	92.21
	99.6+	92.92	99.74	94.89	103.00	102.42	98.39
LOTE 7083	95.8	98.18	98.13	97.86	92.92	96.78	102.27
	95.8	98.15	100.84	94.62	93.20	97.85	98.39
	95.8	98.90	102.73	97.32	89.83	100.80	99.73
	98.5	99.17	97.32	97.59	85.02	97.58	93.82
	96.9	98.90	101.38	98.40	91.02	98.65	92.21

5.7.1.- Análisis de resultados de la disolución del Alfametildopa. Prueba "t" Dunnett

TABLA No. 69. Análisis de resultados de la disolución del Alfametildopa. Prueba "t" Dunnett

	25°C	37°C	45°C	60°C	25°C HR	37°C HR
LOTE 1	2.27	2.08	0.19	2.84*	2.27	1.16
LOTE 2	0.29	0.12	1.58	3.21*	1.72	2.10
LOTE 3	1.45	2.51	0.47	4.29*	1.29	0.28

Criterio Estable si $t_{cal} < t_{tab}$ = 2.65 (0.95)
 t_{cal} 3.22 (0.99)

Los resultados muestran que existe efecto altamente significativo en la disolución a 60° C en los tres lotes, pero satisfacen la especificación (disolución no menos del 80.0 %).

5.7.2. Análisis de varianza de la disolución de Alfametildopa.

TABLA No. 70. ANALISIS DE VARIANZA DE LA DISOLUCION DE ALFAMETILDOPA.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CAL	F CRITICA
Ci	6	170.5265	28.4210	* 2.76	F _{1,gle, 0.05} =2.17
Lj	2	180.0608	90.0304	* 8.77	3.07
CLij	12	486.311	40.5259	* 3.94	1.83
Ek(ij)	84	862.02	10.2621		

INTERPRETACION DE LA TABLA DEL ANALISIS DE LA VARIANZA

C - Existe efecto del factor condición en la disolución

L - Existe efecto del factor lote en la disolución.

CL - Existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor condición con los niveles del factor lote en la disolución.

C. FECHA DE CADUCIDAD (METRONIDAZOL)

El Metronidazol es capaz de sufrir hidrólisis alcalina, esta hidrólisis degradativa es característica de energías de activación que van de 16.1 a 23.1 kcal/mol y también es capaz de sufrir oxidación.

- Se asume el orden de la reacción (primer orden).
- Una energía de activación mínima y máxima (para este caso se eligen 15 y 30 cal/mol).
- Una fecha de caducidad (en este caso se indica de por lo menos 2 años).

1) Orden de reacción.

$$C = C_0 e^{-kt} \quad t_{0.90} \Rightarrow C = 0.9 C_0$$

$$0.9C_0 = C_0 e^{-kt_{0.90}}$$

$$\ln 0.9 = -k t_{0.90}$$

$$\ln 1/0.9 = k t_{0.90}$$

$$\ln (1.11111) = k t_{0.90}$$

$$k = 0.105360515 / 24 \text{ meses} = 0.00439 / \text{mes}$$

2) Calcular: $E_a \text{ max.} = 30\,000 \text{ cal/mol}$
 $A \text{ max.} = ?$

$E_a \text{ min.} = 15\,000 \text{ cal/mol}$
 $A \text{ min.} = ?$

Tenemos: $k = 0.00439 / \text{mes.}$
 $T = 25^\circ\text{C} + 273.15 \text{ }^\circ\text{K} = 298.15 \text{ }^\circ\text{K}$
 $1.987 \text{ cal/mol }^\circ\text{K}$

Amaxima.

$$k = A e^{-E_a/RT}$$

$$\ln k = \ln A - E_a \text{ max.} / RT$$

$$\ln A = \ln k + E_a \text{ max.} / RT$$

$$\ln A = \ln (0.00439 / \text{mes}) + (30\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol }^\circ\text{K})(298.15 \text{ }^\circ\text{K})$$

$$A_{\text{maxima}} = 4.3139 \times 10^{19}$$

Aminima.

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

$$\ln k = \ln A - E_a \text{ min.} / RT$$

$$\ln A = \ln k + E_a \text{ min.} / RT$$

$$\ln A = \ln(0.00439 / \text{mes}) + (15\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol } ^\circ\text{k})(298.15 \text{ } ^\circ\text{k})$$

$$\text{Aminima} = 4.3518 \times 10^8$$

3) Calcular: 37 °C 45 °C 60 °C
 k_{37°C} k_{45°C} k_{60°C} = ?

Tenemos: A max. = 4.3139 x 10¹⁹

Ea max. = 30 000 cal/mol

A min. = 4.3518x10⁸

Ea min. = 15 000 cal/mol

R = 1.987 cal/mol °k

T = 37 °C + 273.15 °k = 310.15 °k

T = 45 °C + 273.15 °k = 318.15 °k

T = 60 °C + 273.15 °k = 333.15 °k

$$k_{37^\circ\text{C max}} = Ae^{-E_a/RT}$$

$$k_{37^\circ\text{C max}} = 4.3139 \times 10^{19} e^{- (30\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol } ^\circ\text{k})(310.15 \text{ } ^\circ\text{k})} = 0.0311432$$

$$k_{37^\circ\text{C min}} = 4.3518 \times 10^8 e^{- (15\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol } ^\circ\text{k})(310.15 \text{ } ^\circ\text{k})} = 0.0116927$$

$$k_{45^\circ\text{C max}} = 4.3139 \times 10^{19} e^{- (30\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol } ^\circ\text{k})(318.15 \text{ } ^\circ\text{k})} = 0.1059194$$

$$k_{45^\circ\text{C min}} = 4.3518 \times 10^8 e^{- (15\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol } ^\circ\text{k})(318.15 \text{ } ^\circ\text{k})} = 0.021563617$$

$$k_{60^\circ\text{C max}} = 4.3139 \times 10^{19} e^{- (30\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol } ^\circ\text{k})(333.15 \text{ } ^\circ\text{k})} = 0.8972866$$

$$k_{60^\circ\text{C min}} = 4.3518 \times 10^8 e^{- (15\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol } ^\circ\text{k})(333.15 \text{ } ^\circ\text{k})} = 0.062234244$$

4) Calcular: tiempo 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 meses

$$C_{\text{max}} = ?$$

$$C_{\text{min}} = ?$$

Tenemos: $k_{37^{\circ}\text{C max}} = 0.031143285$

$k_{37^{\circ}\text{C min}} = 0.0116927$

$K_{45^{\circ}\text{C max}} = 0.1059194$

$k_{45^{\circ}\text{C min}} = 0.021563617$

$k_{60^{\circ}\text{C max}} = 0.897286600$

$k_{60^{\circ}\text{C min}} = 0.062234244$

37 °C

$C_{\text{max}} = C_0 e^{-kt}$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.0311432)(0.5 \text{ mes})} = 98.45$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.0116927)(0.5 \text{ mes})} = 99.41$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.0311432)(1.0 \text{ mes})} = 96.93$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.0116927)(1.0 \text{ mes})} = 98.83$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.0311432)(1.5 \text{ mes})} = 95.43$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.0116927)(1.5 \text{ mes})} = 98.26$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.0311432)(2.0 \text{ mes})} = 93.96$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.0116927)(2.0 \text{ mes})} = 97.68$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.0311432)(2.5 \text{ mes})} = 92.50$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.0116927)(2.5 \text{ mes})} = 97.11$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.0311432)(3.0 \text{ mes})} = 91.08$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.0116927)(3.0 \text{ mes})} = 96.55$

45 °C

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.1059194)(0.5 \text{ mes})} = 94.84$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.021563617)(0.5 \text{ mes})} = 98.92$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.1059194)(1.0 \text{ mes})} = 89.94$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.021563617)(1.0 \text{ mes})} = 97.86$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.1059194)(1.5 \text{ mes})} = 85.31$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.021563617)(1.5 \text{ mes})} = 96.81$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.1059194)(2.0 \text{ mes})} = 80.90$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.021563617)(2.0 \text{ mes})} = 95.77$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.1059194)(2.5 \text{ mes})} = 76.73$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.021563617)(2.5 \text{ mes})} = 94.75$

$C_{\text{max}} = 100 e^{-(0.1059194)(3.0 \text{ mes})} = 72.77$

$C_{\text{min}} = 100 e^{-(0.021563617)(3.0 \text{ mes})} = 93.73$

60 °C

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(0.5\text{mes})} = 63.84$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(1.0\text{mes})} = 40.76$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(1.5\text{mes})} = 26.02$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(2.0\text{mes})} = 16.61$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(2.5\text{mes})} = 10.61$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(3.0\text{mes})} = 6.77$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.062234244)(0.5\text{mes})} = 96.91$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.062234244)(1.0\text{mes})} = 93.91$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.062234244)(1.5\text{mes})} = 91.01$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.062234244)(2.0\text{mes})} = 88.20$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.062234244)(2.5\text{mes})} = 85.47$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.062234244)(3.0\text{mes})} = 82.83$$

TABLA No. 70. VALORACION DE TRES LOTES DE METRONIDAZOL TAB

L-6020
L-6063
L-6067

VALORES PARA k mínima VALORES PARA k máxima

T	37°C	45°C	60°C	37°C	45°C	60°C	37°C	45°C	60°C	37°C	45°C	60°C	37°C HR 75%
k	0.031143285	0.1059194	0.8972866	0.0116927	0.021563617	0.062234244							
0.5	98.45	94.84	63.84	99.41	98.92	96.91	100.52	100.52	101.16	100.13	99.26	99.80	100.99
1.0	96.93	89.94	40.76	98.83	97.86	93.91	98.85	100.65	99.37	100.50	100.81	98.46	101.06
1.5	95.43	85.31	26.02	98.26	96.81	91.01	99.31	100.20	99.81	99.96	99.78	99.52	101.29
2.0	93.96	80.90	16.61	97.68	95.77	88.20	99.39	99.78	99.22	100.13	100.00	100.76	100.14
2.5	92.50	76.73	10.61	97.11	94.75	85.47	98.48	98.73	100.03	99.25	99.62	100.20	100.50
3.0	91.08	72.77	6.77	96.55	93.73	82.83	99.37	99.20	100.80	100.75	99.20	100.80	98.45
							98.46	98.46	99.02	98.45	100.38	99.87	100.30
							99.10	99.54	99.16	101.01	99.64	99.89	99.89
							100.71	99.76	99.59	100.65	101.03	100.77	100.65
							99.64	99.76	100.00	101.11	101.24	100.46	101.11
							98.86	99.64	100.42	100.55	98.86	99.64	100.42

CRITERIO: Si los valores de valoración son mayores que los valores estimados en la tabla mostrada se predice una fecha de caducidad mínima a 2 años Y si son menores se predice una fecha de caducidad menor a 2 años. Se concluye que tiene una fecha de caducidad mayor de 2 años.

D. FECHA DE CADUCIDAD (ALFAMETILDOPA)

La Alfametildopa es capaz de sufrir hidrólisis alcalina y oxidación.

a) Se asume el orden de la reacción (primer orden).

b) Una energía de activación mínima y máxima (para este caso se eligen 10 y 30 cal/mol). Esto se toma en base a los estudios cinéticos que indican que la mayoría de las energías de activación de un número de compuestos se encuentran dentro de 10 - 100 kcal/mol. (6).

c) Una fecha de caducidad (en este caso se indica de por lo menos 2 años).

1) Orden de reacción.

$$C = C_0 e^{-k t} \quad t_{0.90} \Rightarrow C = 0.9 C_0$$

$$0.9 C_0 = C_0 e^{-k t_{0.90}}$$

$$\ln 0.9 = -k t_{0.90}$$

$$\ln 1/0.9 = k t_{0.90}$$

$$\ln (1.11111) = k t_{0.90}$$

$$k = 0.105360515 / 24 \text{ meses} = 0.00439 / \text{mes}$$

2) Calcular: $E_a \text{ max.} = 30\,000 \text{ cal/mol}$
 $A \text{ max.} = ?$

$E_a \text{ min.} = 10\,000 \text{ cal/mol}$
 $A \text{ min.} = ?$

Tenemos: $k = 0.00439 / \text{mes.}$
 $T = 25^\circ\text{C} + 273.15 \text{ }^\circ\text{K} = 298.15 \text{ }^\circ\text{K}$
 $1.987 \text{ cal/mol }^\circ\text{K}$

Amaxima.
 $k = A e^{-E_a / RT}$

$$\ln k = \ln A - E_a \text{ max.} / RT$$

$$\ln A = \ln k + E_a \text{ max.} / RT$$

$$\ln A = \ln (0.00439 / \text{mes}) + (30\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol }^\circ\text{K})(298.15 \text{ }^\circ\text{K})$$

$$A_{\text{maxima}} = 4.3139 \times 10^{19}$$

Aminima.

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

$$\ln k = \ln A - E_a \text{ min.} / RT$$

$$\ln A = \ln k + E_a \text{ min.} / RT$$

$$\ln A = \ln (0.00439 / \text{mes}) + (10\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol } ^\circ\text{k})(298.15 \text{ } ^\circ\text{k})$$

$$\text{Aminima} = 94030.53$$

3) Calcular: 37 °C 45 °C 60 °C
 $k_{37^\circ\text{C}}$ $k_{45^\circ\text{C}}$ $k_{60^\circ\text{C}}$ = ?

Tenemos: A max. = 4.3139×10^{19} E_a max. = 30 000 cal/mol
 A min. = 94030.53 E_a min. = 10 000 cal/mol
 R = 1.987 cal/mol °k
 T = 37 °C + 273.15 °k = 310.15 °k
 T = 45 °C + 273.15 °k = 318.15 °k
 T = 60 °C + 273.15 °k = 333.15 °k

$$k_{37^\circ\text{C max}} = Ae^{-E_a/RT} - (30\,000 \text{ cal/mol}) / (1.987 \text{ cal/mol } ^\circ\text{k})(310.15 \text{ } ^\circ\text{k})$$

$$k_{37^\circ\text{C max}} = 4.3139 \times 10^{19} e^{-30\,000 / (1.987)(310.15)} = 0.0311432$$

$$k_{37^\circ\text{C min}} = 94030.53 e^{-10\,000 / (1.987)(310.15)} = 0.0084353$$

$$k_{45^\circ\text{C max}} = 4.3139 \times 10^{19} e^{-30\,000 / (1.987)(318.15)} = 0.1059194$$

$$k_{45^\circ\text{C min}} = 94030.53 e^{-10\,000 / (1.987)(318.15)} = 0.0126854$$

$$k_{60^\circ\text{C max}} = 4.3139 \times 10^{19} e^{-30\,000 / (1.987)(333.15)} = 0.8972866$$

$$k_{60^\circ\text{C min}} = 94030.53 e^{-10\,000 / (1.987)(333.15)} = 0.0258596$$

4) Calcular: tiempo 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 meses

$$C_{\max} = ?$$

$$C_{\min} = ?$$

Tenemos: $k_{37^{\circ}\text{C max}} = 0.031143285$

$$K_{45^{\circ}\text{C max}} = 0.1059194$$

$$k_{60^{\circ}\text{C max}} = 0.8972866$$

$$k_{37^{\circ}\text{C min}} = 0.0084353$$

$$k_{45^{\circ}\text{C min}} = 0.0126854$$

$$k_{60^{\circ}\text{C min}} = 0.0258596$$

37 °C

$$C_{\max} = C_0 e^{-k t}$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(-0.0311432)(0.5 \text{ mes})} = 98.45$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(-0.0311432)(1.0 \text{ mes})} = 96.93$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(-0.0311432)(1.5 \text{ mes})} = 95.43$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(-0.0311432)(2.0 \text{ mes})} = 93.96$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(-0.0311432)(2.5 \text{ mes})} = 92.50$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(-0.0311432)(3.0 \text{ mes})} = 91.08$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(-0.0084353)(0.5 \text{ mes})} = 99.57$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(-0.0084353)(1.0 \text{ mes})} = 99.16$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(-0.0084353)(1.5 \text{ mes})} = 98.74$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(-0.0084353)(2.0 \text{ mes})} = 98.32$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(-0.0084353)(2.5 \text{ mes})} = 97.91$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(-0.0084353)(3.0 \text{ mes})} = 97.50$$

45 °C

$$C_{\max} = 100 e^{-(-0.1059194)(0.5 \text{ mes})} = 94.84$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(-0.1059194)(1.0 \text{ mes})} = 89.94$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(-0.1059194)(1.5 \text{ mes})} = 85.30$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(-0.0126854)(0.5 \text{ mes})} = 99.36$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(-0.0126854)(1.0 \text{ mes})} = 98.73$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(-0.0126854)(1.5 \text{ mes})} = 98.11$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.1059194)(2.0\text{mes})} = 80.90$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.1059194)(2.5\text{mes})} = 76.73$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.1059194)(3.0\text{mes})} = 72.77$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.0126854)(2.0\text{mes})} = 97.49$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.0126854)(2.5\text{mes})} = 96.87$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.0126854)(3.0\text{mes})} = 96.26$$

60 °C

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(0.5\text{mes})} = 63.84$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(1.0\text{mes})} = 40.76$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(1.5\text{mes})} = 26.02$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(2.0\text{mes})} = 16.61$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(2.5\text{mes})} = 10.61$$

$$C_{\max} = 100 e^{-(0.8972866)(3.0\text{mes})} = 6.77$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.0258596)(0.5\text{mes})} = 98.71$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.0258596)(1.0\text{mes})} = 97.44$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.0258596)(1.5\text{mes})} = 96.19$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.0258596)(2.0\text{mes})} = 94.95$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.0258596)(2.5\text{mes})} = 93.73$$

$$C_{\min} = 100 e^{-(0.0258596)(3.0\text{mes})} = 92.53$$

TABLA No. 71. VALORACION DE TRES LOTES DE ALFAMETILDOPA TAB

L - 7050
L - 7053
L - 7083

T	VALORES PARA k máxima			VALORES PARA k mínima			37°C	45°C	60°C	37°C HR 75%
	37°C	45°C	60°C	37°C	45°C	60°C				
k	0.031143285	0.1059194	0.8972866	0.0084353	0.0126854	0.0258596				
0.5	98.45	94.84	63.84	99.57	99.36	98.71	99.54 99.38 101.26	98.81 100.36 100.92	100.30 99.54 100.20	100.00 99.33 99.63
1.0	96.93	89.94	40.76	99.16	98.73	97.44	101.04 98.66 100.44	97.43 102.24 101.02	101.12 98.80 100.02	98.90 102.24 100.55
1.5	95.43	85.30	26.02	98.74	98.11	96.19	101.07 100.20 101.79	97.57 100.32 100.23	99.22 100.41 101.09	99.15 100.04 100.70
2.0	93.96	80.90	16.61	98.32	97.49	94.95	99.76 100.39 100.95	97.45 99.17 99.36	97.38 99.83 100.20	99.55 99.29 100.04
2.5	92.50	76.73	10.61	97.91	96.87	93.73	99.87 101.43 100.41	98.56 100.66 100.58	97.36 100.57 101.22	99.25 100.13 100.60
3.0	91.08	72.77	6.77	97.50	96.26	92.53	100.55 102.24 100.83	98.26 99.45 100.46	100.00 101.66 101.20	101.04 100.13 102.19

CRITERIO: Si los valores de valoración son mayores que los valores estimados en la tabla mostrada se predice una fecha de caducidad mínima a 2 años Y si son menores se predice una fecha de caducidad menor a 2 años Se concluye que tiene una fecha de caducidad mayor de 2 años

IX.- ANALISIS DE RESULTADOS

El objetivo principal en este trabajo fue el de contar con un método analítico para el estudio de estabilidad en la cuantificación del Metronidazol tabletas y en la cuantificación de Alfametildopa tabletas.

Para lograr este objetivo se evaluó la selectividad de los métodos propuestos con la prueba de especificidad, la cuál se llevo a cabo sometiendo muestras de materia prima, placebo y el producto terminado a diferentes condiciones de degradación, como se presenta en la tabla No. 14 para Metronidazol y en la tabla No.23 para Alfametildopa.

Las muestras se analizaron utilizando el método descrito por espectrofotometría y los resultados obtenidos se presentan en las mismas tablas.

Para comprobar que no existían productos de degradación que interfirieran con el análisis del Metronidazol y Alfametildopa, se analizaron las mismas muestras por un método de cromatografía en capa delgada en las condiciones de operación que aparecen en la hoja No.34 Para Metronidazol y en la hoja No. 34 Para Alfametildopa.

En las muestras de materia prima y de producto terminado para Metronidazol se obtuvieron manchas principales con un $R_f=0.58$ que corresponde al Metronidazol y las otras manchas presentes corresponden a productos de degradación.

En las muestras de materia prima y de producto terminado para Alfametildopa se obtuvieron manchas principales con un $R_f=0.50$ que corresponde al Alfametildopa y las otras manchas presentes corresponden a productos de degradación.

Para Metronidazol se tomó como punto de referencia una placa revelada, se rasparon las demás cromatoplasas, separando las manchas principales del resto de la sílica para cada una de las muestras. Los dos segmentos de sílica se reconstituyeron con el ácido clorhídrico 0.1N, se agitaron y se siguió el método descrito para su análisis pag 28. Los resultados de la tabla No. 14, mostraron que los cromatogramas obtenidos de la solución provenientes del resto de la sílica no presentaban picos a los tiempos de

retención del Metronidazol, por lo tanto se puede concluir que el método es específico.

Para Alfametildopa se tomó como punto de referencia una placa revelada, se rasparon las demás cromatoplasas, separando las manchas principales del resto de la sílica para cada una de las muestras. Los dos segmentos de sílica se reconstituyeron con el ácido sulfúrico 0.1N, se agitaron y se siguió el método descrito para su análisis pag 29. Los resultados de la tabla No. 23 mostraron que los cromatogramas obtenidos de la solución provenientes del resto de la sílica no presentaban picos a los tiempos de retención del Alfametildopa, pero se presentó una interferencia de tipo aditiva en la hidrólisis alcalina. Por lo tanto el método no es específico de estabilidad y como otra alternativa se validó el método colorimétrico, el cuál resulto específico de estabilidad.

A través de la evaluación estadística de los datos obtenidos $m = 0.0381$, $b = 0.0082$, $r^2 = 0.999829$ durante la validación del método espectrofotométrico del **Metronidazol** el comportamiento del sistema es lineal en el intervalo de concentraciones trabajadas como lo muestran los resultados en la página 44. Y la desviación de los datos alrededor de la recta de regresión ajustada no resultó ser significativa.

El valor del coeficiente de variación permite dar por hecho que el método satisface los requisitos para ser considerado preciso al ser el coeficiente de variación (0.4236) menor al 3.0% y dado que el análisis de la varianza para los analistas $F_{cal} = 17.75 < F_{tab} = 18.51$ y para el día anidado en el analista $F_{cal} = 0.22 < F_{tab} = 3.63$, no resultaron estadísticamente diferentes a un nivel de significancia del 95%, el método del Metronidazol se considera reproducible por cualquier analista en cualquier día.

Es Exacto porque el coeficiente de variación (0.5049) es menor del 3.0% y en el IC del 97.5% (99.73 a 100.45) para la media ($\bar{y} = 100.094$) está localizado el valor de 100.0%.

Existe una fuerte correlación ente las variables cantidad adicionada y cantidad cuantificada al tener un coeficiente de correlación (0.9994) mayor a 0.99 y al ser el porcentaje de recobro (99.92%) no significativamente diferente a 100% a un nivel de confianza del 97.5% y un coeficiente de variación (0.4482) menor del 3.0%, por lo tanto se dice que el método del Metronidazol es lineal.

El valor obtenido entre los porcentajes de recobro de las muestras sometidas al estudio de estabilidad no difiere más del 2% con respecto al porcentaje original y la prueba de Dunnett fueron la estimación que permitió asumir la confiabilidad de los resultados de que las muestras de Metronidazol se analicen dentro de las 24 horas después de haber sido preparadas en condiciones ambiente y oscuridad y en refrigeración antes de 6 horas.

A través de la evaluación estadística de los datos obtenidos $m = 0.0119$, $b = 0.0019$, $r^2 = 0.99964$ durante la validación del método espectrofotométrico del **Alfametilidopa** el comportamiento del sistema es lineal en el intervalo de concentraciones trabajadas como lo muestran los resultados en la página 51. Y la desviación de los datos alrededor de la recta de regresión ajustada no resultó ser significativa.

El valor del coeficiente de variación permite dar por hecho que el método satisface los requisitos para ser considerado preciso al ser el coeficiente de variación (0.3993) menor al 3.0% y dado que el análisis de la varianza para los analistas $F_{cal} = 14.66 < F_{tab} = 18.51$ y para el día anidado en el analista $F_{cal} = 0.30 < F_{tab} = 3.63$, no resultaron estadísticamente diferentes a un nivel de significancia del 95%, el método del Alfametildopa se considera reproducible por cualquier analista en cualquier día.

Es Exacto porque el coeficiente de variación (0.2802) es menor del 3.0% y en el IC del 97.5% (99.82 a 100.22) para la media ($y = 100.02$) está localizado el valor de 100.0%.

Existe una fuerte correlación entre las variables cantidad adicionada y cantidad cuantificada al tener un coeficiente de correlación (0.999818) mayor a 0.99 y al ser el porcentaje de recobro (100.58 %) no significativamente diferente a 100% a un nivel de confianza del 97.5% y un coeficiente de variación (0.2816) menor del 3.0%, por lo tanto se dice que el método del Alfametildopa es lineal.

El valor obtenido entre los porcentajes de recobro de las muestras sometidas al estudio de estabilidad no difiere más del 2% con respecto al porcentaje original y la prueba de Dunnett fueron la estimación que permitió asumir la confiabilidad de los resultados de que las muestras de Alfametildopa se analicen dentro de las 24 horas después de haber sido preparadas en condiciones ambiente y oscuridad y en refrigeración antes de 6 horas.

ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LA ESTABILIDAD DEL METRONIDAZOL.

De acuerdo a los resultados obtenidos para Metronidazol tabletas en cuanto a los parámetros físicos observamos que estos se mantienen estables en todas las temperaturas durante todo el período de prueba de 3 meses.

Los resultados demostraron que la técnica seguida para la fabricación del producto Metronidazol tabletas es válida ya que se conserva el aspecto físico y la estabilidad del principio activo.

Después de realizar el estudio de estabilidad al producto Metronidazol tabletas, se determina que la ley de Arrhenius no es aplicable en este caso, ya que en el lapso en el cual se llevan las pruebas, que fue de 3 meses, y las temperaturas de exposición (25 °C, 37 °C, 45 °C, 60 °C, 25 °C HR= 75% y 37 °C HR = 75 %) los activos no presentan una degradación mayor al 3%. Y al determinar el orden de reacción por el método gráfico, graficando concentración contra tiempo, Ln de la concentración contra tiempo e inverso de la concentración contra tiempo y obtener la ecuación de la recta para cada gráfica por el método de los mínimos cuadrados y su valor de coeficiente de correlación para cada recta, ninguna de las gráficas tuvo el coeficiente de correlación cercano a 1, todos los coeficientes de correlación fueron bajos por lo que no se pudo obtener el orden de reacción

Se asumió de primer orden porque en la comparación de las reacciones de orden cero, primer orden y de segundo orden en el primer año de reacción la vida media, $t_{1/2}$, muestra que la proporción de degradación para una reacción de segundo orden son más rápidas que las reacciones de primer orden y estas a su vez más rápidas que las reacciones de orden cero, siendo muy raras las reacciones de segundo orden.

Como ya se expuso anteriormente la fecha de caducidad no se puede determinar por el método de Arrhenius, sin embargo, empleando el método de reacciones de referencia (24) en el cual uno considera el valor usual de la energía de activación y normal la fecha de caducidad. Se debe seleccionar un valor bajo de energía de activación y relacionarlo con las constantes de proporción a través de la ecuación de Arrhenius. Así el curso de degradación que es la cantidad de descomposición como una función de tiempo y temperatura, seguida por un compuesto depende únicamente del valor del calor de activación y no del orden de reacción o de cualquier otro factor.

De los resultados obtenidos de la prueba "t" Dunnett en la valoración del principio activo de cada uno de los 3 lotes piloto ensayados, podemos concluir que el producto Metronidazol tabletas es estable y se conserva dentro

de los límites de pureza y concentración con una valoración mayor al 95% por un período alrededor de los 2 años; pero podemos predecir qué en condiciones de envejecimiento natural, el tiempo de vida será mayor al que representa haber sujetado al producto a pruebas aceleradas.

En la humedad del Metronidazol, con la prueba T apareada para la comparación de dos muestras relacionadas, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los promedios muestrales a 25 °C, 37 °C, 45 °C y 60 °C, pero si existe una diferencia estadísticamente significativa a humedades relativas del 75 % a 25 °C y 37 °C, por lo que es permeable a la humedad.

En los resultados de friabilidad del Metronidazol con la prueba " t " Dunnett y 2 criterios de clasificación el análisis indica que los resultados de los 3 lotes satisfacen la especificación friabilidad no mayor del 1% para las condiciones de prueba y no existe un cambio significativo con respecto a sus valores iniciales, y en el análisis de varianza no existe efecto altamente significativo del factor temperatura en la friabilidad, ni del factor tiempo en la friabilidad, y no existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor Temperatura con los niveles del factor tiempo en la friabilidad.

En el tiempo de desintegración del Metronidazol con la prueba " t " Dunnett y 2 criterios de clasificación el análisis indica que a los 3 meses se detecta el mayor aumento en el tiempo de desintegración pero no existe diferencia estadísticamente significativa, los resultados satisfacen la especificación (tiempo de desintegración no mayor de 30 min.). Y en el análisis de Varianza no existe efecto altamente significativo del factor Temperatura en el tiempo de desintegración, no existe efecto del factor tiempo en el tiempo de desintegración y no existe efecto del factor debido a la combinación de los niveles del factor Temperatura con los niveles del factor tiempo en el tiempo de desintegración.

En el análisis de la Dureza del Metronidazol con con la prueba " t " Dunnett y 2 criterios de Clasificación los resultados muestran que existe efecto altamente significativo en la dureza a temperaturas de 45 °C y 60 °C a ciertos tiempos de muestreo. En el análisis de la Varianza existe efecto significativo del factor Temperatura en la dureza, existe efecto del factor tiempo en la dureza y no existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor temperatura con los niveles del factor tiempo en la dureza.

En el análisis de la Disolución del Metronidazol , la prueba " t " Dunnett y 2 criterios de Clasificación muestran que existe efecto altamente significativo en la Disolución a Temperaturas de 45 °C , 60 °C y a 37 °C con humedades relativas del 75 %, pero satisfacen la especificación Disolución no menos del 85 %. Y el análisis de Varianza muestra que existe efecto significativo del factor condición en

la Disolución, no existe efecto del factor lote en la Disolución y no existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor condición con los niveles del factor lote en la Disolución.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA ESTABILIDAD DE ALFAMETILDOPA.

De acuerdo a los resultados obtenidos para Alfametildopa tabletas en cuanto a los parámetros físicos observamos que estos se mantienen estables en todas las temperaturas durante todo el periodo de prueba de 3 meses.

Los resultados demostraron que la técnica seguida para la fabricación del producto Alfametildopa tabletas es válida ya que se conserva el aspecto físico y la estabilidad del principio activo.

Después de realizar el estudio de estabilidad al producto Alfametildopa tabletas, se determina que la ley de Arrhenius no es aplicable en este caso, ya que en el lapso en el cual se llevan las pruebas, que fue de 3 meses, y las temperaturas de exposición (25 °C, 37 °C, 45 °C, 60 °C, 25 °C HR= 75% y 37 °C HR = 75 %) los activos no presentan una degradación mayor al 3%. Y al determinar el orden de reacción por el método gráfico, graficando concentración contra tiempo, Ln de la concentración contra tiempo e inverso de la concentración contra tiempo y obtener la ecuación de la recta para cada gráfica por el método de los mínimos cuadrados y su valor de coeficiente de correlación para cada recta, ninguna de las gráficas tuvo el coeficiente de correlación cercano a 1, todos los coeficientes de correlación fueron bajos por lo que no se pudo obtener el orden de reacción.

Se asumió de primer orden porque en la comparación de las reacciones de orden cero, primer orden y segundo orden en el primer año de reacción la vida media, $t_{1/2}$, muestra que la proporción de degradación para una reacción de segundo orden son más rápidas que las reacciones de primer orden y estas a su vez más rápidas que las reacciones de orden cero, siendo muy raras las reacciones de segundo orden.

Como ya se expuso anteriormente la fecha de caducidad no se puede determinar por el método de Arrhenius, sin embargo, empleando el método de reacciones de referencia (24) en el cual uno considera el valor usual de la energía de activación y normal la fecha de caducidad. Se debe seleccionar un valor bajo de energía de activación y relacionarlo con las constantes de proporción a través de la ecuación de Arrhenius. Así el curso de degradación que es la cantidad de descomposición como una función de tiempo y

temperatura, seguida por un compuesto depende únicamente del valor del calor de activación y no del orden de reacción o de cualquier otro factor.

De los resultados obtenidos de la prueba de t dunnett en la valoración del principio activo de cada uno de los 3 lotes piloto ensayados, podemos concluir que el producto Alfametildopa tabletas es estable y se conserva dentro de los límites de pureza y concentración con una valoración mayor al 95% por un período alrededor de los 2 años; pero podemos predecir que en condiciones de envejecimiento natural, el tiempo de vida será mayor al que representa haber sujetado al producto a pruebas aceleradas.

En la humedad de la Alfametildopa, con la prueba T apareada para la comparación de dos muestras relacionadas, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los promedios muestrales a 25 °C, 37 °C y 45 °C pero si existe una diferencia significativa a 60 °C y a humedades relativas del 75 % a 25 °C y 37 °C, por lo que es permeable a la humedad. Los 3 lotes satisfacen la especificación (humedad de 10 a 13 %).

En los resultados de friabilidad de la Alfametildopa con la prueba " t " Dunnett y 2 criterios de clasificación el análisis indica que los resultados de los 3 lotes satisfacen la especificación friabilidad no mayor del 1% para las condiciones de prueba y no existe un cambio significativo con respecto a sus valores iniciales. En el análisis de varianza muestra que existe efecto significativo del factor temperatura en la friabilidad, pero no existe efecto del factor tiempo en la friabilidad, y no existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor Temperatura con los niveles del factor tiempo en la friabilidad.

En el tiempo de desintegración de la Alfametildopa con la prueba " t " Dunnett y 2 criterios de clasificación el análisis indica que existe efecto significativo en el tiempo de desintegración a humedades relativas del 75 % a 37 °C pero los resultados satisfacen la especificación (Tiempo de desintegración no mayor de 30 min.). Y en el análisis de Varianza existe efecto significativo del factor Temperatura en el tiempo de desintegración, no existe efecto del factor tiempo en el tiempo de desintegración y no existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor Temperatura con los niveles del factor tiempo en el tiempo de desintegración.

En el análisis de la Dureza de la Alfametildopa con con la prueba " t " Dunnett y 2 criterios de Clasificación los resultados muestran que no existe un cambio significativo de la dureza con respecto de sus valores iniciales. En el análisis de la Varianza no existe efecto significativo del factor Temperatura en la dureza, no existe efecto del factor tiempo en la dureza y no existe efecto debido a

la combinación de los niveles del factor temperatura con los niveles del factor tiempo en la dureza.

En el análisis de la Disolución de la Alfametildopa, la prueba " t " Dunnett y 2 criterios de clasificación muestran que existe efecto altamente significativo en la Disolución a Temperatura de 60 °C en los 3 lotes, pero satisfacen la especificación Disolución no menos del 85 % . El análisis de Varianza muestra que existe efecto significativo del factor condición en la Disolución, existe efecto del factor lote en la Disolución y existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor condición con los niveles del factor lote en la Disolución.

X.- CONCLUSIONES

Los dos métodos desarrollados para la valoración cuantitativa tanto de Metronidazol Tabletas como de Alfametildopa tabletas son precisos, exactos, reproducibles y lineales en el rango de concentración probadas.

El método para Metronidazol tabletas fue específico para ser utilizado en estudios de estabilidad y como método de rutina en pruebas de control de calidad para producto terminado.

El método espectrofotométrico al U.V para Alfametildopa tabletas no fue específico, por lo que se validó el método colorimétrico como otra alternativa. El método espectrofotométrico se utilizó en los estudios de estabilidad y como no se observó ningún producto de degradación se le puede emplear para el análisis de muestras de Alfametildopa sometidas a estudios de estabilidad. Ambos métodos son confiables y se pueden utilizar indistintamente para la valoración cuantitativa de Alfametildopa para producto terminado.

La formulación de Metronidazol y Alfametildopa tienen fecha de caducidad de por lo menos dos años en el empaque blister.

XI.- SUGERENCIAS

- Dado que el método espectrofotométrico desarrollado tanto para Metronidazol tabletas como para Alfametildopa tabletas presentan características de sencillez, rapidez y economía se proponen para que sean considerados como métodos alternativos al que se reporta en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

- Determinar el tiempo de vida de anaquel por el método de estabilidad natural a cinco años.

XII- ANEXO

PENDIENTE

$$m = [nt (Sxy) - (Sx)(Sy)] / [nt (Sx^2) - (Sx)^2]$$

ORDENADA AL ORIGEN

$$b = [Sy - m(Sx)] / nt$$

COEFICIENTE DE CORRELACION

$$r^2 = [nt (Sxy) - (Sx)(Sy)]^2 / [nt (Sx^2) - (Sx)^2] [nt(Sy^2) - (Sy)^2]$$

Y MEDIA

$$\bar{y} = Sy / N$$

DESVIACION ESTANDAR

$$S = ([N(Sy^2) - (Sy)^2] / N(N - 1))^{1/2}$$

COEFICIENTE DE VARIACION

$$CV = DE \times 100 / \bar{y}$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA

$$IC \pm \bar{t} DE / N^{1/2}$$

t de DUNNET

$$t_d = (y - y_o) / [(MCE)(2/r)]^{1/2}$$

PRECISION DEL METODO.

SUMATORIA CUADRADA DEL ANALISTA

$$SCa = [S^2 y_a / (d)(r)] - [y_{...}^2 / (d)(r)(a)]$$

SUMATORIA CUADRADA DEL DIA

$$SCd = [S^2 y_{d/a} / r] - [S^2 y_a / (r)(d)]$$

SUMATORIA CUADRADA DEL ERROR

$$SCe = Sy^2 - [S^2 y_{d/a} / r]$$

Repetibilidad del método:

$$\text{Repetibilidad} \pm 1.96 (MCE)^{1/2}$$

$$\text{Reproducibilidad interdia/ analista} \pm 1.96 [(MCd - MCE) / r]^{1/2}$$

$$\text{Reproducibilidad interanalista} = \pm 1.96 [(Mca - MCd) / (r)(d)]^{1/2}$$

XIII.- BIBLIOGRAFIA

- 1) USP. PHARMACOPOEIA XXIII.16^a. Edición. United States Pharmacopoeial. Convention Inc., Washington D.C, USA (1995). Pag. 995, 1020, 1982 - 1984.

- 2) NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM – 073 – SSA. 1 - 1993. Estabilidad de Medicamentos. Publicada el 8 de marzo de 1996. Pag. 59 - 66.

- 3) Communications. " Practical Testing of Solid - State Stability of pharmaceuticals". Journal of Pharmaceutical Sciences. 1992. Vol. 81. Pag 107.

- 4) NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM – 059 – SSA. 1 - 1993. Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica. Publicada el 24 de noviembre de 1995. Pag. 21, 27.

- 5) Jens T. Carstensen. "Drug and the Pharmaceutical Sciences. Volumen 43. Drug Stability: Principles and Practices. 1990. Pag. 4-7.

- 6) Connors K.A, Amidon GI, Kenyon u. "Chemical Stability of Pharmaceuticals" 1^a Edición. Editorial John Wiley & Sons, U.S.A. 1986 pag 135-159, 573-579.

- 7) Michael H. Golden. "A Matrixed Approach To Long- Term Stability Testin of Pharmaceutical Products". Journal of Pharmaceutical Sciences. 1996.vol. 85. Pag 240-244.

- 8) Valdés S.J., La Estabilidad de los Productos Farmacéuticos. 1989. Pag. 16, 55, 71.

- 9) James. I. Wells. " The Physicochemical Properties of Drug Substances" 1ª edición. Editorial Ellis Horwood. 1993. Pag 152-160.
- 10) Xiancheng Zhan. " Determination of Rate Order for Degradation of Drugs with Nonisothermal Stability Experiment". Journal of Pharmaceutical Sciences. 1997. Vol. 86. Pag 1099- 1104.
- 11) Xiancheng Zhan. " Exponential Heating in Drug Stability Experiment and Statical Evaluation of Nonisothermal and Isothermal Prediction". Journal of Pharmaceutical Sciences. 1997. Vol. 86. Pag 709- 715.
- 12) Florey, k, Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 5 Academic Press. U.S.A. 1976 pag. 190-221, 328-343.
- 13) Windholz, Martha. The Merck index. 20 edición. Editorial Merck & Co, Inc. Rahway, N. J. U.S.A. 1996, pag. 6132, 6242.
- 14) James E.F.Reynolds. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 30 edición. Editorial Pharmaceutical Press. 1993. Pag. 516-519, 368-371.
- 15) Goodman and Gilman's. "The Pharmacological Basis of Therapeutics". 90 edición. Editorial Mc. Graw. Hill. 1996. Pag 786-788, 995-998.
- 16) Da - Peng Wang. " Degradation Kinetics of Metronidazole in Solution". Journal of Pharmaceutical Sciences. 1993. vol. 82. Pag 95 - 98.
- 17) States, Taub, Kuo and Wendler. " Degradation of oc-methyl- 3, 4 - dihidroxifenilalanine(oc - Methyldopa) ". J. Org. Chem. (1964). 1424 - 1429.
- 18) Larry, Paul W. "USP perspectives on analitical methods validation". Pharmaceutical technology. 1991. Pag. 1130-1141.

19) Jiménez Vargas, Enrique. "Parámetros estadísticos y procedimiento de validación, criterios de aceptación." Pharma New. Vol. 12. 1993. Pag. 15-20, 32-37.

20) Cardone Morro, J. Susan, A. W. And March, E.I., "Method Validation Revisete: A Chemometric Approach". Pharmaceutical Research. 17(2). 1990. Pag. 154-164.

21) Clarke's. Isolation and Identification of Drug. 2ª edición. Editorial the Pharmaceutical Press. 1986. Pag. 167-169, 764-765, 780-781.

22) George C. Canavos. "PROBABILIDAD Y ESTADISTICA. Aplicaciones y métodos". 1ª. edición. Editorial Mc. Graw. Hill. 1994. Pag. 470-480, 503-530.

23) Taro Yamane. Estadística. 3a edición. Editorial Harper & Row Latinoamericana. Cambridge - New York. 1979. p.p 411-430.

24) Lloyd Kennon " Use of Models in Determining Chemical Pharmaceutical Stability" Journal of Pharmaceutical Sciences. 1964. Vol. 53. Pag. 815 - 818.