



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DEL EQUIPO
VERNIER POR MEDIO DE LA CUANTIFICACIÓN DE
LA MATERIA PRIMA FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO
CON LA AYUDA DE SENSORES ELECTRÓNICOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

MARCOS MANUEL LÓPEZ ARAIZA

**ASESOR: I. Q. M. RAFAEL SAMPERE MORALES
Q. F. B. Ma. GUADALUPE REBOLLAR BARRERA**

CUAUTILAN IZCALLI, EDO. MEX.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIA

Dedico especialmente el presente trabajo a las siguientes personas:

A mi papá, el **Sr. Mario López**, por haberme brindado todo su apoyo incondicional, no sólo en la carrera si no en toda la vida, por tu confianza y t  cario, le doy cada día gracias a dios por haberme permitido ser su hijo.

A mi mamá, la **Sra. Irma Araiza**, eres una persona excepcional, con mucha fortaleza, tu enorme comprensión y tu amor me han ayudado a salir adelante, gracias a ti estoy aquí, gracias por haberme dado la vida.

A **Sandra Suárez**, gracias por tu apoyo incondicional, por tu amor verdadero, por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas, por saber que siempre seremos el uno para el otro, no cambies, sigue así, gracias por enseñarme a ver la vida de otra manera.

A **Sr. Rafael Sampere**, por que el conocerlo ha sido una de las mejores cosas que me han pasado en la vida, ya que con su confianza, entusiasmo, sinceridad, conocimiento y consejos ha hecho la realización y culminación del presente trabajo, gracias por su gran apoyo y por haberme dado la oportunidad.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por guiar mí camino y estar conmigo.

A MIS PADRES:

Por su apoyo incondicional que siempre me han brindado, por darme sus consejos, por no desesperarse durante todo este tiempo que los he hecho esperar, por incitarme a seguirle echándole ganas a la vida y nunca dejar las cosas a la mitad.

A MIS HERMANOS:

Fanny y Jair por que juntos hemos compartido grandes momentos y gracias a ustedes aprendo algo nuevo en la vida, nunca cambien.

A TODA MI FAMILIA:

Gracias por estar conmigo estos los momentos de mi vida, he aprendido mucho de ustedes.

A MIS ASESORES:

Ing. Rafael Sampere, QFB. Guadalupe Rebollar

Gracias por el apoyo, el tiempo dedicado y los comentarios que tuvieron, para el enriquecimiento de mi trabajo

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, EN ESPECIAL LA F.E.S. CUAUTITLÁN.

Por ser mi alma mater.

A MIS SINODALES:

QFB. Delia Reyes Jaramillo, DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez, QFB. Elia Granados Enríquez y MC. Marina L. Morales Galicia

Gracias por su tiempo en la revisión de este trabajo y sus valiosos comentarios.

A MIS AMIGOS:

Álvaro Reyes, Fidel Omar Sánchez, Selene García, Edgar Cano, Baldemar, Omar (Pelos), Juan Carlos Valle, Isaac, Pablo, Alejandro, Jair, Sara, Sergio (bora), Sandra, a todos los miembros de Sagrev Sol, Guillermo Mar, Maribel Resendiz, Karen Beatriz, Maria Esther, Norma Márquez, Enrique Pineda, Juan Nieblas y a todos mis demás amigos que por el momento no me acuerdo mil gracias por su gran amistad y apoyo durante todo este tiempo.

A BRULUAGSA, S.A. DE C.V.

Gracias por haber iniciado el proyecto de tesis, por contribuir con material, y sobre todo gracias a Álvaro Reyes por haberlo conocido y haberme enseñado todos sus conocimientos cuando yo recién salí, gracias por tu amistad.

A NOVARTIS FARMACÉUTICA

Por el apoyo que me ha brindado, en especial a Juan Nieblas por darme la oportunidad de terminar el trabajo de tesis, gracias por dejarme aprender mucho de ti, gracias por tu amistad

ÍNDICE GENERAL

	Página
Abreviaturas.	I
Índice de figuras.	III
Índice de gráficos.	IV
Índice de tablas.	VI
Resumen.	VII
I. Marco teórico.	
Capítulo I Métodos analíticos.	
1.1.- Clasificación.	1
1.2.- Potenciometría.	2
1.2.1.- Electrodo de referencia.	3
1.2.2.- Electrodo de vidrio.	5
1.2.3.- Calibrado de un electrodo de vidrio.	8
1.2.4.- Errores en la medición de pH.	9
Capítulo 2 Fosfato monoácido de sodio.	
2.1.- Generalidades.	10
2.2.- Principales usos.	10
2.3.- Especificaciones.	11
Capítulo 3 Características del equipo.	
3.1.- Sensores electrónicos y software.	12
Capítulo 4 Metodología de medición para el fosfato de sodio dibásico.	
4.1.- Generalidades.	14
II. Objetivos.	17
III. Hipótesis.	17

IV. Justificación.	18
V. Materiales y Métodos.	
5.1.- Materiales y equipos.	20
5.2.- Método experimental.	20
VI. Resultados.	
6.1.- Adecuabilidad del sistema.	25
6.2.- Linealidad del sistema.	26
6.3.- Linealidad del método.	29
6.4.- Precisión del método.	34
6.5.- Precisión del sistema.	36
6.6.- Exactitud.	38
6.7.- Ensayo de fosfato de sodio dibásico.	39
6.8.- Límite de detección.	40
VII. Análisis de resultados.	
7.1.- Adecuabilidad del sistema.	47
7.2.- Linealidad del sistema.	47
7.3.- Precisión del sistema.	48
7.4.- Exactitud.	48
7.5.- Especificidad.	49
7.6.- Linealidad del método.	49
7.7.- Precisión del método.	50
7.8.- Ensayo.	50
VIII. Conclusiones.	52
IX. Anexos.	
1.- Adecuabilidad del sistema.	53
2.- Linealidad del sistema.	54
3.- Linealidad del método.	55
4.- Precisión del método.	56
5.- Precisión del sistema.	57
6.- Exactitud.	58
7.- Ensayo de fosfato de sodio dibásico.	59
X. Referencias bibliográficas.	60

ABREVIATURAS

AMA: Asociación Médica Americana

AphA: Asociación Farmacéutica Americana

BAN: Nombres adoptados de Londres

BP: Farmacopea Británica

°C: Grados centígrados

CA: Química abstracta

CAS: Química abstracta servicios

CV: Coeficiente de variación

DCF: Denominación común Francesa

DCI: Denominaciones comunes internacionales

DOE: Denominación oficial Española

E: Potencial

EDM: Equipo de calidad, seguridad y política de medicinas

EP: Farmacopea Europea

Etc: Etcétera

Ext.: Externo

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

Fig.: Figura

g Gramo

INN: Nombres no comerciales internacionales

Int.: Interno

IUPAC: Unión internacional de química pura y aplicada

JAN: Nombres adoptados de Japón

l: Estado líquido

M: Concentración molar

mV: Milivolts

N: Concentración normal

NOM: Norma oficial mexicana

OMS: Organización mundial de la salud

ppm: Partes por millón

REDOX: Oxido-reducción

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: Estado sólido

SSA: Secretaría de Salud

UFC: Unidad formadora de colonia

ULI: Universal interface lab.

USAN: Consejo de nombres adoptados de estados unidos

USP: Farmacopea de los Estados Unidos

USPC: Convención de la farmacopea de los Estados Unidos

UV: Ultravioleta

V: Volts

%: Por ciento

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura # 1. Celda galvánica.	3
Figura # 2. Electrodo de plata.	3
Figura # 3. Electrodo de calomelanos.	4
Figura # 4. Electrodo combinado de pH.	5
Figura # 5. Diagrama de rayas de un electrodo de vidrio.	5
Figura # 6. Electrodo de vidrio.	6
Figura # 7. Diagrama esquemático de un electrodo de pH.	6
Figura # 8. Proceso de hidratación de la membrana de vidrio.	7
Figura # 9. Equilibrios de intercambio iónico de la membrana de vidrio.	7

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico # 1. Adecuabilidad del Sistema (muestras de blanco)	25
Gráfico # 2. Linealidad del sistema (1° Concentración)	26
Gráfico # 3. Linealidad del sistema (2° Concentración)	27
Gráfico # 4. Linealidad del sistema (3° Concentración)	27
Gráfico # 5. Linealidad del sistema (4° Concentración)	27
Gráfico # 6. Linealidad del sistema (5° Concentración)	28
Gráfico # 7. Linealidad del método (1° Intervalo)	30
Gráfico # 8. Linealidad del método (2° Intervalo)	31
Gráfico # 9. Linealidad del método (3° Intervalo)	31
Gráfico # 10. Linealidad del método (4° Intervalo)	31
Gráfico # 11. Linealidad del método (5° Intervalo)	32
Gráfico # 12. Precisión del método (Analista # 1, Día # 1)	34
Gráfico # 13. Precisión del método (Analista # 1, Día # 2)	35
Gráfico # 14. Precisión del método (Analista # 2, Día # 1)	35

Gráfico # 15. Precisión del método (Analista # 2, Día # 2)	35
Gráfico # 16. Precisión del sistema	37
Gráfico # 17. Determinación de la exactitud	38
Gráfico # 18. Determinación del ensayo de la materia prima FSD	39
Gráfico # 19. Determinación del límite de detección (0.10g)	41
Gráfico # 20. Determinación del límite de detección (0.12g)	41
Gráfico # 21. Determinación del límite de detección (0.14g)	41
Gráfico # 22. Determinación del límite de detección (0.16g)	42
Gráfico # 23. Determinación del límite de detección (0.18g)	42
Gráfico # 24. Determinación del límite de detección (0.20g)	42
Gráfico # 25. Determinación del límite de detección (0.30g)	43
Gráfico # 26. Determinación del límite de detección (0.32g)	43
Gráfico # 27. Determinación del límite de detección (0.34g)	43
Gráfico # 28. Determinación del límite de detección (0.36g)	44
Gráfico # 29. Determinación del límite de detección (0.38g)	44
Gráfico # 30. Determinación del límite de detección (0.40g)	44

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla # 1.- Volumen gastado en la adecuabilidad del sistema.	25
Tabla # 2.- Muestras para la determinación de la linealidad del sistema.	26
Tabla # 3.- Volúmenes gastados en la determinación de la linealidad del sistema.	28
Tabla # 4. Muestras para la determinación de la linealidad del método.	30
Tabla # 5.- Resultados para la determinación de la linealidad del método.	32
Tabla # 6.- Resultados obtenidos en la precisión del método.	36
Tabla # 7.- Resultados analíticos obtenidos de la precisión del sistema.	37
Tabla # 8.- Resultados analíticos obtenidos en la exactitud del método.	38
Tabla # 9.- Resultados del ensayo de la materia prima fosfato dibásico de sodio.	40
Tabla # 10.- Muestras para la determinación de los límites de detección mínimo.	40
Tabla # 11.- Resultados de las pruebas de la materia prima FSD.	

RESUMEN

En la formación de alumnos dentro de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, es necesario que se tenga conocimiento y habilidad para efectuar determinaciones de las principales pruebas que se le realizan a las materias primas útiles en la elaboración de los medicamentos.

Las principales pruebas que se le realizan a las materias primas sólidas son: aspecto, olor, color, identificación, solubilidad, pH, humedad, cristalinidad, aspecto de la solución, color de la solución, punto de fusión, punto de ebullición, impurezas, valoración, límites microbianos y algunas pruebas más específicas según las características de la materia prima con la que se este trabajando.

La materia prima utilizada en la realización del presente trabajo es el fosfato de sodio dibásico, que se emplea principalmente en las empresas farmacéuticas, así como alimentaría, ya sea como principio activo, excipiente, buffer y/o otra finalidad según el giro de la empresa.

Para la realización de la parte experimental se utilizaron los sensores electrónicos del equipo vernier, estos son versátiles y de fácil manejo, ya que estos se conectan directamente a un equipo de cómputo contando con un sistema software ya desarrollado, ayudando a tener la respuesta y tendencia de los resultados inmediatamente y cuando lo requiera la parte estadística del programa.

A través del equipo vernier se determinaron los parámetros y con la ayuda de las pruebas realizadas para una validación de un método analítico para contenido se determinó la sensibilidad del método y del equipo, posteriormente se realizó la cuantificación de la materia prima, la cuantificación fue realizada con base a los lineamientos que marca la FEUM 7^a edición.

Posteriormente de haber obtenido los resultados en el laboratorio éstos se compararon, primeramente con los resultados reportados por el proveedor de la materia prima, posteriormente con los resultados realizados en dos laboratorios diferentes, con la finalidad de verificar resultados analíticos.

En los laboratorios farmacéuticos e industrias relacionadas se pueden tener otros métodos de cuantificación, el método planteado en el presente trabajo no siempre es el más importante o el único, simplemente se trató de ver si el procedimiento que se propone puede ayudar para la formación de los alumnos de la carrera de Q.F.B., para que estos a su vez adquieran criterios de aplicación en su trabajo profesional.

Por lo que, además de lo que se efectúa actualmente en las aulas, se complementará el método propuesto de la cuantificación de la materia prima con el empleo de métodos que se dan para el análisis y control de calidad dentro del laboratorio.

Parece ser que el proponer un solo método para una materia prima es limitado en la aportación del trabajo, pero es una primera etapa en la que se está modificando, adecuando y valorando las bondades y limitaciones del equipo.

I. MARCO TEÓRICO.

1. MÉTODOS ANALÍTICOS

1.1. Clasificación ^(9, 12, 13)

- En función de su estado regulatorio
 - a. Farmacopeícos: Todos aquellos métodos que aparecen en cualquier farmacopea (FEUM, USP, BP, EP, etc.)
 - b. No Farmacopeícos: Aquellos métodos que no aparecen en farmacopeas
- En función de su aplicación (NOM-059-SSA1 y NOM-073-SSA1)
 - a. Para producto a granel
 - b. Para producto terminado
 - c. Para materia prima
 - d. Como indicadores de estabilidad

Cualquier método analítico, en función de su aplicación, puede estar constituido por técnicas de:

- a. Identificación: Espectrometría de masas, espectroscopía infrarroja, espectroscopía RMN, espectroscopía UV
 - b. Cuantificación: Espectrofotometría, volumetría, cromatografía, voltimetría potenciométrica, coulombimetría
- En función de la naturaleza de la respuesta analítica
 - a. Físico-químicos: Cuando la respuesta es de carácter físico (absorción de luz, emisión de luz, voltaje, etc.) o químico (consumo de iones -OH , consumo de un acomplexante, etc.)
 - b. Biológicos: Cuando la respuesta es de carácter biológico (crecimiento de un microorganismo, protección, muerte, etc.)

- En función de su propósito analítico
 - a. Para establecer la presencia del analito a un límite
 - b. Para identificar al analito
 - c. Para cuantificar el analito (contenido o potencia)

- En función de la naturaleza del sistema de medición
 - a. En los cuales el instrumento de medición de la respuesta analítica, permite medir una señal de ruido (cromatógrafo de líquidos cromatógrafo de gases, espectrofotómetro, etc.)
 - b. En los cuales el instrumento de medición no permite medir una señal de ruido (buretas, medidor de halos, potenciómetros, etc.)

El método utilizado durante el desarrollo de la experimentación es el potenciométrico.

A continuación se mencionan las características más importantes del método.

1.2. Potenciometría⁽¹⁰⁾

Actualmente se han diseñado electrodos que responden selectivamente a determinados analitos (específicos) que se encuentran en disolución o en fase gaseosa. El uso de estos electrodos para medir voltajes y suministrar así información química se llama **Potenciometría**.

Imagínese una disolución que contiene una especie electro-activa (analito) cuya actividad (concentración) se desea medir. Una especie electro-activa es una especie que da o acepta electrones de un electrodo.

Podemos convertir al analito en una semicelda, introduciendo en su disolución un electrodo, como un hilo de platino, para suministrar o eliminar electrones. Puesto que el electrodo responde directamente al analito, el electrodo se llama electrodo indicador.

Conectamos después esta semicelda a una segunda semicelda a través de un puente salino. La segunda semicelda tiene una composición fija, y por tanto tiene un potencial constante. Puesto que el potencial es constante, el electrodo se llama electrodo de referencia. El voltaje de la celda es la diferencia del potencial variable que responde a la actividad del analito y al potencial constante del electrodo de referencia, ver fig. # 1.

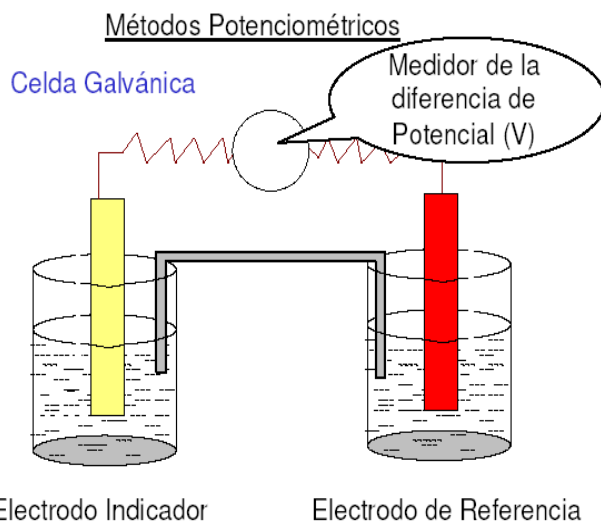


Figura # 1. Celda galvánica

1.2.1. Electrodo de referencia ⁽¹⁰⁾

❖ **Electrodo de referencia de plata-cloruro de plata**

El electrodo de referencia (fig. # 1) se conoce como electrodo de plata-cloruro de plata. En la fig. # 2 se muestra como se convierte la semicelda del electrodo de referencia en un tubo pequeño y delgado que se puede introducir en la disolución del analito.

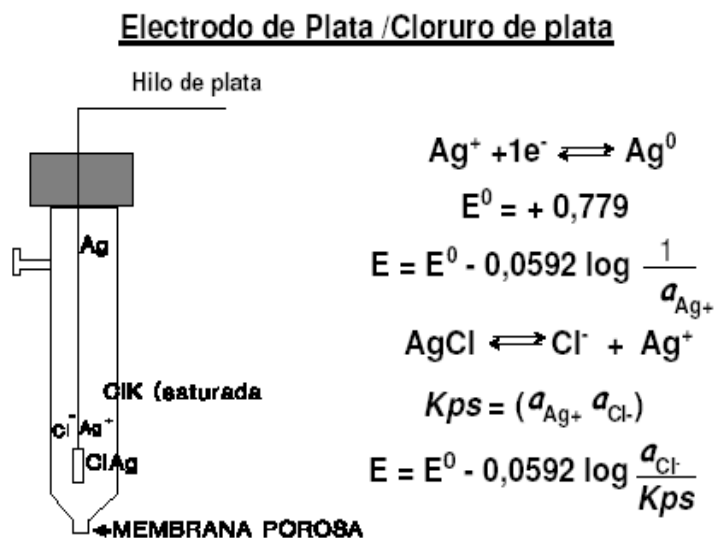
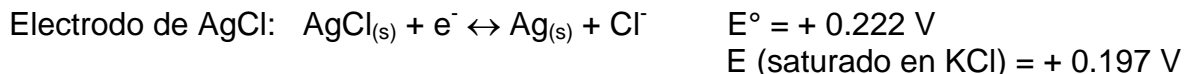


Figura # 2. Electrodo de plata

El potencial estándar de reducción del par AgCl / Ag es $+0.222 \text{ V}$ a 25°C , que sería el potencial de un electrodo de plata-cloruro de plata si la actividad de cloruro fuera 1 molar. Pero la actividad del Cl^- en una disolución saturada de KCl a 25°C no es de 1, de modo que el potencial del electrodo de la fig. # 1 resulta ser $+0.197 \text{ V}$ respecto al electrodo estándar de hidrogeno a 25°C .



El electrodo tiene el inconveniente de que la ventana porosa se puede obstruir, causando respuestas eléctricas lentas e inestables.

❖ **Electrodo de calomelanos**

El electrodo de calomelanos que se presenta en la fig. # 3 se basa en la siguiente reacción:

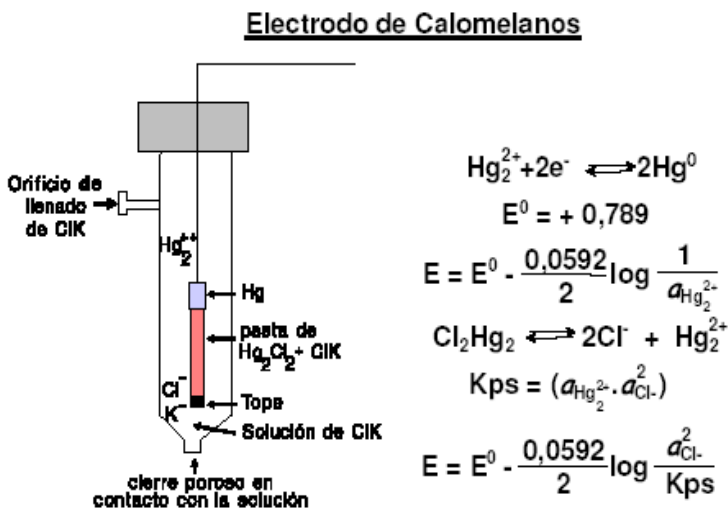


Figura # 3. Electrodo de calomelanos

El potencial estándar (E°) de esta reacción es $+ 0.268 \text{ V}$. Se satura la celda en KCl a 25°C , la actividad del Cl^- es tal que el potencial se reduce a $+ 0.241 \text{ V}$. Un electrodo de calomelanos saturado de KCl se puede llamar electrodo de calomelanos saturado. Frecuentemente se le designa de forma abreviada como S.C.F. la ventaja de usar una disolución saturada de KCl es que la concentración de Cl^- no varía si se evapora algo del líquido.

1.2.2. Electrodo de vidrio⁽¹⁰⁾

El electrodo de vidrio usado para medir el pH es el ejemplo más común de un electrodo selectivo de iones. Idealmente, un electrodo selectivo de iones responde sólo al ion al que se destina, y no está afectado por otras especies. En la práctica siempre hay ciertas interferencias por otros iones. En la fig. # 4 se muestra un electrodo combinado de pH típico, que consta de un electrodo de vidrio y un electrodo de referencia.

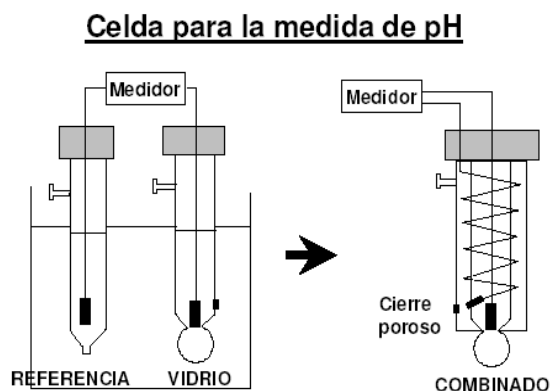


Figura # 4. Electrodo combinado de pH.

El diagrama de rayas del electrodo de vidrio está representado en la fig. # 5

Representación esquemática de la celda

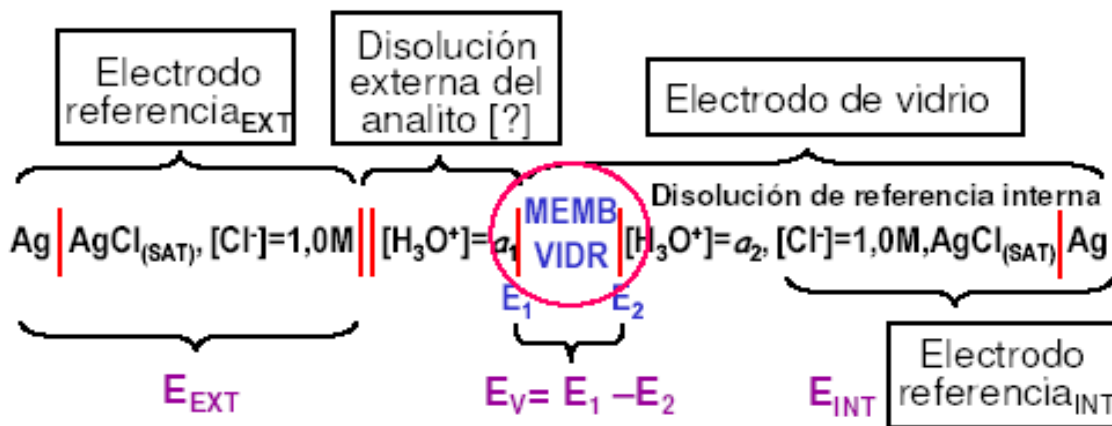


Figura # 5. Diagrama de rayas de un electrodo de vidrio

La parte sensible del electrodo es un bulbo de vidrio fino en el extremo inferior del electrodo, ver fig. # 6; el puente salino del diagrama es el tapón poroso que hay en la parte lateral cerca del extremo inferior del electrodo

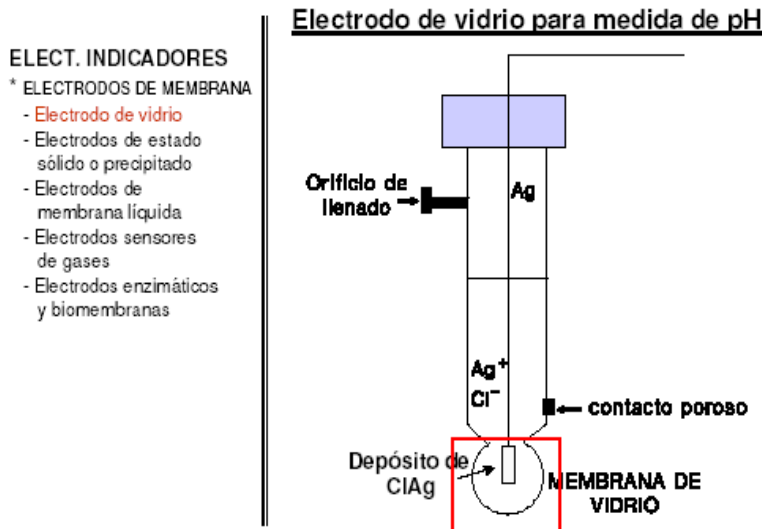


Figura # 6. Electrodo de vidrio

Los átomos de oxígeno cargados negativamente que hay en el vidrio pueden enlazarse con cationes de tamaño adecuado. Los cationes monovalentes, en particular el Na^+ pueden moverse lentamente a través de la red del silicato. En la fig. # 7 se muestra un corte esquemático de la membrana de vidrio de un electrodo de pH.

Corte transversal de una membrana de vidrio hidratada

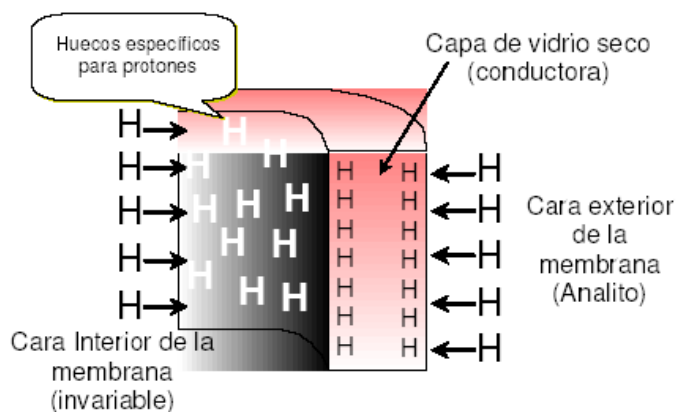


Figura # 7. Diagrama esquemático de un electrodo de pH.

Las dos superficies expuestas se hinchan cuando absorben agua. La mayoría de los cationes metálicos situados en las regiones hidratadas del gel de la membrana se difunden, pasando del vidrio a la disolución. Al mismo tiempo, los H^+ de la disolución pueden difundirse hacia el interior de la membrana. La reacción de sustitución de cationes metálicos por H^+ en el vidrio es un equilibrio de intercambio (fig. # 8). La razón de que un electrodo de vidrio responda selectivamente a H^+ , es por que estos se enlazan significativamente a la capa hidratada del gel.

Hidratación de la membrana de vidrio

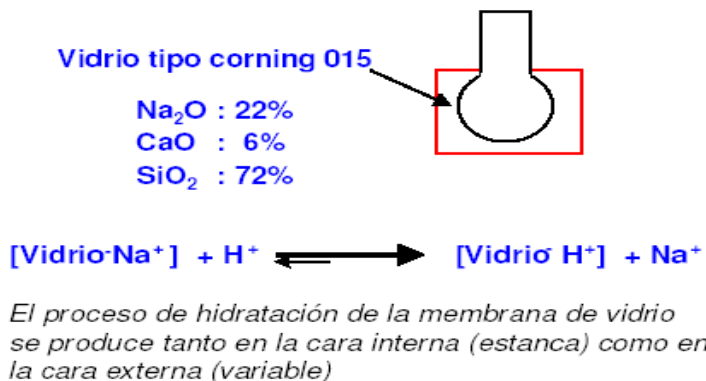


Figura # 8. Proceso de hidratación de la membrana de vidrio.

La diferencia de potencial entre los electrodos interior y exterior de plata-cloruro de plata depende de la concentración de cloruro y de la diferencia de potencial a través de la membrana de vidrio. Como la concentración de cloruro es constante en cada compartimiento electródico, y la concentración de H⁺ también es constante en el interior de la membrana de vidrio, el único factor variable es el pH de la disolución de fuera de la membrana de vidrio, por lo cual el voltaje de un electrodo ideal de pH varía 59.16 mV por cada cambio de pH de actividad del analito a 25°C, (fig. # 9).

Diferencia de potencial en una membrana de vidrio

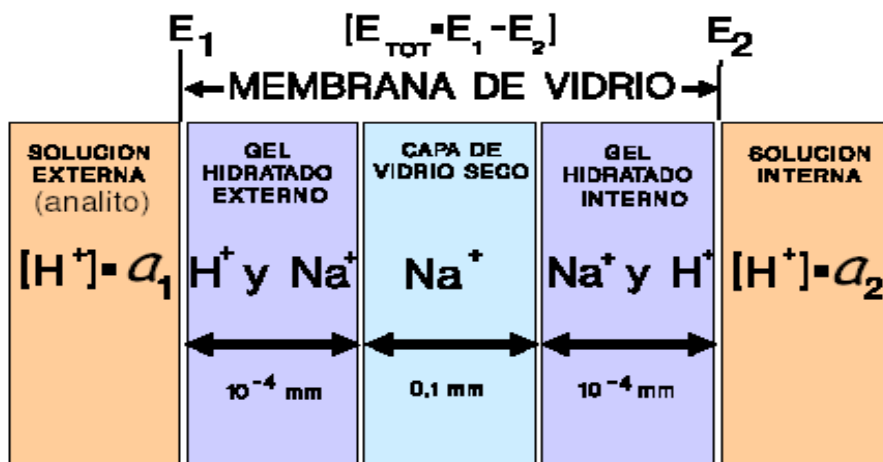


Figura # 9. Equilibrios de intercambio iónico de la membrana de vidrio.

La respuesta de un electrodo real de vidrio viene dada por la ecuación:

$$E = \text{constante} + \beta(0.05916) \log \frac{A_{\text{H}^+}(\text{fuera})}{A_{\text{H}^+}(\text{dentro})} \quad \text{a } 25^\circ\text{C}$$

El valor de β (eficacia electromotriz) es próxima a 1.00 (típicamente > 0.98). El término constante, llamado potencial de asimetría, se origina porque las dos caras de un objeto real nunca son idénticas, y existe un pequeño potencial incluso si las A_{H^+} son iguales a ambos lados de la membrana. El potencial de asimetría se corrige calibrando el electrodo con una disolución de pH conocido.

1.2.3. Calibrado de un electrodo de vidrio ⁽¹⁰⁾

Un electrodo de vidrio debe de calibrarse con uno o más tampones estándar, escogidos de manera que el pH de la muestra que se requiere determinar quede encuadrado dentro del pH de esos estándares.

Antes de usar un electrodo de pH hay que asegurarse de que queda abierto el orificio de entrada de aire que hay cerca del extremo superior, ver fig. # 6 (la abertura se debe cerrar cuando se guarda el electrodo para evitar la evaporación de la disolución que llena el compartimiento del electrodo de referencia); para calibrar hay que:

- 1) Lavar el electrodo con agua destilada y secarlo con suavidad con una toalla de papel. No frotarlo por que se producen cargas estáticas en la superficie del vidrio.
- 2) Sumergir el electrodo en un tampón de pH 7 y dejar que se equilibre agitando un minuto. Siguiendo las instrucciones del fabricante, ajustar la lectura del medidor de manera que señale el pH del tampón estándar. Después lavar el electrodo con agua, secarlo y sumergirlo en el segundo tampón, cuyo pH debe ser suficientemente distinto del pH 7 del primer tampón.
- 3) Si la respuesta del electrodo fuera perfectamente "nernstiana", el voltaje variaría 0.05916V por cada unidad de pH a 25°C. La variación real puede ser algo menor, de modo que estos dos valores definen el valor β de la ecuación anterior.
- 4) Finalmente sumergir el electrodo en la muestra problema, agitar el líquido, dejar que se estabilice la lectura, y leer el pH que marque el medidor.
- 5) Guardar el electrodo de vidrio sumergido en una disolución acuosa, para evitar que se deshidrate. Si el electrodo se seca, hay que volverlo a acondicionar manteniéndolo en agua durante varias horas. Si se ha de usar por encima de pH 9, acondicionarlo con un tampón de pH alto.
- 6) Si la respuesta del electrodo es lenta, o si el electrodo no se puede calibrar correctamente, mantenerlo un tiempo en HCl 6 M, y después en agua. Como último recurso, tratarlo con disolución de difluoruro de amonio (NH_4HF_2) al 20%, durante 1 minuto. Este reactivo disuelve algo de vidrio, y así el electrodo vuelve a presentar una superficie nueva. Lavar el electrodo con agua e intentar calibrarlo de nuevo.

1.2.4. Errores en las medidas de pH⁽¹⁰⁾

Para poder hacer medidas con sentido usando un electrodo de vidrio es importante comprender sus limitaciones:

1.- **Patrones:** Una medida de pH no puede ser más exacta que los patrones de que disponemos, cuya exactitud típica es de +/- 0.01 unidades de pH.

2.- **Potencial de unión:** Existe un potencial de unión en el tapón poroso situado cerca del extremo inferior del electrodo. Si la disolución del analito es diferente de la del tapón estándar, puede variar el potencial de unión, aunque el pH de las dos disoluciones sea el mismo.

3.- **Deriva del potencial de unión:** La mayoría de los electrodos combinados tienen electrodos de referencia de plata-cloruro de plata con disolución saturada de KCl. En esa disolución de KCl se disuelven más de 350 mg de plata. En el tapón poroso (puente salino), situado cerca del extremo inferior del electrodo, se diluye el KCl y precipita AgCl en el tapón. Si la disolución del analito contiene un reductor, también puede precipitar Ag_(s) en el tapón. Ambos efectos modifican el potencial de unión, causando una lenta deriva de las lecturas de pH a lo largo del tiempo. Se puede compensar este error recalibrando el electrodo cada dos horas.

4.- **Error de sodio:** Cuando la concentración de H⁺ es muy baja y la de Na⁺ alta, el electrodo responde a los iones Na⁺, además de los iones H⁺. El electrodo se comporta como si los iones Na⁺ fueran H⁺, y el pH aparente es menor que el real. Esto se llama error de sodio, o error alcalino.

5.- **Error de ácido:** En medios fuertemente ácidos, el pH es mayor que el pH real, probablemente porque la superficie del vidrio se satura de H⁺, y no puede protonarse en más sitios.

6.- **Tiempo de equilibrado:** Todo electrodo tarda un tiempo en equilibrarse con la disolución. Una disolución bien tamponada requiere unos 30 segundos, con buena agitación. Una disolución mal tamponada necesita varios minutos para alcanzar el equilibrio.

7.- **Hidratación del vidrio:** un electrodo seco necesita varias horas de remojo antes de responder correctamente a los iones H⁺.

8.- **Temperatura:** El pHmetro debe calibrarse a la misma temperatura a la que se hacen las medidas. No se puede calibrar el aparato a una temperatura y después hacer una medida exacta a otra temperatura.

2. FOSFATO MONOÁCIDO DE SODIO

2.1. Generalidades ⁽¹⁾

El fosfato monoácido de sodio (Na_2HPO_4) es conocido comercialmente como fosfato de sodio dibásico, (denominación que se utilizará para nombrarlo) se utiliza en la industria farmacéutica, alimentaria, cosmética, pinturas, etc; siendo su empleo muy diverso en cada una de estas, es conocido como:

- Fosfato de sodio dibásico
- Fosfato hidrógeno disodio
- Ortofosfato de disodio
- Fosfato de disodio
- Fosfato del refresco
- Fosfato de sodio secundario

Su fórmula es Na_2HPO_4 ; tiene un peso molecular de 141.96 g/mol; con un porcentaje de: **H** 0.71%, **Na** 32.39%, **O** 45.08%, **P** 21.82%.

El fosfato de sodio dibásico anhidro es un polvo higroscópico. En la exposición al aire absorbe de 2 a 7 moles de H_2O , dependiendo de la humedad y temperatura.

Es soluble en 8 partes de agua, mucho más soluble en el agua caliente.

El pH de una solución al 1% a 25°C es de 9.1.

Se debe guardar en un lugar fresco y bien cerrado.

Las precauciones de la forma Anhidra son: evitar la inhalación ya que causa irritación en las membranas y mucosas.

Numero de CAS [7558-79-4].

Los pkas correspondientes al ácido fosfórico son ⁽²⁾:

$\text{H}_3\text{PO}_4 = 2.16$

$\text{H}_2\text{PO}_4 = 7.21$

$\text{HPO}_4 = 12.32$

2.2. Principales usos

Los usos del fosfato de sodio dibásico varían según el giro de la empresa, a continuación se mencionan los 10 ejemplos más representativos:

- 1) Como tampón de fosfatos ⁽²¹⁾
- 2) Mantenimiento del equilibrio ácido-base en los fluidos del organismo ⁽²²⁾
- 3) Elaboración de quesos, así como los productos que se elaboran con ingredientes, procedimientos o aspectos semejantes ⁽³⁾
- 4) En la industria farmacéutica se utiliza como purgante y laxante ⁽²³⁾
- 5) Elaboración de bebidas ⁽⁴⁾
- 6) En técnicas de diagnóstico post-mortem ⁽²⁴⁾
- 7) En análisis para el agua: determinación de la demanda bioquímica de oxígeno en aguas naturales, residuales y residuales tratadas ⁽⁵⁾
- 8) Como acidulante, alcalinizante y regulador en la industria alimentaria ⁽²⁵⁾
- 9) Como emulsificante ⁽⁶⁾
- 10) En la agricultura como fertilizante ⁽⁷⁾

2.3. Especificaciones (FEUM) ⁽⁸⁾

Descripción: Sal granular blanca o incolora, libre de partículas extrañas.

Solubilidad: Fácilmente soluble en agua, muy ligeramente soluble en etanol y éter dietílico.

Identificación: Da positivas las reacciones de identidad de las sales de sodio y de fosfatos, determinadas en una solución 1:30 de Na₂HPO₄.

pH: Entre 9.0 y 9.4 determinado en una solución 1:50 de la muestra.

Perdida por secado: No más de 5.0 %.

Sustancias insolubles: El peso del residuo no es mayor de 20 mg.

Cloruros: No más de 0.06 %.

Sulfatos: No más de 0.2 %.

Metales pesados: No más de 20 ppm.

Arsénico: No más de 16 ppm.

Valoración: Contiene no menos del 98% y no más del 100.5% de fosfato de sodio dibásico calculado en base seca.

Límites microbianos: La cuenta total de mesófilos aerobios no excede de 100 UFC/g. La cuenta total de hongos y levaduras no excede de 10 UFC/g. Libre de Escherichia coli y Salmonella sp.

3. CARACTERÍSTICAS DEL EQUIPO

3.1. Sensores electrónicos y software. ⁽¹¹⁾

El equipo vernier tiene la función de apoyar a la docencia, a través del software de logger pro, el programa junto con los sensores electrónicos hacen más fácil el uso y manejo del equipo, tiene a disponibilidad varios experimentos modernos de laboratorio, además esta compuesto por una Universal Lab. Interface, los sensores electrónicos hacen y realizan la recolección de datos automáticamente para minimizar tiempos y observar la tendencia.

Las partes principales que se deben de tener en cuenta para poder realizar un experimento son:

- ✓ Interface (ULI)
- ✓ Equipo de computo
- ✓ Sensor electrónico de acuerdo al experimento
- ✓ Adaptador de corriente hacia la Interface

La computadora, con el apropiado paquete de software es capaz de analizar señales y mostrar instantáneamente los resultados sobre la pantalla en una forma fácilmente comprensible. Siendo estos una recopilación de los datos reales con la interpretación simbólica por medio de una gráfica, la cual se obtiene inmediatamente.

El software es de gran utilidad, realizado por expertos en programas de educación, este contiene ventanas múltiples que pueden realizar diversas funciones como el de copiar - pegar las graficas obtenidas con la interface hacia otros programas de Office.

Otras de las funciones con las que cuenta el software son:

- Realiza un análisis extensivo de los datos incluyendo: tangentes, integraciones, estadísticas, alineamiento de curvas, interpolaciones, entre otros.
- Tiene la capacidad de obtener datos múltiples al mismo tiempo
- Anotación de las gráficas y notas sobre un texto en la ventana
- Fácil manejo de los experimentos, sensores y ventanas de los experimentos

Los diferentes tipos de sensores con los que cuenta el equipo son:

- ◆ Requerimientos biológicos de la presión de gas
- ◆ Gas (CO₂)
- ◆ Disolución de oxígeno
- ◆ Temperatura
- ◆ Conductividad
- ◆ Colorimetría
- ◆ pH
- ◆ Presión

Los sensores mencionados son los más representativos de los experimentos que se pueden realizar con el equipo.

El Sensor que se utilizó en el presente trabajo es de pH, este sistema esta compuesto de un electrodo y un amplificador de pH y el electrodo es una combinación de Ag–AgCl con un rango de pH de 0 a 14.

4. METODOLOGÍA DE MEDICIÓN PARA EL FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO

4.1. Generalidades^(9, 14, 15)

Todo producto y reactivo farmacéutico debe reunir atributos de identidad, pureza, concentración, potencia, inocuidad y disponibilidad para cumplir con los aspectos normativos oficiales e internos y no menos importantes, los éticos, por lo que si un método analítico que finalmente es el medidor de las características críticas de calidad del producto o reactivo no es confiable, se corre el grave riesgo de afectar al usuario final que es el paciente.

Un **método analítico** se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra.

Un **analito** se define como un componente específico en una muestra a medir en un análisis; por lo que un método analítico mide un componente específico (analito) en una muestra y como todo proceso de medición, este debe de ser confiable para ser utilizado con un propósito definido.

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo de una nueva técnica de análisis de control de calidad, ya que es durante esta secuencia de pruebas y análisis, en donde el químico se da cuenta si el estudio, el cual esta siendo evaluado sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado.

En muchas situaciones, cuando se tiene interés en medir un componente en una muestra, es necesario contar con una metodología de medición (método analítico). Por ello, se requiere de este tipo de metodología, pudiendo utilizar metodologías farmacopeicas o bien, dedicar tiempo para su desarrollo, partiendo del hecho de que deben cumplir el atributo de confiabilidad.

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 de un método analítico se define, como un conjunto de evidencias que establecen la capacidad del método analítico y la medida en que éste satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas que se deseen.

El proceso de validación de un método en particular está basado en principios científicos adecuados y ha sido optimizado para propósitos prácticos de medición. Para una evaluación de las características analíticas de un método, prevalece ante todo la experiencia y el criterio de la persona que lleva a cabo la validación.

La capacidad de un método analítico queda expresada en términos de parámetros analíticos, tales como: ^(16, 17, 18, 19, 20)

Linealidad: La linealidad de un sistema o método analítico, se define como el aseguramiento de que los resultados analíticos (que pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática) son proporcionales a la concentración del activo dentro de un intervalo determinado.

Exactitud: Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia (estándar). Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas del activo.

Precisión del sistema: Es el grado de concordancia entre respuestas analíticas individuales, expresándose en términos de desviación estándar o el coeficiente de variación.

Precisión del método: Es el grado de reproducibilidad o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación.

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

➤ **Reproducibilidad:** Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes días, diferentes analistas).

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.

Tolerancia: 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: diferente temperatura, lotes de reactivos, columna, condiciones ambientales, equipo analítico, etc.).

Estabilidad de la muestra analítica: Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración de la sustancia de interés después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

Sensibilidad: La sensibilidad de un método analítico es su capacidad para discernir pequeñas variaciones en la concentración de analito. Así, la pendiente de la recta de calibración (Respuesta / Concentración) es la medida de la sensibilidad denominada sensibilidad de calibrado. La sensibilidad de calibrado es pues constante en todo el intervalo de linealidad.

Se ha definido también una sensibilidad analítica equivalente a la de calibrado dividida por la desviación tipo de las respuestas. De dos técnicas analíticas con igual sensibilidad de calibrado, la que tenga la sensibilidad analítica mayor será la más precisa.

La validación de métodos analíticos puede abordarse de 3 diferentes maneras ^(26, 27):

Prospectiva: Establecer la evidencia documentada de que un método analítico realiza aquello para lo que fue diseñado, basándose en un protocolo previamente preparado.

Introspectiva: Conocida como validación en fase de desarrollo, es el establecimiento de la evidencia documentada de que un método analítico realiza aquello para lo que fue diseñado basándose en información generada durante la ejecución real del proceso.

Retrospectiva: Es el establecimiento de la evidencia documentada de que un método analítico realiza aquello para lo que fue diseñado basándose en la revisión y el análisis de información histórica.

La siguiente tabla presenta los parámetros de desempeño a evaluar según la prueba. ⁽⁹⁾

PARÁMETRO DE DESEMPEÑO	CONTENIDO	PBAS. DE IMPUREZAS CONTENIDO	IDENTIFICACION
Precisión/ Adecuabilidad sistema	Si	Si	*
Linealidad del sistema	Si	Si	No
Especificidad ¹	Si ³	Si	Si
Exactitud y repetibilidad	Si	Si	No
Linealidad del método	Si	Si	No
Precisión del método	Si	Si	No
Estabilidad analítica de la muestra ²	*	*	No
Limite de detección	No	No	No
Limite de cuantificación	No	Si	No
Robustez	*	*	No
Tolerancia	*	*	No

* PUEDE SER REQUERIDO DEPENDIENDO DE LA NATURALEZA DEL METODO

- 1.- La falta de especificidad de un método analítico, puede ser compensada por otra alternativa de soporte, como por ejemplo cromatografía de capa fina.
- 2.- También es definido como un estudio de tolerancia.
- 3.- Un método que es exacto y lineal, por definición es específico al placebo analítico o a los componentes de la muestra.

La metodología del presente trabajo se fundamenta en la validación de contenido.

II. OBJETIVO GENERAL

Determinar la sensibilidad del equipo vernier por medio de la cuantificación de la materia prima fosfato de sodio dibásico con la ayuda de sensores electrónicos para valorar las bondades, limitaciones y aplicaciones del equipo.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ✿ Realizar la prueba de linealidad del sistema, como lo indican los parámetros de una validación de un método analítico para obtener la sensibilidad de calibración y la sensibilidad analítica.
- ✿ Realizar la prueba de límite de detección, como lo indican los parámetros de una validación de un método analítico para obtener la sensibilidad del equipo.
- ✿ Determinar los parámetros de adecuabilidad, linealidad y precisión del sistema; linealidad y precisión del método, exactitud como lo indica una validación de un método analítico, para valorar con la ayuda de los sensores electrónicos si el método utilizado es exacto y confiable.

III. HIPÓTESIS

El equipo vernier con los sensores electrónicos tendrá la sensibilidad y capacidad de llevar a cabo la cuantificación de la materia prima fosfato de sodio dibásico con exactitud y confiabilidad y que de ésta manera tenga uso y aplicación a nivel académico.

IV. JUSTIFICACIÓN

La validación de métodos analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada; es decir cumple con su propósito.

Esta actividad puede ser justificada para el método utilizado en el presente trabajo por los siguientes aspectos:

➤ ***Moral y ética.***

Todo producto farmacéutico (materias primas, producto intermedio, producto a granel y producto terminado) debe satisfacer requisitos y para ello se utilizan métodos para medir componentes específicos en el producto, lo cual es llevado a cabo con métodos analíticos.

➤ ***Aseguramiento de calidad***

Los métodos analíticos están definidos como un sistema crítico en el Aseguramiento de Calidad, ya que impactan de manera directa en la calidad de un producto.

➤ ***Económicos***

La carrera de muchos por alcanzar una productividad elevada a costos menores, esta determinada, entre otros factores, al dictamen del producto en menor tiempo, utilizando métodos de prueba de menor costo, mantenimiento o tiempo de análisis entre otros.

➤ ***Regulatorios***

Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, establece los siguientes puntos referentes a la Validación de Métodos Analíticos. ⁽¹²⁾

NUMERAL	CONTENIDO
9.11.3	Los métodos analíticos deben ser validados, de acuerdo con lo establecido en el apartado 9.12 “control del laboratorio analítico”
9.12.3	Se debe contar con métodos de análisis validados para producto a granel, producto terminado y materia prima en caso de no aparecer en cualquier farmacopea internacional ni en la FEUM.

Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de medicamentos ⁽¹³⁾

NUMERAL	CONTENIDO
5.10.2	Información general, especificaciones y métodos analíticos:
5.10.2.3	Información de la linealidad, precisión, exactitud, reproducibilidad, repetibilidad y especificidad del método analítico indicativo de estabilidad.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Materiales y equipos

- 1 Desecador
- 1 Estufa (mufla)
- 2 Pesafiltro
- 2 Termómetro
- 10 Matraces volumétricos de 50 ml
- 1 Balanza Analítica
- 20 Matraces erlenmeyer 250 ml
- 20 Magnetos
- 1 Agitador magnético con temperatura
- 1 Soporte Universal
- 2 Pinzas de nuez
- 1 Bureta de 10 ml, 25ml y 50 ml
- 2 Espátulas
- 1 Perilla
- 1 Computadora
- 1 Interfase
- Programa software logger pro
- Pipetas de 5, 10, 25, 50 ml

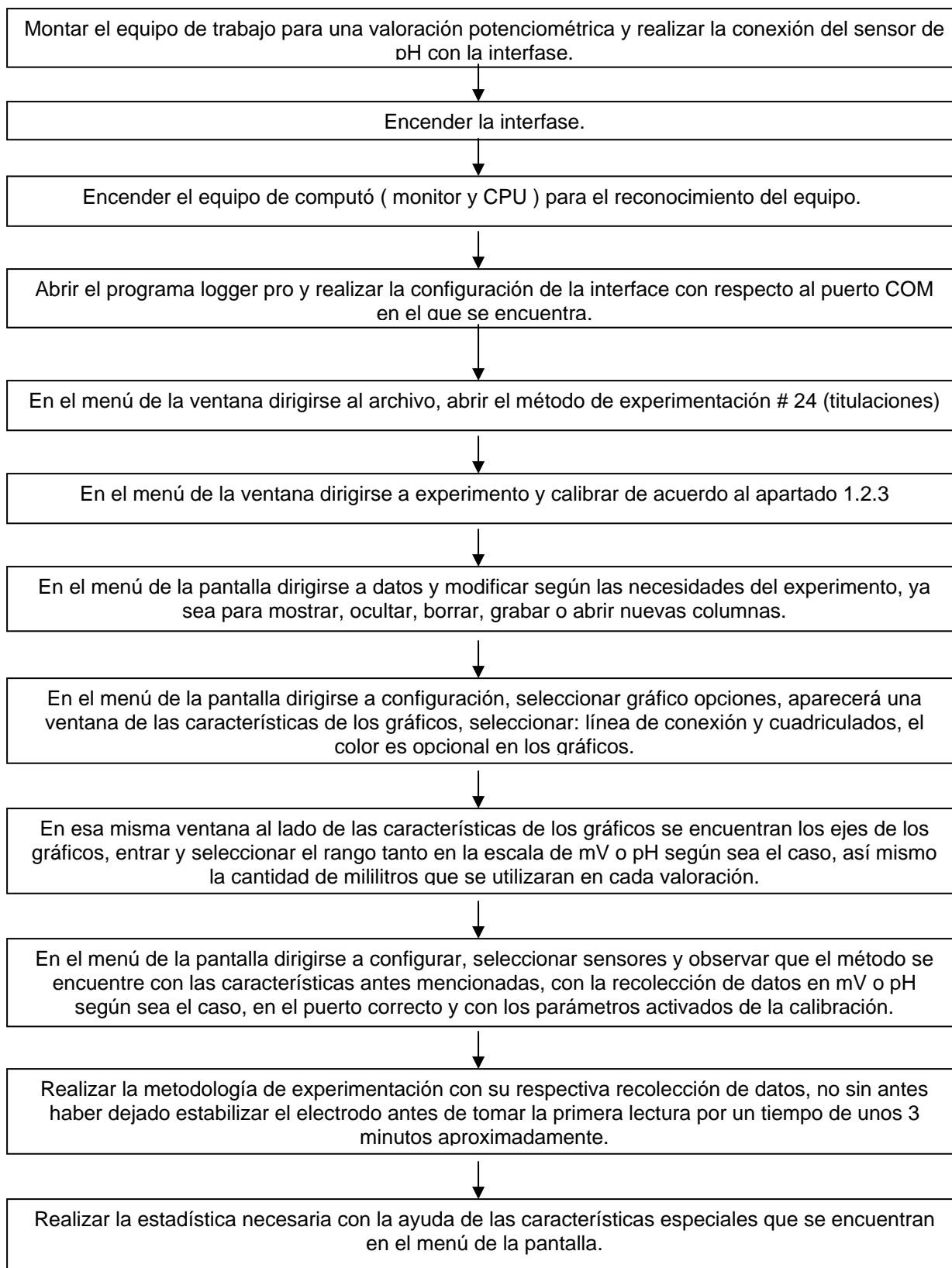
Reactivos

- Carbonato de sodio (patrón primario)
- Agua destilada
- Anaranjado de metilo (Indicador)
- Ácido Clorhídrico 1 N
- Biftalato de potasio (patrón primario)
- Fenolftaleina (Indicador)
- Hidróxido de Sodio 1 N
- Buffer pH 4.0 (comercial)
- Buffer pH 7.0 (comercial)
- Buffer pH 10.0 (comercial)
- Fosfato de sodio dibásico
- Solución de cloruro de potasio saturada

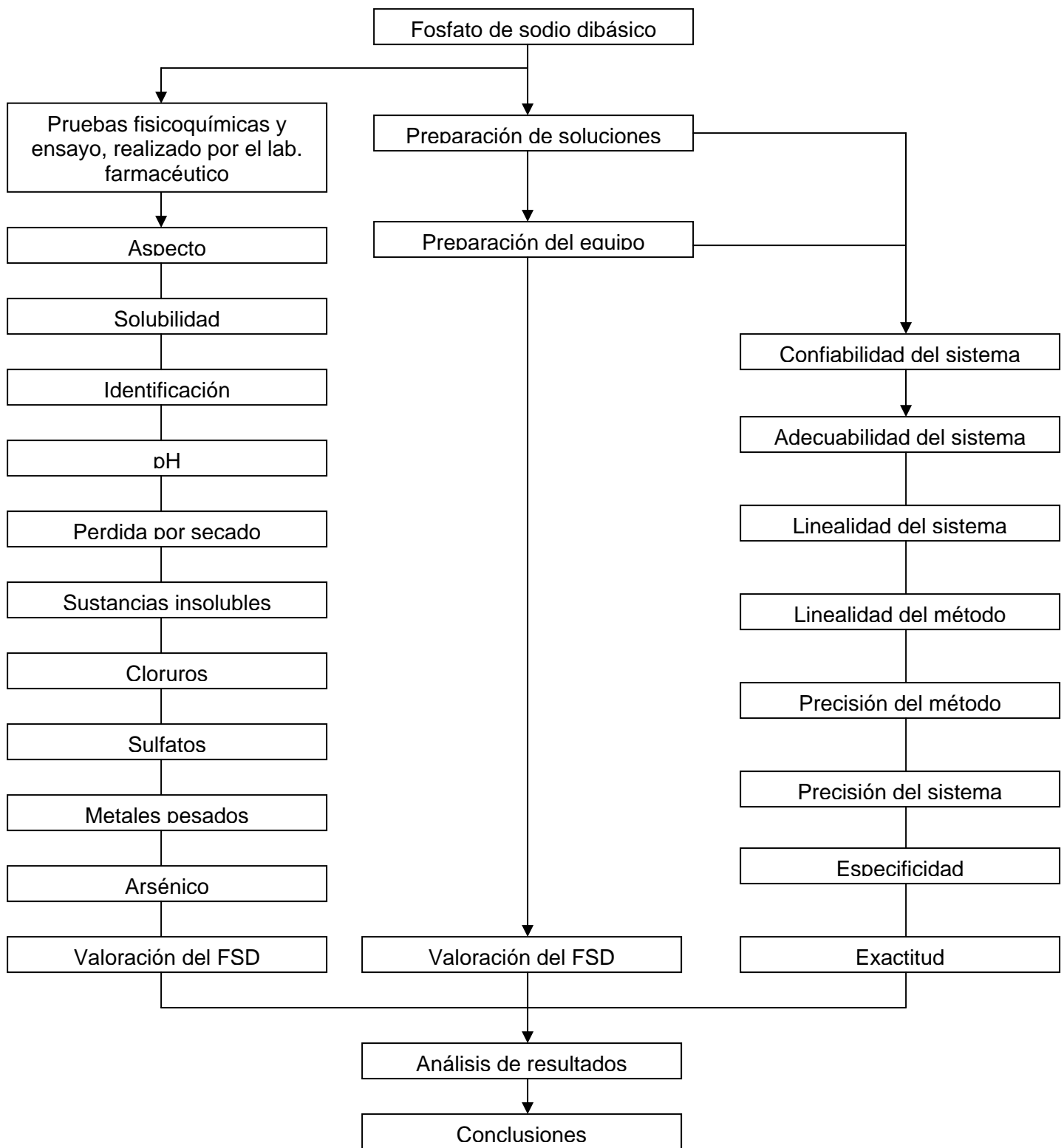
5.2. Método Experimental

Los análisis de las muestras problema (materia prima) y las de referencia (Reactivo primario) se llevaron acabo con el equipo y software de logger pro, la preparación del equipo se describe en el siguiente diagrama de flujo:

DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL EQUIPO Y SOFTWARE



DETERMINACIÓN DE LA CONFIABILIDAD DEL SISTEMA, VALORACIÓN Y PRUEBAS FISICOQUÍMICAS



Descripción de la parte experimental realizada en el Laboratorio Farmacéutico y el Laboratorio de la FES-Cuautitlán.

PREPARACIÓN Y TRATAMIENTO DE MUESTRAS

El método analítico es realizado conforme a lo que especifica la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición, con la modificación de que se realizó con los sensores electrónicos y software logger pro, siendo este método el mismo que se llevó a cabo durante la obtención de los resultados para la confiabilidad y exactitud del método.

Las pruebas fisicoquímicas que se le realizaron a la materia prima fosfato de sodio dibásico fueron en un laboratorio farmacéutico, ya que estos cuentan con los materiales y equipos necesarios para la obtención de los resultados.

En la parte de la validación del método analítico (confiabilidad y exactitud del sistema) se optó por realizar algunos parámetros en forma conjunta (por ejemplo: la especificidad, reproducibilidad y repetibilidad), aprovechando que algunos de estos pueden determinarse al mismo tiempo que se está determinando otro. La ventaja de trabajar de ésta forma es reducir el tiempo de realización de la validación del método analítico.

Los parámetros a evaluar de la validación se realizaron de la siguiente manera:

- **Adecuabilidad del sistema:** Se prepararon de manera independiente por quintuplicado muestras blancos, posteriormente se realizó la titulación.
- **Linealidad del sistema:** Se preparó por triplicado 5 diferentes concentraciones de la muestra de referencia (reactivo primario), posteriormente se realizó la titulación.
- **Precisión del sistema:** Se preparó por sextuplicado la muestra de referencia (reactivo primario) a la concentración del analito que representa el 100%, posteriormente se realizó la titulación.
- **Exactitud y Repetibilidad al 100%:** Se preparó por sextuplicado muestras de referencia (reactivo primario) al 100%, posteriormente se realizó la titulación por el mismo analista y en las mismas condiciones de operación.
- **Especificidad:** Para la determinación de este parámetro se considera; que si un método que es exacto y lineal, por definición es específico al placebo analítico o a los componentes de la muestra.

- **Linealidad del método:** Se preparó por triplicado muestras de referencia (reactivo primario) para 5 diferentes concentraciones, posteriormente se realizó la titulación recuperando el activo adicionado.

- **Precisión del método (Reproducibilidad al 100%):** Se preparó por triplicado una muestra homogénea de la materia prima teniendo un nivel cercano al 100% (en el caso de contenido), en dos días diferentes y por dos analistas diferentes, utilizándose la misma muestra, los mismos instrumentos y equipos.

- **Limite de detección mínimo:** Se preparó por triplicado diferentes muestras a concentraciones bajas (menores del 10%) con respecto al 100%, posteriormente se titularon.

- **Muestra:** Se preparó por sextuplicado una muestra homogénea de la materia prima teniendo un nivel cercano al 100%, posteriormente se realizó la titulación.

VI. RESULTADOS

6.1. Adecuabilidad del sistema

Se determinó con la preparación de 5 blancos; en matraces erlenmeyer de 250 mL se adicionó 50 mL de HCl 1N y 50 mL de agua destilada, posteriormente se tituló con solución de NaOH 1N con agitación constante. Los 5 gráficos obtenidos como resultados se encuentran en el anexo # 1

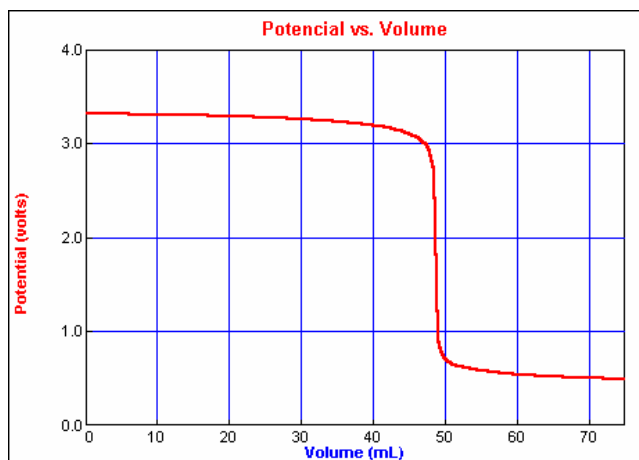


Gráfico # 1. Adecuabilidad del Sistema (muestras blanco)

Los volúmenes gastados de hidróxido de sodio 1N, determinados por medio del método de las tangentes, para cada muestra realizada son:

Muestra #	Volumen (mL)
1	48.75
2	48.75
3	49.40
4	48.80
5	48.80
CV	0.57%

Tabla # 1.- Volumen gastados de NaOH en la adecuabilidad del sistema.

El resultado de este parámetro a evaluar debe de cumplir con el siguiente criterio de aceptación:

CV \leq 2% para la respuesta analítica.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el CV de la respuesta analítica es de 0.57%, menor al que maneja la especificación para este parámetro analítico, por lo cual, este método cumple con la adecuabilidad del sistema.

6.2. Linealidad del sistema

Se determinó construyendo una curva de calibración (Concentración – mL gastados), a partir de pesadas independientes se prepararon las muestras de referencia (reactivo primario) utilizando 5 concentraciones diferentes, incluyendo el 100% (3.2 g de fosfato de sodio dibásico), posteriormente se titulo con NaOH 1N, el análisis se realizó por triplicado para cada concentración. Los 15 gráficos obtenidos en este parámetro se encuentran en el anexo # 2.

Intervalo	ML de HCl	ML de Agua	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
1	50	50	1.28	40
2	50	50	2.24	70
3	50	50	3.2	100
4	50	50	4.16	130
5	50	50	5.12	160

Tabla # 2.- Preparación de muestras para la determinación de la linealidad del sistema.

Los resultados que se obtuvieron son los siguientes:

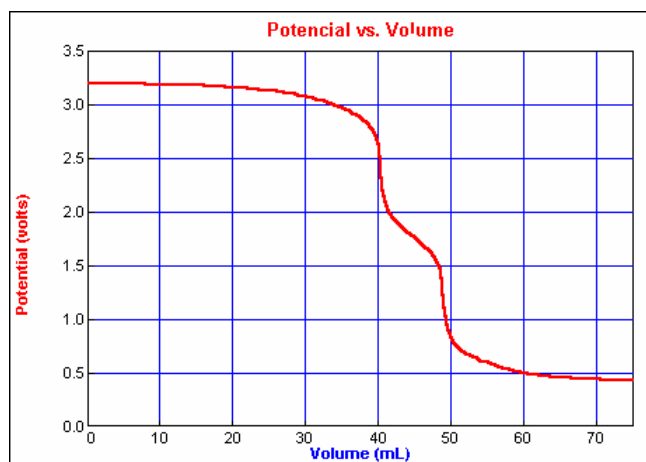


Gráfico # 2. Linealidad del sistema (1° Concentración)

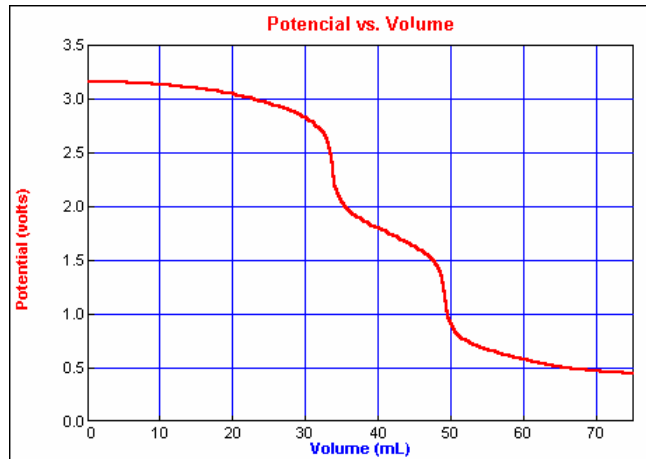


Gráfico # 3. Linealidad del sistema (2° Concentración)

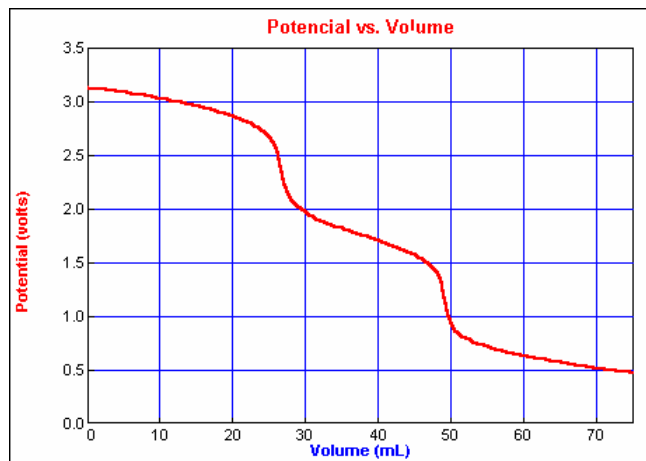


Gráfico # 4. Linealidad del sistema (3° Concentración)

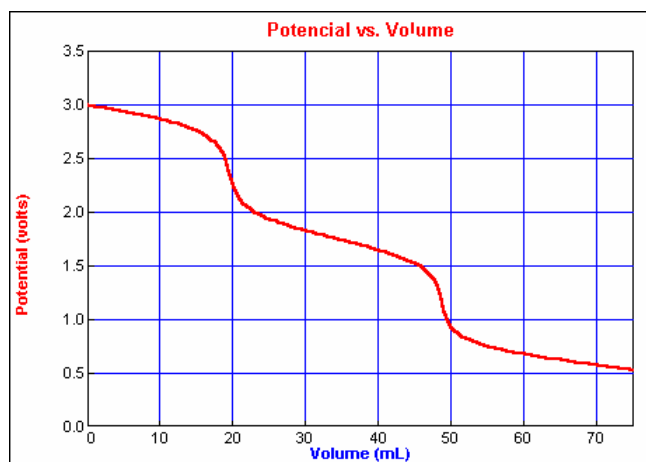


Gráfico # 5. Linealidad del sistema (4° Concentración)

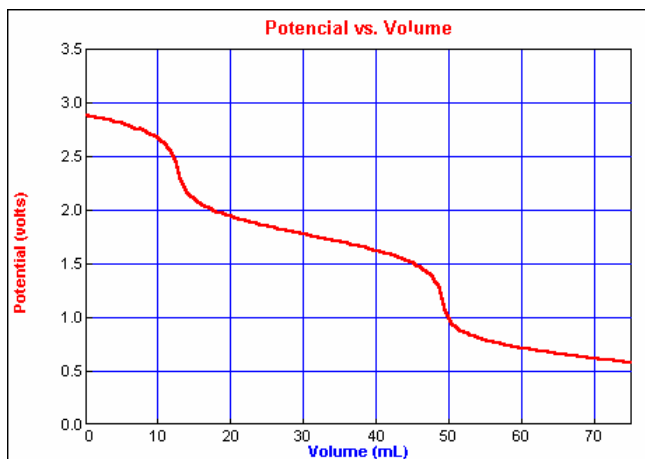


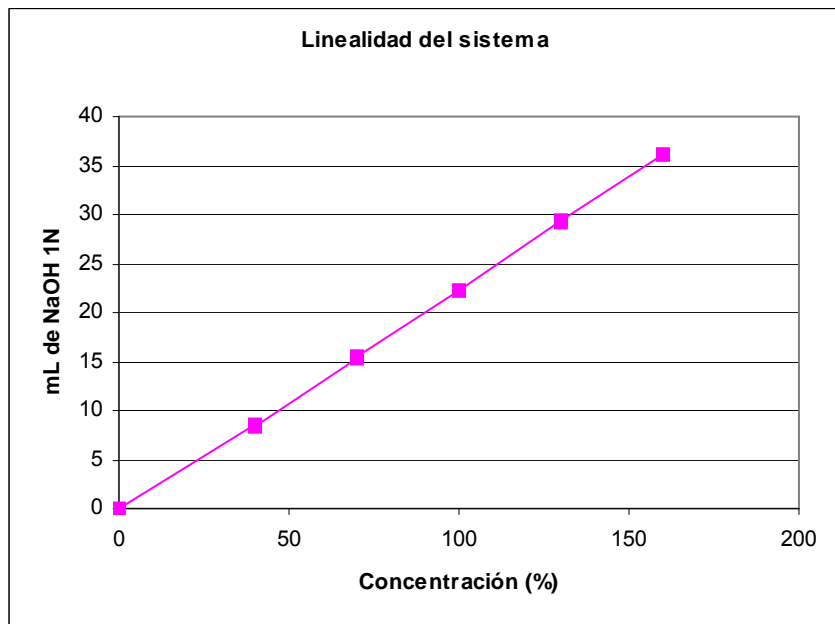
Gráfico # 6. Linealidad del sistema (5° Concentración)

Los volúmenes gastados de hidróxido de sodio 1N, determinados por el método de las tangentes, para cada concentración son:

Concentración (%)	mL gastados de NaOH 1N
0	0
40	8.6
40	8.45
40	8.45
70	15.4
70	15.5
70	15.5
100	22.2
100	22.2
100	22.3
130	29.3
130	29.2
130	29.3
160	36.1
160	36.2
160	36.1

Tabla # 3.- Volúmenes gastados en la determinación de la linealidad del sistema.

La siguiente gráfica corresponde a los valores de la tabla anterior, así como los resultados de la regresión lineal.



$r = 0.99997$
 $r^2 = 0.99995$
 $m = 0.23022$
 $b = -0.70200$
 $IC(\beta_1) = 0.2302133, 0.2302267$
Sensibilidad analítica = 3.7217

El parámetro correspondiente a la linealidad del sistema debe de cumplir con el siguiente criterio de aceptación:

$$r^2 \geq 0.98$$

Como se observa en los resultados obtenidos se tiene una r^2 mayor a lo que marca la especificación, el sistema es lineal.

6.3. Linealidad del método

Se preparó de manera independiente muestras de principio activo (fosfato de sodio dibásico) a cinco diferentes concentraciones, incluyendo el 100%, posteriormente se tituló con NaOH 1N, el análisis se realizó por triplicado para cada concentración recuperando el activo adicionado. Todos los gráficos de este parámetro evaluado se encuentran en el anexo # 3.

Se prepararon los siguientes sistemas:

Muestra #	ML de HCl 1N	ML de agua destilada	Activo adicionado (mg)	Porcentaje (%) teórico
1	50	50	1224.30	38.26
2	50	50	1202.30	37.57
3	50	50	1201.00	37.53
4	50	50	2208.60	69.02
5	50	50	2201.90	68.81
6	50	50	2208.40	69.01
7	50	50	3209.60	100.30
8	50	50	3204.60	100.14
9	50	50	3203.80	100.12
10	50	50	4206.60	131.46
11	50	50	4216.20	131.76
12	50	50	4205.00	131.41
13	50	50	5207.00	162.72
14	50	50	5222.50	163.20
15	50	50	5205.60	162.67

Tabla # 4. Preparación de muestras para la determinación de la linealidad del método.

Los resultados que se obtuvieron son los siguientes:

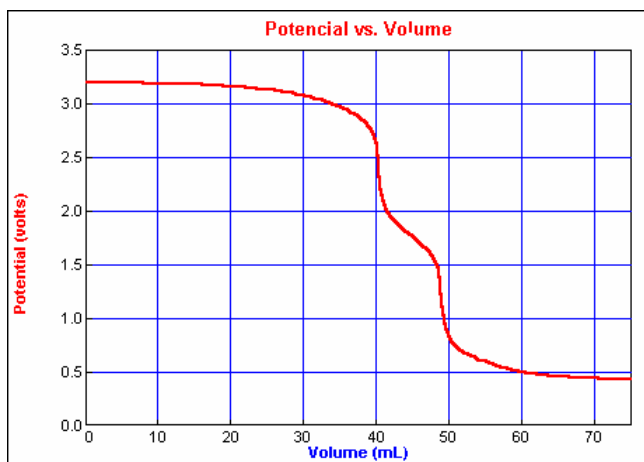


Gráfico # 7. Linealidad del método (1° Intervalo)

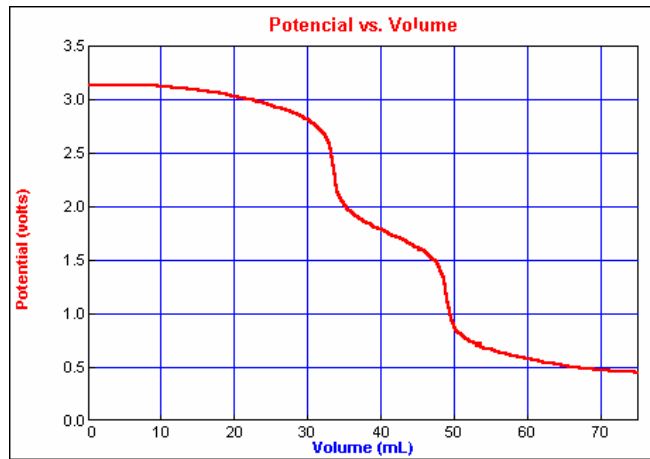


Gráfico # 8. Linealidad del método (2° Intervalo)

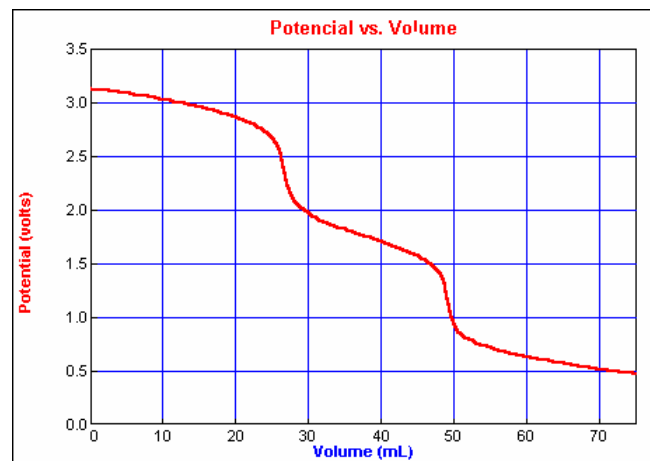


Gráfico # 9. Linealidad del método (3° Intervalo)

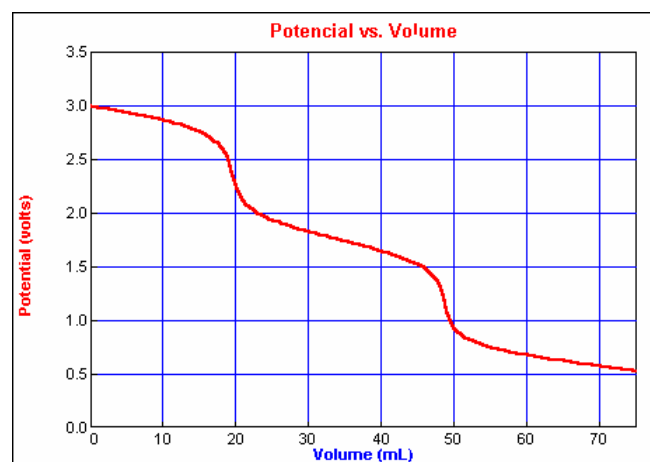
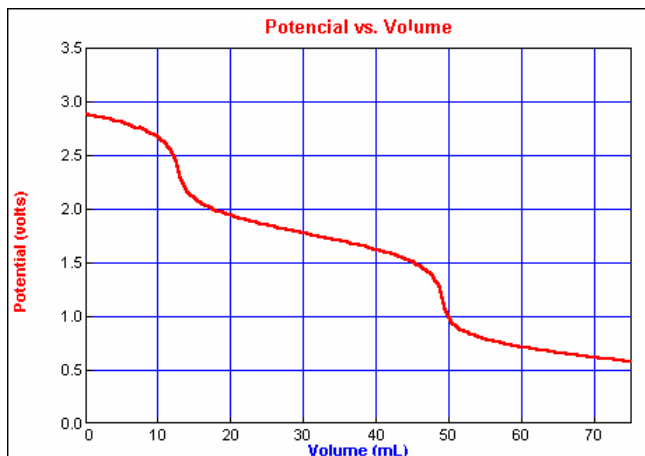


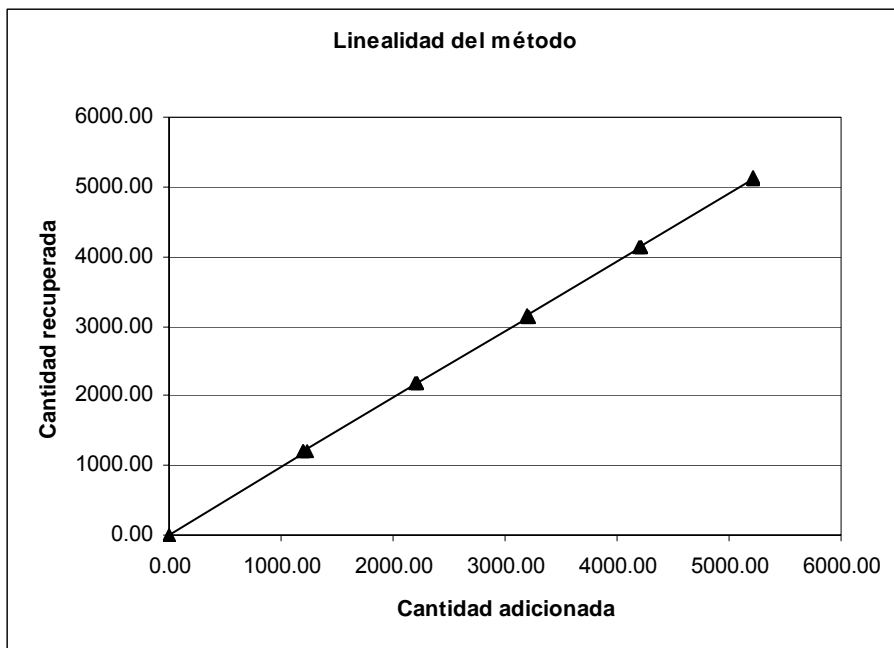
Gráfico # 10. Linealidad del método (4° Intervalo)

**Gráfico # 11. Linealidad del método (5° Intervalo)**

A continuación se presenta la tabla con las cantidades obtenidas de recuperación de principio activo usando el método de las tangentes así como el gráfico donde se maneja la cantidad adicionada (X) y la cantidad recuperada (Y).

Placebo #	Cantidad adicionada (mg)	Cantidad recuperada (mg)
1	1224.30	1217.40
2	1202.30	1196.20
3	1201.00	1196.20
4	2208.60	2180.00
5	2201.90	2194.20
6	2208.40	2194.20
7	3209.60	3142.60
8	3204.60	3142.60
9	3203.80	3156.80
10	4206.60	4147.70
11	4216.20	4133.50
12	4205.00	4147.70
13	5207.00	5110.30
14	5222.50	5124.50
15	5205.60	5110.30

Tabla # 5.- Resultados analíticos para la determinación de la linealidad del método de fosfato de sodio dibásico.



$r = 0.99997$
 $r^2 = 0.99995$
 $m = 0.97691$
 $b = 25.21683$
 $IC(\beta_1) = 0.945158, 1.008662$
 $C.V_{y/x} = 0.6489\%$

Y	1° Concentración	2° Concentración	3° Concentración	4° Concentración	5° Concentración
X	%	%	%	%	%
	100.4	99.66	98.8	99.5	99.0
	100.4	100.6	99.0	98.9	99.0
	100.5	100.3	99.4	99.5	99.1

Promedio: 100.4 % 100.1 % 99.1 % 99.3 % 99.0 %

Promedio: 99.65 %
 D. E: 0.638
 C.V: 0.640 %

Para ser aceptado este parámetro se debe de cumplir con los siguientes criterios de aceptación:

Para la representación de la cantidad adicionada vs cantidad recuperada:

$$r^2 \geq 0.98 \text{ con un C.V.} \leq 2.0 \%$$

Para el porcentaje de recobro:

$$98 - 102 \% \text{ con un C.V.} \leq 2.0 \%$$

Los resultados obtenidos de la curva (x, Y) y el porcentaje de recobro del activo están dentro de las especificaciones que se manejan, el método cumple con este parámetro evaluado.

6.4. Precisión del método

Se determinó con la preparación por triplicado de una muestra homogénea de fosfato de sodio dibásico como reactivo primario a una concentración cercana al 100% (3.2 g de fosfato de sodio dibásico, 50 mL de HCl 1N y 50 mL de agua destilada, posteriormente se titulo con NaOH 1N, con agitación constante).

Los gráficos de este parámetro evaluado se encuentran en el anexo # 4.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

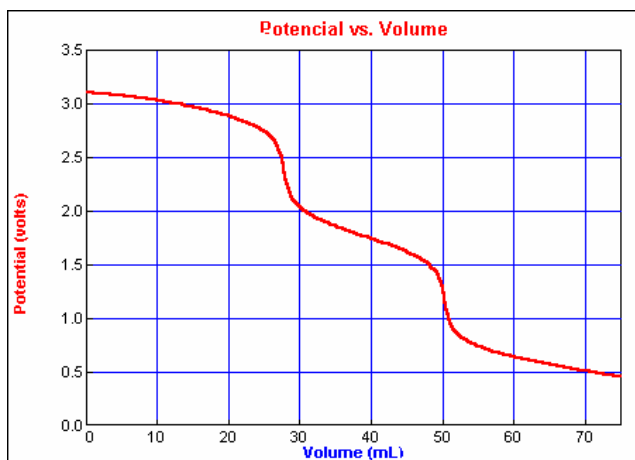


Gráfico # 12. Precisión del método (Analista # 1, Día # 1)

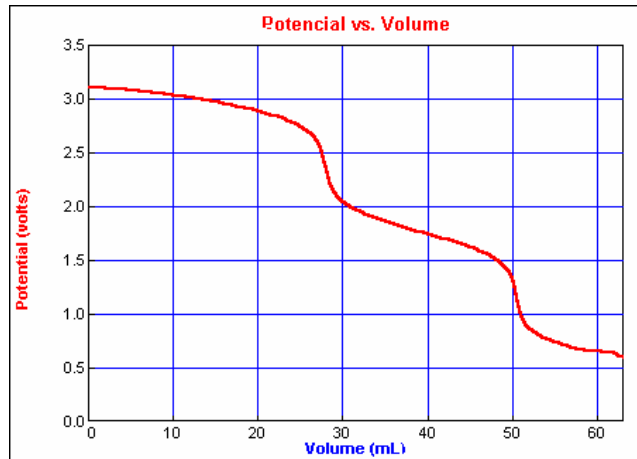


Gráfico # 13. Precisión del método (Analista # 1, Día # 2)

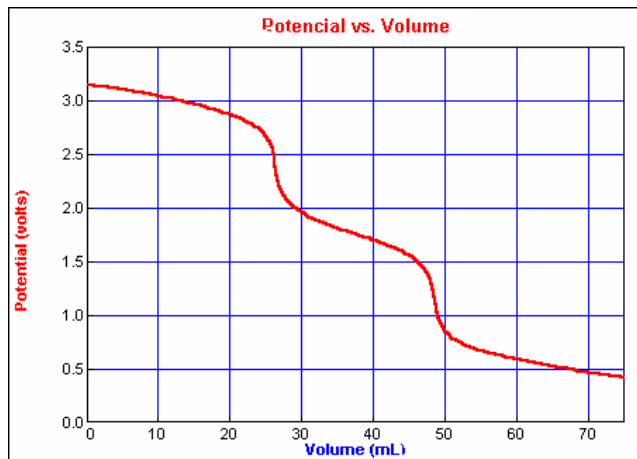


Gráfico # 14. Precisión del método (Analista # 2, Día # 1)

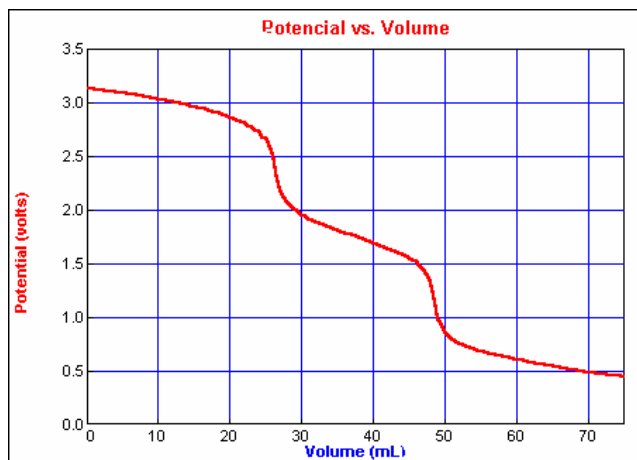


Gráfico # 15. Precisión del método (Analista # 2, Día # 2)

En la siguiente tabla se encuentran los resultados obtenidos, por medio del método de las tangentes, de los diferentes analistas en diferentes días.

Analista 1, día 1	Peso mtra (mg)	ml gastados	Contenido (%)
1	3200.00	22	99.05
2	3201.00	22	99.02
3	3202.40	22	98.98
Analista 1, día 2	Peso mtra (mg)	ml gastados	Contenido (%)
1	3200.60	22	99.03
2	3200.20	22	99.04
3	3200.50	22	99.03
Analista 2, día 1	Peso mtra (mg)	ml gastados	Contenido (%)
1	3199.90	21.9	98.60
2	3200.40	22	99.04
3	3200.00	22	99.05
Analista 2, día 2	Peso mtra (mg)	ml gastados	Contenido (%)
1	3201.10	22	99.02
2	3201.60	22	99.00
3	3200.30	22	99.04
Promedio			98.99 %
D. Estándar			0.1244 %
C.V.			0.1257 %

Tabla # 6.- Resultados obtenidos en la precisión del método del fosfato de sodio dibásico.

Para ser aceptado este parámetro se debe de cumplir con el siguiente criterio de aceptación:

C.V. \leq 2.0 %.

Como se observa en los resultados obtenidos, el C.V. es menor de 2.0% (0.13%) el método es preciso.

6.5. Precisión del sistema

Se determinó mediante el análisis por sextuplicado de muestras pesadas independientemente al 100% (3.2 g de fosfato de sodio dibásico, 50 mL de HCl 1N y 50 mL de agua destilada) posteriormente se titulo con NaOH 1N, con agitación constante.

Los gráficos de este parámetro se encuentran en el anexo # 5.

Obteniéndose los siguientes resultados:

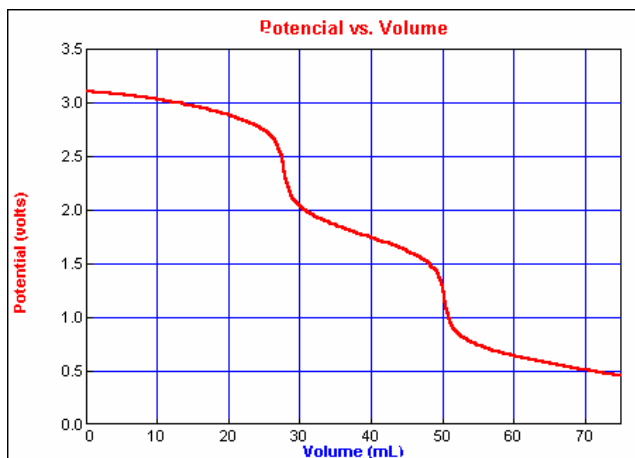


Gráfico # 16. Resultados de la Precisión del sistema

Los resultados del volumen gastado de hidróxido de sodio 1N para cada muestra realizada, determinados con el método de las tangentes son:

Ensayo #	Peso mtra (mg)	ml gastados	Concentración(%)
1	3201.00	22	99.02
2	3200.80	22	99.02
3	3203.90	22	98.93
4	3201.40	22	99.01
5	3200.50	22	99.03
6	3203.30	22	98.95
Promedio			98.99 %
D. Estándar			0.044 %
C.V.			0.0445%

Tabla # 7.- Resultados analíticos obtenidos de la precisión del sistema para el fosfato de sodio dibásico.

Para ser aceptado el parámetro evaluado debe de cumplir con el siguiente criterio de aceptación:

C.V. \leq 1.5% de la respuesta analítica

El valor obtenido es de 0.05%, valor que se encuentra dentro de las especificaciones, el sistema es preciso.

6.6. Exactitud

Se realizó con seis muestras de fosfato de sodio dibásico a una concentración cercana al 100% (3.2 g de fosfato de sodio dibásico, 50 mL de HCl 1N y 50 mL de agua destilada) posteriormente se titulo con NaOH 1N, con agitación constante y de manera independiente, por un mismo analista y bajo condiciones de operación establecidas, obteniéndose los siguientes resultados:

Los gráficos de este parámetro se encuentran en el anexo # 6.

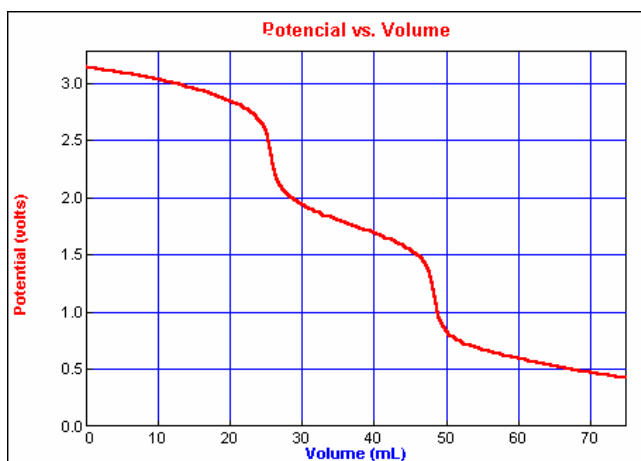


Gráfico # 17. Determinación de la exactitud

En la siguiente tabla se presentan los datos del volumen gastado de hidróxido de sodio 1N obtenidos por el método de las tangentes para cada muestra.

Muestra	Peso mtra (mg)	ml gastados	% Recuperado
1	3281.50	23	100.98
2	3200.90	22	99.02
3	3199.70	22.5	101.31
4	3200.10	22	99.05
5	3204.50	22.5	101.16
6	3201.00	22	99.02
Promedio			100.09 %
D. Estándar			1.1662 %
C.V.			1.1652 %

Tabla # 8.- Resultado analítico obtenido en la exactitud del método del fosfato de sodio dibásico.

Para ser aceptado este parámetro evaluado se debe de cumplir con el siguiente criterios de aceptación:

98% – 102% recuperado con un C.V de recobro no mayor a 2.0%.

El porciento de recobro (100.1%) en la exactitud se encuentra dentro de las especificaciones para su aceptación, así mismo el coeficiente de variación de este parámetro cumple con lo especificado, el método es exacto.

6.7. Ensayo de fosfato de sodio dibásico

Se realizó con seis muestras de la materia prima fosfato de sodio dibásico a una concentración cercana al 100% (3.2 g de fosfato de sodio dibásico, 50 mL de HCl 1N y 50 mL de agua destilada) posteriormente se titulo con NaOH 1N, con agitación constante y de manera independiente, por un mismo analista y bajo condiciones de operación establecidas, de donde se obtuvieron los siguientes resultados.

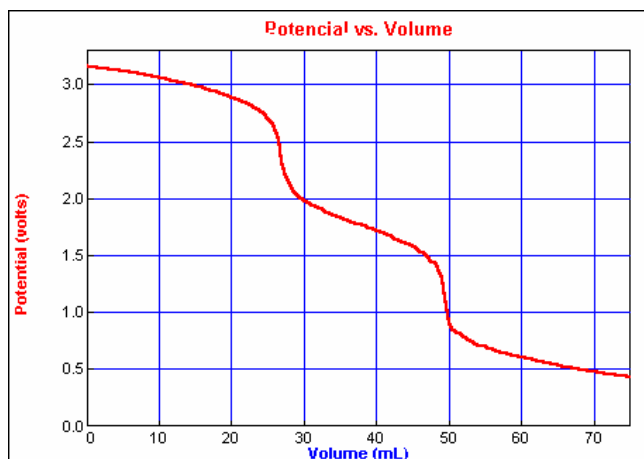


Gráfico # 18. Determinación del ensayo de la materia prima fosfato de sodio dibásico

Nota: Los gráficos se encuentran en el anexo # 7.

Los resultados del volumen gastado de hidróxido de sodio 1N, obtenidos a través del método de las tangentes, son:

Ensayo #	Peso mtra (mg)	ml gastados	%
1	3200.50	22.5	100.48
2	3200.10	22.5	100.49
3	3203.60	22.5	100.38
4	3201.10	22.5	100.46
5	3201.20	22.5	100.46
6	3200.40	22.5	100.48

Promedio	100.46 %
D. Estándar	0.0399 %
C.V.	0.0397 %

Tabla # 9.- Resultados del ensayo de la materia prima fosfato de sodio dibásico.

Como se observa en los resultados obtenidos, el ensayo cumple con lo especificado dentro de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, con un valor de 100.46% en base seca con un coeficiente de variación menor al 2.0% (0.04%), por lo tanto, el método es satisfactorio para la cuantificación de la materia prima fosfato de sodio dibásico.

6.8. Límite de detección

Se determinó preparando muestras a diferentes concentraciones:

# de Prueba	ML de HCl	ML de agua destilada	Cantidad de activo (g)	Concentración (%)
1	50	50	0.10	3.125
2	50	50	0.12	3.750
3	50	50	0.14	4.375
4	50	50	0.16	5.000
5	50	50	0.18	5.625
6	50	50	0.20	6.250
7	50	50	0.30	9.375
8	50	50	0.32	10.000
9	50	50	0.34	10.625
10	50	50	0.36	11.250
11	50	50	0.38	11.875
12	50	50	0.40	12.500

Tabla # 10.- Preparación de muestras para la determinación de los límites de detección mínimo.

Todas las muestras se titularon con NaOH 1N, con agitación constante. Obteniéndose los siguientes resultados:

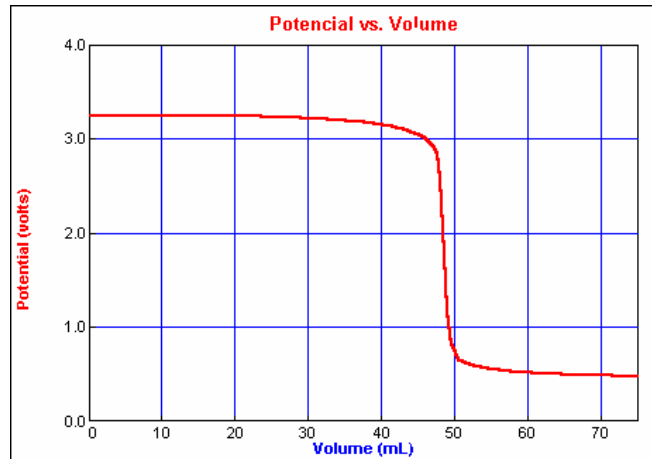


Gráfico # 19. Determinación del límite de detección (0.10g)

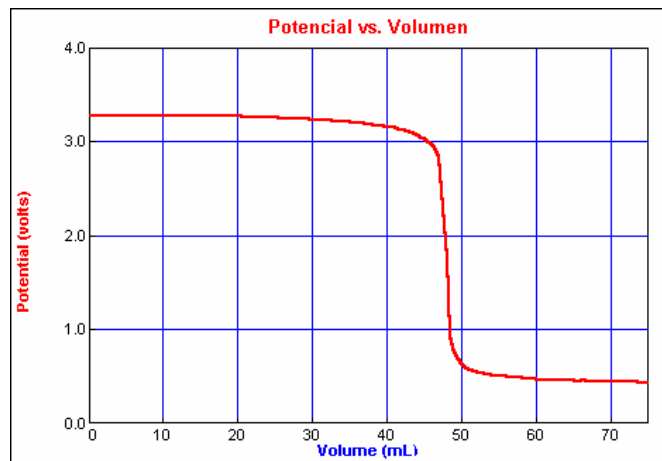


Gráfico # 20. Determinación del límite de detección (0.12g)

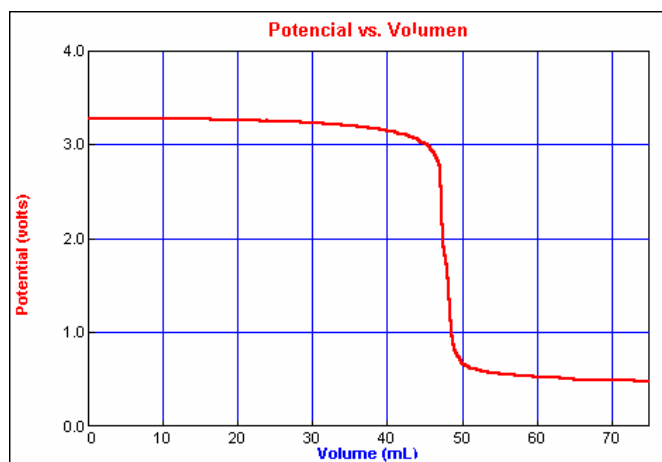


Gráfico # 21. Determinación del límite de detección (0.14g)

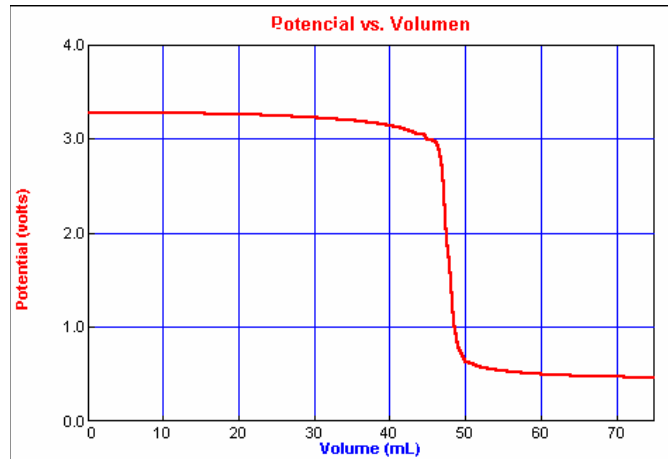


Gráfico # 22. Determinación del límite de detección (0.16g)

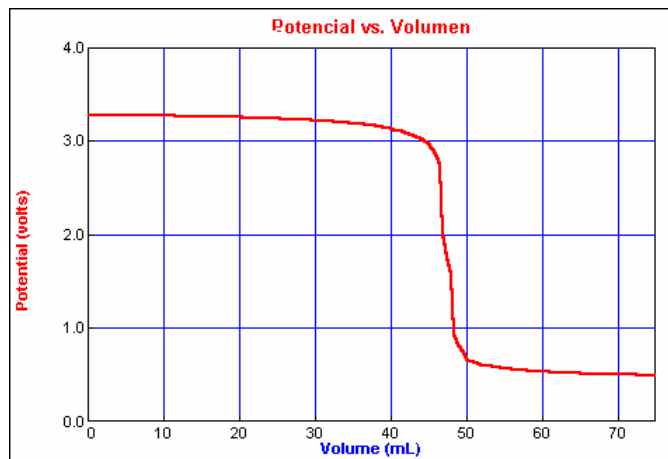


Gráfico # 23. Determinación del límite de detección (0.18g)

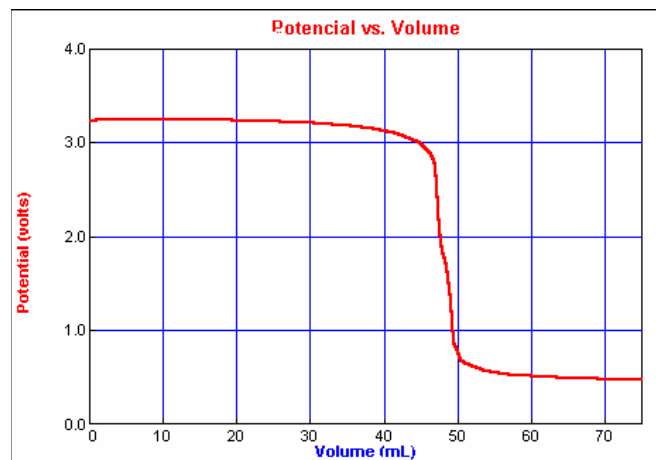


Gráfico # 24. Determinación del límite de detección (0.20g)

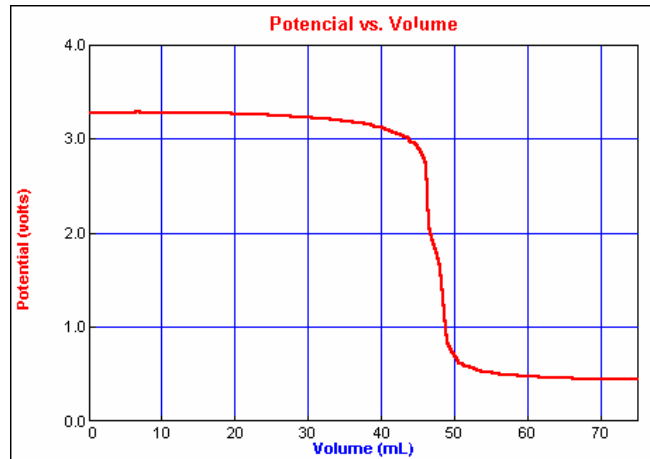


Gráfico # 25. Determinación del límite de detección (0.30g)

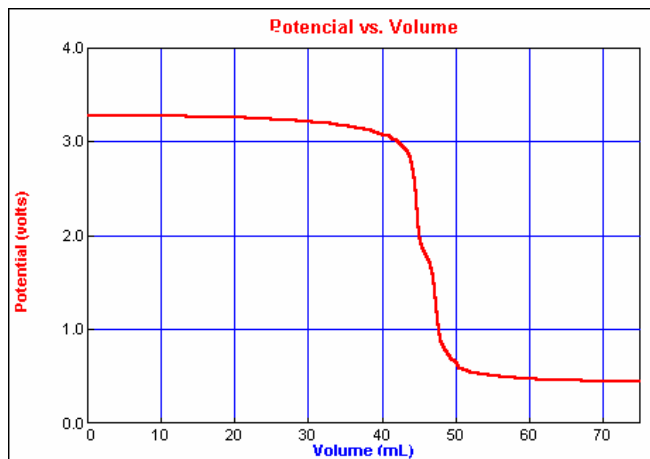


Gráfico # 26. Determinación del límite de detección (0.32g)

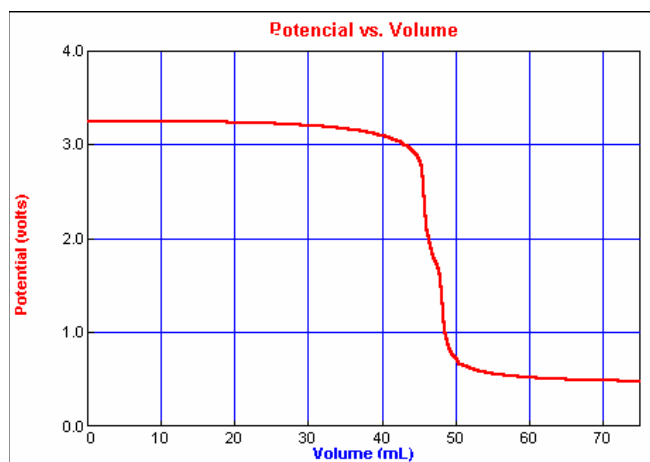


Gráfico # 27. Determinación del límite de detección (0.34g)

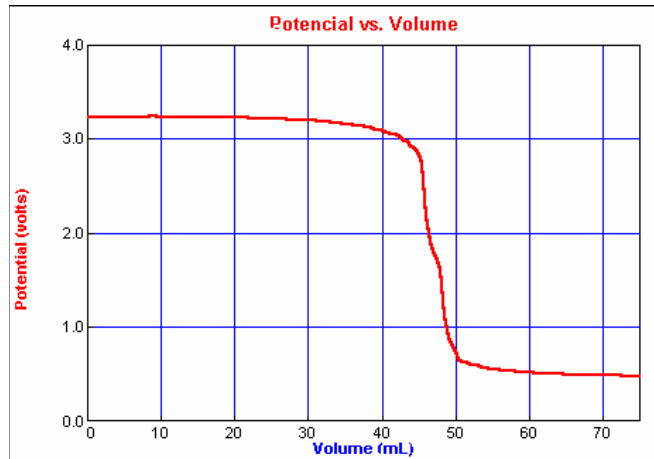


Gráfico # 28. Determinación del límite de detección (0.36g)

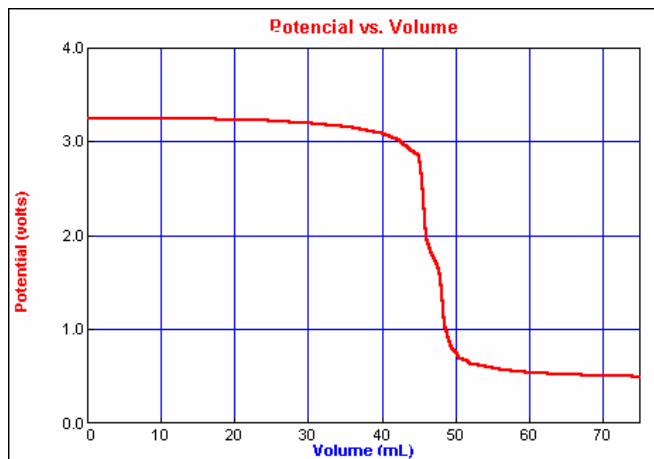


Gráfico # 29. Determinación del límite de detección (0.38g)

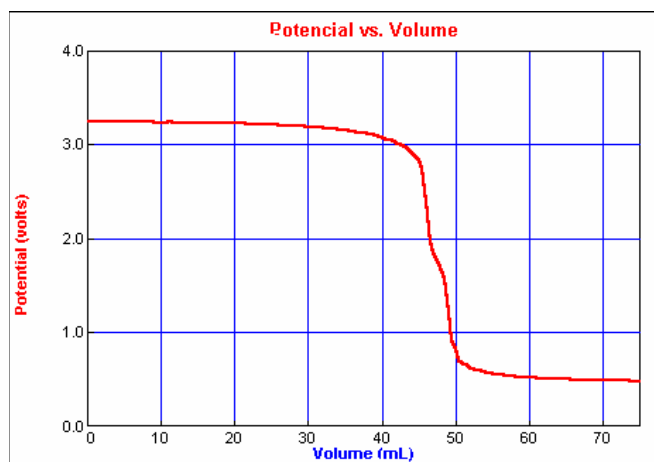


Gráfico # 30. Determinación del límite de detección (0.40g)

Resultados

Después de haber obtenido los gráficos a las diferentes concentraciones se compararon con un blanco (50 mL de HCl, 50 mL de agua destilada), detectando el mínimo cambio con respecto a la curva característica de la muestra blanco, la concentración mínima detectable en el equipo observada es de 0.12g (3.75%) para la materia prima fosfato de sodio dibásico.

En la siguiente tabla se muestra de forma general los resultados obtenidos de los ensayos realizados al fosfato de sodio dibásico, así como las pruebas adicionales (pruebas fisicoquímicas) realizadas para un aprobado satisfactorio de calidad del producto.

En la tabla se describe las características (lote, # de análisis, proveedor, cantidad, fecha de análisis) de las materias primas analizadas, sus determinaciones que se le realizan de acuerdo a la FEUM 7ª Edición.

Resultados

Lote:	7758-79-4	10554-R	7758-79-4	10554-R
Análisis Realizada Por:	<u>Bruluagsa S.A.</u>	<u>Bruluagsa S.A.</u>	<u>J.T Baker</u>	<u>FES Cuatitlan / Novartis</u>
Numero De Análisis	REFERENCIA	MP-370-03	REFERENCIA	MTRA. PROBLEMA
Proveedor	<u>J.T Baker</u>	<u>Reactivos o Productos Finos</u>	<u>J.T Baker</u>	<u>Reactivos o Productos Finos</u>
Cantidad	500 gr	50 Kg	500 gr	50 Kg
Fecha De Análisis	Jul-04	Jul-04	Abr-04	Ago-04

Determinaciones	Resultados	Resultados	Resultados	Resultados
Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Solubilidad	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
p.H	9.25	9.3	9.2	9.3
Perdida por Secado	0.47%	0.96%	0.05%	0.96%
Sustancias Insolubles	Menor a 0.01%	menor a 0.01%	menor a 0.01%	0.06%
Cloruros	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Sulfatos	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Metales Pesados	Menos de 0.05 p.p.m	Menos de 0.05 p.p.m	Menos de 0.05 p.p.m	Menor a 0.0005%
Cristalinidad	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Arsénico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración Química	99.93%	99.70%	99.10%	100.46%
Limites Microbianos	No más de 100 UFC/g	No más de 100 UFC/g	No más de 100 UFC/g	No más de 100 UFC/g
	No más de 10 UFC/g	No más de 10 UFC/g	No más de 10 UFC/g	No más de 10 UFC/g
	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes

Tabla # 11.- Resultados de las pruebas que se le realizaron a las materias primas utilizadas en el presente trabajo.

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

7.1. Adecuabilidad del sistema

La adecuabilidad del sistema es la verificación de que el sistema (instrumento, analista, equipo, sustancia de referencia, entre otros) opera con base a criterios preestablecidos, que permitan asegurar la confiabilidad de los resultados de un método analítico.

La evaluación de la adecuabilidad del sistema se recomienda para todos los métodos analíticos, ya que permite verificar que el sistema de medición funcione apropiadamente, independientemente de las condiciones ambientales.

De acuerdo al análisis estadístico realizado, el coeficiente de variación (C.V) obtenido (0.57%) es menor al C.V crítico (2.0%), el sistema opera satisfactoriamente.

7.2. Linealidad del sistema

La linealidad es la habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado. La selección del rango y del número de puntos experimentales está estrictamente relacionada con la aplicación del método.

Como la determinación de esta prueba esta destinada para un contenido se sugiere manejar como un mínimo +/- 20%, para la realización de esta prueba las concentraciones se desvían un +/- 30% del 100%, por lo que las concentraciones utilizadas en la determinación de a prueba son de 40%, 70% 100% 130% y 160%.

Para que un sistema se considere lineal, el coeficiente de correlación (r) debe ser mayor que 0.999, como se observa en la gráfica correspondiente, el sistema es lineal en el intervalo de concentraciones de 40 a 160% de fosfato de sodio dibásico, ya que el 99.997% de las desviaciones quedan explicadas por la regresión lineal, esto significa que existe una asociación lineal o proporcionalidad directa entre la concentración y la respuesta analítica.

La pendiente (m , conocida también como coeficiente de regresión), indica la **sensibilidad de calibración o del método** y se expresa en unidades de respuesta sobre unidades de concentración o cantidad del analito, el valor obtenido es de 0.23022.

La **sensibilidad analítica** relaciona la aleatoriedad de la respuesta con la aleatoriedad debida a la variación de la concentración, es inversamente proporcional a la capacidad de detectar pequeñas diferencias en la concentración del analito.

Se obtiene dividiendo la pendiente de la curva de calibración por la desviación estándar de las respuestas en cada punto o concentración; se considera que a mayor pendiente, mayor sensibilidad y que mientras más pequeño sea el coeficiente de variación de la pendiente mayor será la linealidad, el valor obtenido es de 3.7217.

El intercepto (b) es el estimador que se relaciona con la presencia de interferencias o errores sistemáticos el valor obtenido es de -0.702.

El intervalo de confianza $[IC(\beta_1)]$ de la pendiente está en función del propósito del método, y por lo general se expresa como % de la concentración de la solución de referencia o en función del contenido del analito en la muestra procesada para su medición.

7.3. Precisión del sistema

La precisión refleja la medida en que los valores de una serie repetida de ensayos analíticos que se realizan sobre una muestra homogénea son semejantes entre sí.

Aunque la USP expresa que la precisión es la expresión del grado de la reproducibilidad del método analítico, mientras que la norma británica incluye la repetibilidad y la reproducibilidad.

La repetibilidad refleja la precisión de un método, cuando se desarrolla bajo las mismas condiciones, utilizando la misma muestra, analizada por el mismo analista, en el mismo laboratorio, con los mismos equipos y reactivos y durante una misma sesión de trabajo en un periodo corto.

El parámetro estadístico que caracteriza este parámetro es la desviación estándar o preferentemente el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).

Este parámetro permite evaluar la incertidumbre en la estimación de la media, es decir, el error aleatorio que se corresponde con la dispersión de los datos alrededor de la media. El valor (0.05%) se encuentra dentro de las especificaciones, el sistema es preciso.

7.4. Exactitud

La exactitud indica la capacidad del método analítico para obtener resultados lo más próximos posibles al valor verdadero. A diferencia de la precisión, que refleja el error aleatorio, la exactitud refleja el error sistemático o la tendencia a él. Cuando existen interferencias en el método por falta de selectividad (desviación por exceso en los resultados), o cuando se trata de métodos analíticos muy laboriosos, con varias etapas, como extracciones, purificaciones, etc.

Para asegurar una buena exactitud, es necesario eliminar los errores que no están sujetos a tratamiento estadístico (calibración o control incorrecto de equipos), los errores inherentes a blancos (errores constantes) y los que dependen de la cantidad del analito presente (errores proporcionales). La mejor manera de identificar estos errores es realizando una prueba interlaboratorio.

El porcentaje de recobro en la exactitud se encuentra dentro de las especificaciones (100.1%) para su aceptación, así mismo el coeficiente de variación (1.2%) de cumple con lo especificado, el método es exacto.

7.5. Especificidad

La especificidad se define como la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito sin interferencias de impurezas, productos de degradación o excipientes que puedan estar presentes en la muestra. Se expresa como el grado de inexactitud del método.

Un método que es exacto y lineal, por definición es específico al placebo analítico o a los componentes de la muestra.

Aunque la especificidad y la selectividad se consideran términos equivalentes, algunos autores los diferencian, considerando la selectividad como la capacidad de detectar simultánea o separadamente sustancias diferentes presentes en una misma muestra y a la especificidad como la capacidad de detectar el analito sin interferencias de otro compuesto.

La evaluación de este parámetro, y en el caso de métodos no selectivos, la especificidad para los componentes de una muestra, es sustentada con los resultados de la exactitud y linealidad, si el método cumple con los criterios de aceptación, el método es específico.

7.6. Linealidad del método

La linealidad es la habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado. La selección del rango y del número de puntos experimentales está estrictamente relacionada con la aplicación del método.

Para este parámetro a evaluar fue conveniente trazar la grafica de la cantidad adicionada (x) vs la cantidad recuperada (y), e incluir la ecuación, su línea y el coeficiente de determinación.

En los resultados obtenidos se tiene una r^2 (0.99995) mayor a lo que marca la especificación dando por satisfactorio este parámetro a evaluar, así mismo el porcentaje de recobro esta dentro de la especificación (99.65%) por lo cual ambos parámetros a evaluar cumplen con lo especificado para la linealidad del método, el coeficiente de variación (0.64%) esta por debajo de lo especificado, el método es lineal.

7.7. Precisión del método

La precisión refleja la medida en que los valores de una serie repetida de ensayos analíticos que se realizan sobre una muestra homogénea son semejantes entre sí.

Aunque la USP expresa que la precisión es la expresión del grado de la reproducibilidad del método analítico, mientras que la norma británica incluye la repetibilidad y la reproducibilidad.

El modelo estadístico utilizado permite investigar el efecto del analista y del día, así como estimar la variabilidad entre analistas (reproducibilidad interanalistas), la variabilidad entre días (reproducibilidad interdías) y la variabilidad del método analítico (repetibilidad). Este análisis es de utilidad cuando se tiene interés en determinar el grado de tolerancia del método a estas fuentes de variación.

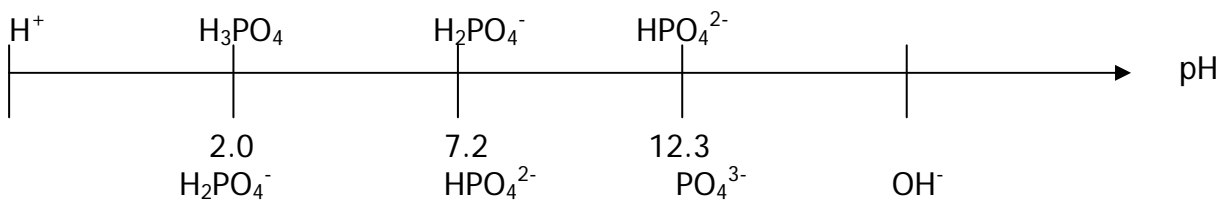
En los resultados obtenidos, el C.V. es menor de 2.0 %, el método es preciso.

7.8. Ensayo

Los resultados obtenidos del ensayo cumplen con lo especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, el valor obtenido de contenido de fosfato de sodio dibásico es de 100.46% BS, con un coeficiente de variación de 0.04%, el método da resultados exactos y confiables para la cuantificación de la materia prima fosfato dibásico de sodio.

La razón por el cual el fosfato de sodio dibásico a pesar de tener 3 pKa's, sólo se logra observar dos saltos cuantitativos dentro de una gráfica potenciométrica, está dada en la siguiente reacción.

Escala de predicción:



pkas del ácido fosfórico en la escala de predicción de pH

$$3.2 \text{ g } (\text{Na})_2\text{HPO}_4 = \frac{3.2 \text{ g}}{0.250 \text{ L}} \times \frac{1 \text{ mol}}{143 \text{ g}} = 0.0895 \text{ M}$$

	HPO_4^{2-}	+	H^+	\leftrightarrow	H_2PO_4^-
Inicio	0.0224 mol		0.05 ml		
Reacc.	0.0224		0.0224		
Eq.	ε		0.0276 mol		0.0224 mol
	H_2PO_4^-	+	H^+	\leftrightarrow	H_3PO_4
Inicio	0.0224		0.0276		
Reacc.	0.0224		0.0224		
Eq.	ε		0.0052		0.00224

Tabla de cantidades molares teórica para las reacciones.

Como se observa en la tabla de cantidades molares, el último salto que presenta el fosfato de sodio dibásico no es cuantitativo.

VIII. CONCLUSIONES

- ✚ Se determinó la sensibilidad de calibración del método con un valor de 0.23022 mL/% y la sensibilidad analítica con un valor de 3.7217.

- ✚ El límite mínimo de detección obtenido experimentalmente por medio del método de las tangentes es de 0.12g de fosfato de sodio dibásico que equivale a una muestra al 3.75% respecto al contenido, siendo esta cantidad a la cual el equipo vernier es sensible para tener la respuesta analítica correspondiente.

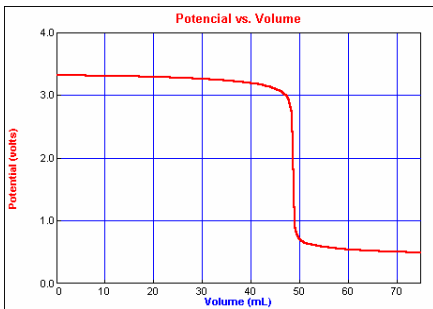
- ✚ Se estableció un método alternativo con sensores electrónicos para la determinación del contenido de la materia prima fosfato de sodio dibásico el cual fue adaptado satisfactoriamente a nuestras condiciones de trabajo.

- ✚ El método es lineal en el intervalo de concentraciones de 40 a 160%, también es exacto y preciso en ese intervalo de concentraciones, cumpliendo satisfactoriamente las exigencias actuales de validación, el método es exacto y confiable.

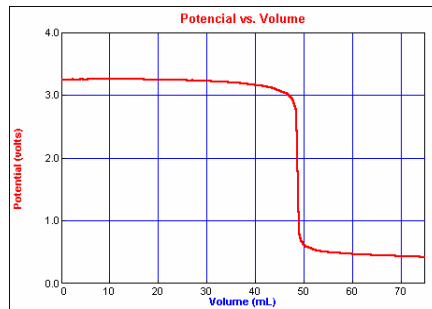
- ✚ Por este método se obtienen resultados similares a los obtenidos por el método reportado por el proveedor y los de un laboratorio farmacéutico (método farmacopeico) que es el método oficial para este producto.

- ✚ El equipo vernier con los sensores electrónicos tiene la sensibilidad y capacidad de llevar a cabo la cuantificación del fosfato de sodio dibásico con exactitud y confiabilidad, por lo que se sugiere en el control de la calidad de dicha materia prima en cualquier dependencias que no posea el equipo recomendado por la FEUM.

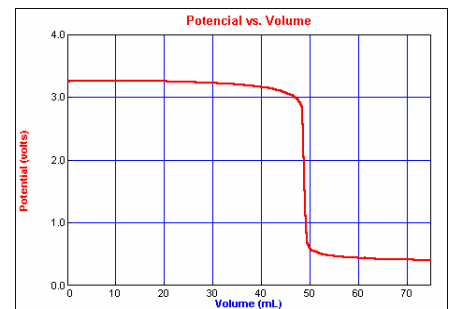
ANEXO # 1: ADECUABILIDAD DEL SISTEMA



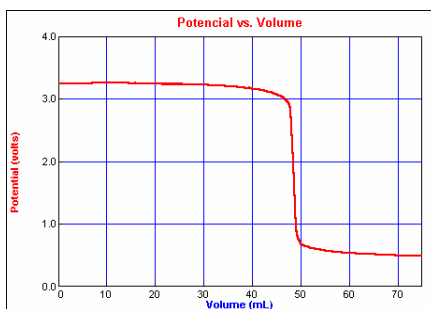
Adecuabilidad del sistema 1/5



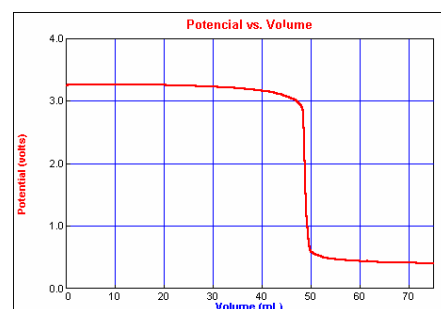
Adecuabilidad del sistema 2/5



Adecuabilidad del sistema 3/5

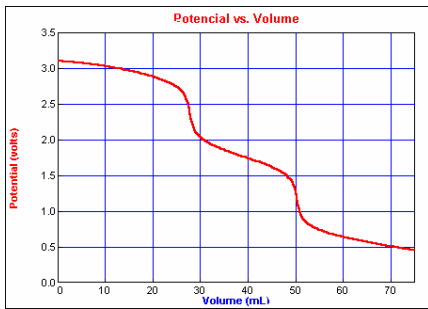


Adecuabilidad del sistema 4/5

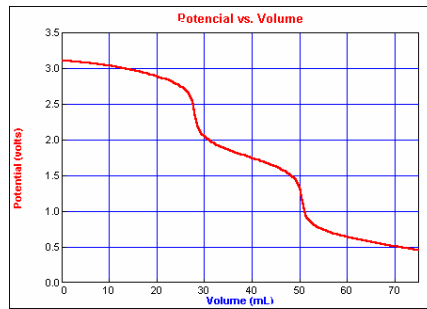


Adecuabilidad del sistema 5/5

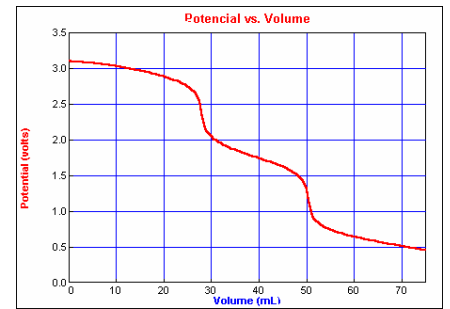
ANEXO # 5: PRECISI3N DEL SISTEMA



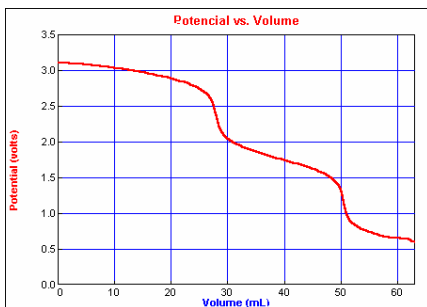
Precisi3n del sistema 1/6



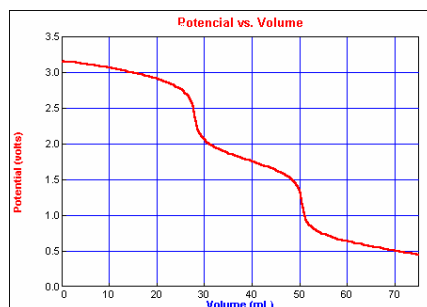
Precisi3n del sistema 2/6



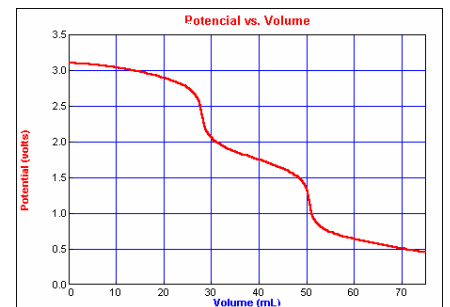
Precisi3n del sistema 3/6



Precisi3n del sistema 4/6

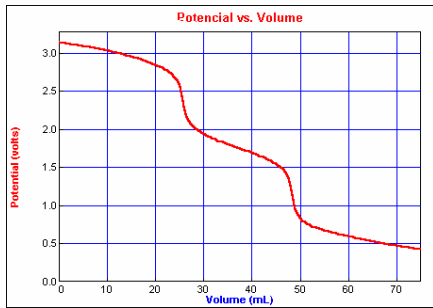


Precisi3n del sistema 5/6

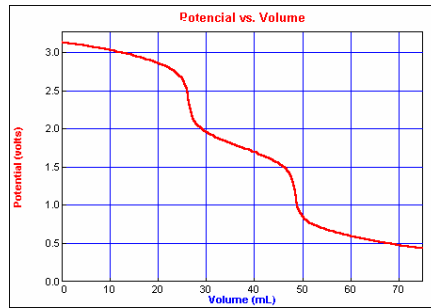


Precisi3n del sistema 6/6

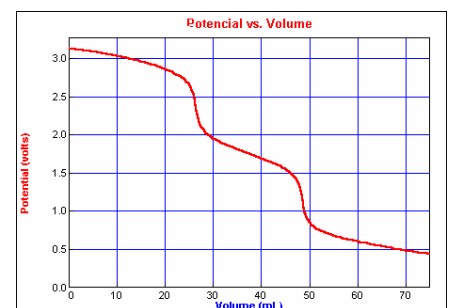
ANEXO # 6: EXACTITUD



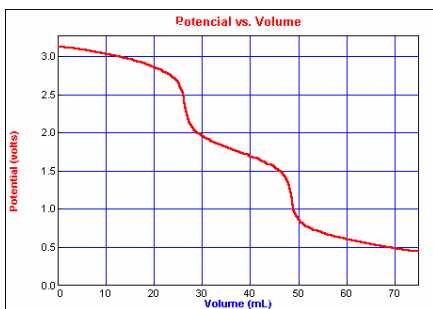
Exactitud 1/6



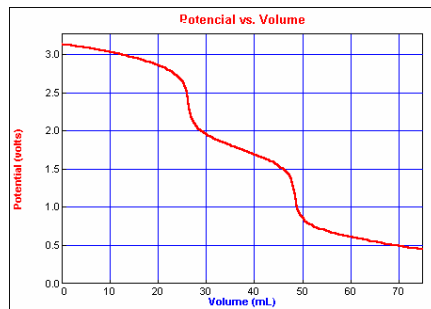
Exactitud 2/6



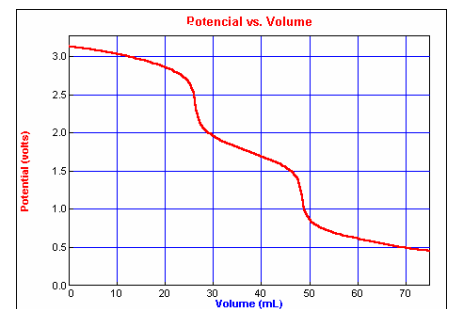
Exactitud 3/6



Exactitud 4/6

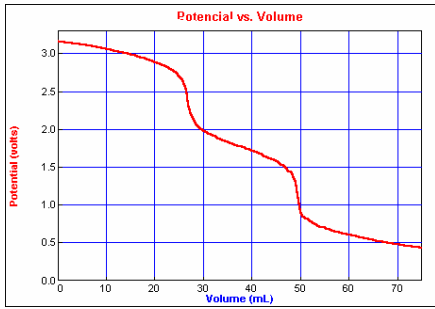


Exactitud 5/6

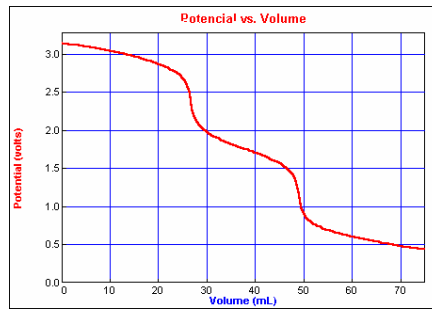


Exactitud 6/6

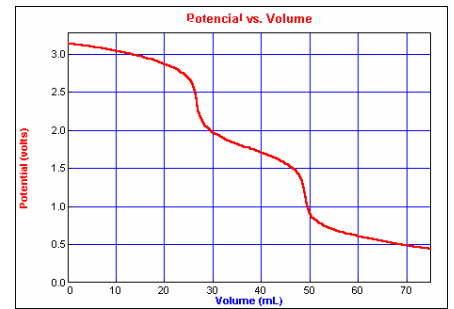
ANEXO # 7: ENSAYO



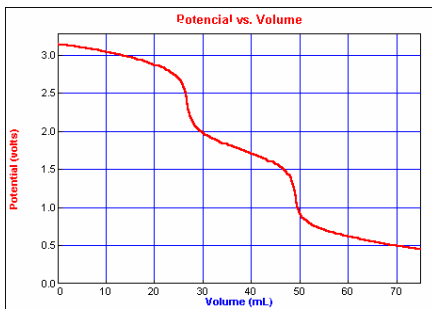
Ensayo 1/6



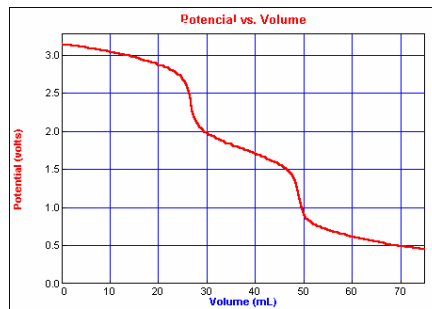
Ensayo 2/6



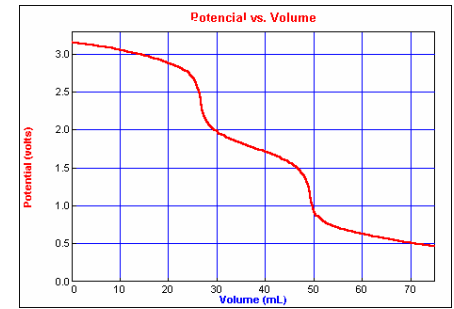
Ensayo 3/6



Ensayo 4/6



Ensayo 5/6



Ensayo 6/6

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Budavari Susan. The Merck Index. Merck Research Laboratories. Division of Merck & Co. Inc. White house station, N.J. Duodécima edición. USA. 1996.
2. Ringbom, A. Formación de Complejos en Química Analítica. Editorial Alambra. 1ª Edición. España, 1979.
3. Secretaría de Salud. PROY-NOM-212-SSA1-2002 (Productos y Servicios. Quesos: no madurados o frescos, madurados y procesados, así como los productos elaborados con ingredientes, procedimientos o aspecto semejante). México, 2002.
4. Secretaría de Salud. NOM-142-SSA1-1995 (Bienes y Servicios. Bebidas alcohólicas: Especificaciones sanitarias). México, 1996.
5. Arnold E. Greenberg; R. Rhodes Trussell. Métodos Normalizados: para el análisis de aguas potables y residuales. Ediciones Díaz de Santos S.A. 17º Edición. España 1992.
6. Entidad Sanitaria de Santiago, Chile. Reglamento Sanitario de los Alimentos. Santiago, 2000.
7. DILAB UGH. Manual de seguridad y Control Ambiental. Edición 2004. Buenos Aires, Republica de Argentina, 2004.
8. Secretaria de Salud. Farmacopea De Los Estados Unidos Mexicanos. Tomo I y II. 7ª Edición. México, 2000.
9. Comisión de Validación de Métodos Analíticos. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Consejo Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. México 2002.
10. Daniel Harris. Análisis Químico Cuantitativo. Editorial Reverté S.A. 2ª Edición. México 2001.
11. Vernier Software. Manual del equipo y sensores electrónicos. S.W., Beaverton-Hillsdale Hwy., Version 5, 1998.
12. Secretaría de Salud. NOM-059-SSA1-1993 (Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos). México, 1995.
13. Secretaría de Salud. NOM-073-SSA1-1993 (Estabilidad de medicamentos). México, 1993.

14. CEDER. Procesos analíticos y métodos de validación. Química, manufactura y control de documentación. Agosto 2000.
15. Diario Oficial de la Federación. Ley General De Salud. Última modificación, Nov. 2004, México, 2004.
16. CDER. Manual del centro para la investigación de fármacos. Ministerio de Salud y Servicios Sociales, USA. 1998.
17. Beatriz Castillo Aguilar. Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos. Centro de química farmacéutica. Cuba 1998.
18. Jorge E. Rodríguez Chanfrau. Método por valoración potenciométrica para el control de la calidad del medicamento cloruro de potasio solución oral al 20%. Centro de investigación y desarrollo de medicamentos, Habana Cuba 2004.
19. Maria Cristina Olivares Hernández. Validación del método de trinder para la determinación de salicilatos en plasma. TESIS: QFB. Facultad de Estudios Superiores, Cuautitlán. UNAM, México, 1998.
20. Maria Eugenia Robles León. Desarrollo y validación de un método analítico para cuantificar por cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa, pefloxacino presente en una forma farmacéutica inyectable. TESIS: QFB. Facultad de Estudios Superiores, Cuautitlán. UNAM, México, 1998.
21. www.tdx.cesca.es/tesis
22. www.nefrored.edu
23. www.unav.es/farmacia
24. www.encontroiberico.no.sapo.pt
25. www.geocities.com/grupoindustrialaisa
26. CIPAM. Buenas prácticas de validación, monografía técnica No. 24. Primera edición, México, Distrito federal, 2006.
27. Adriana Lucero González González. Desarrollo de un método analítico para cuantificar ketoconazol en tabletas. TESIS: QFB. Facultad de Estudios Superiores, Cuautitlán. UNAM, México, 2006.