



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

Análisis costo-beneficio de dos métodos para la
cuantificación de electrolitos en polvo de
rehidratación oral.

TESINA
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTA

BEATRIZ LÓPEZ SÁNCHEZ



Asesor:
M. en F. IDALIA L. FLORES GÓMEZ
MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2008



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.

No desistas

Cuando vayan mal las cosas
Como a veces suelen ir
Cuando ofrezca tu camino
Solo cuestas subir.

Cuando tengas poco haber
Pero mucho que pagar y
Pecises un reír
Aún teniendo que llorar.

Cuando el dolor te agobie y
No puedas ya sufrir
Descansar acaso debes
¡Pero nunca desistir!

Tras las sobras de la duda
Ya plateadas, ya sombrías
Puede bien surgir el triunfo
No el fracaso que temías.

Y no es dable a tu ignorancia
Figurarte cuán cercano
Puede estar el bien que anhelas y
Juzgas tan lejanos.

Lucha pues por más que tengas
En la brega sufrir
Cuando todo este peor
Más debemos insistir.

Ruudyard Kipling.

El presente trabajo como podrán darse cuenta no es grande, ni ostentoso, es más hasta parece insignificante, pero es gracias a Dios que me ha rodeado de personas excelentes, que he podido después de tanto tiempo realizar este pequeño pero importante trámite en mi vida como profesionista. Ha pasado mucho tiempo, quizá el necesario para poder valorarlo, créanme es muy importante, cuesta mucho pero es satisfactorio.

Gracias a Dios por darme esta oportunidad.

Agradezco haber puesto en mi camino a todos sin excepción, los buenos, a los malos y a aquellos que tuvieron significancia en mi vida, pues de todos ellos aprendí.

Gracias a los profesores que me formaron y a todos aquellos que sin querer forjaron en mi la persona que soy.

Gracias a la M. en F. Idalia L. Flores Gómez por todo su esfuerzo y dedicación, consejos y regaños, y sobre todo tiempo, que es sumamente valioso en estos días, ¿Quién te regala tiempo en estos días?! Para platicar, para aconsejar, para escuchar, para enseñar.

Del mismo modo a la M. en F. Leticia Huerta Flores, que sin conocerme, me dedico su tiempo, apoyo y comprensión, gracias.

Al QFB Mauro Arrieta Sánchez que es de los más tiernos y pacientes profesores que he tenido.

A Zamorano, Pavón, Vaquero, Felipe, Carlos Salvador, Lupita, Barajas, Domitila, Rodríguez, Lourdes, Rosario, a todos aquellos que me dieron el placer de conocerlos.

Y a todos los que tuvieron la pasión y entrega de compartir, algo que no tiene valor: conocimiento.

A mis padres que a pesar de que ellos creían que carecía yo de muchas cosas me dieron lo más valioso mi vida, su vida y su amor y entrega. Me enseñaron que no importa cuan desfavorable sea el camino, siempre hay rutas alternas, no importa si hay tormenta siempre encontrare un refugio, y que teniendo fe en Dios y en mi misma puedo hacer muchas cosas.

Enano que Dios te cuide y proteja tu familia. Cami te quiero mucho.

A los amigos que tuve y que aunque ya no nos vemos los llevo conmigo.

Gracias Dios por todo esto y más.

Tabla de contenido

	Pág.
I. Introducción	i
1. Antecedentes	1
2. Planteamiento del problema	26
3. Objetivos	27
4. Metodología	28
5. Resultados y Análisis de resultados	31
6. Conclusiones	44
7. Bibliografía	45

I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la mayor parte de nuestra existencia pertenecemos a una organización, algunas con una estructura muy formal y otras más simples o informales, todas compuestas y reunidas por un grupo de personas que buscan los beneficios de trabajar juntas con el propósito de alcanzar una meta común. Por consiguiente, un elemento básico de toda organización es una meta o propósito, esta puede cambiar, pero sin ella una organización no tendría razón de ser.

Desde finales del siglo XIX, se acostumbra definir la administración en términos de cuatro funciones específicas de los gerentes: la planificación, la organización, la dirección y el control. Por tanto cabe decir que la administración es el proceso de planificar, organizar, dirigir y controlar todas las actividades de los miembros de una organización y el empleo de todos los demás recursos organizacionales, con el propósito de alcanzar las metas establecidas para la organización.

En el presente trabajo, se logro visualizar que el costo al implementar un método analítico alternativo de vanguardia es demasiado alto, ya que implica invertir en materiales y equipos adecuados, así como en la capacitación del personal. Es evidente que no siempre la mejor opción es la más cara o la más fácil, la mejor decisión es aquella que esta sustentada en las necesidades de cada proceso. En el caso específico de este proyecto, se muestra que para la cuantificación de componentes del polvo de electrolitos orales la mejor opción son los métodos farmacopéicos, que se demuestra es la mas barata y sencilla de realizar, además que es la forma oficial de análisis para este tipo de muestras.

1. ANTECEDENTES

1.1 ADMINISTRACIÓN

Administrar es el proceso de interpretar los objetivos de una organización y transformarlos en acciones con el fin de conseguir dichos objetivos mediante la planeación, dirección y control de las actividades y recursos organizacionales con eficiencia y eficacia. (Certo, 1993)

1.1.1 ELEMENTOS DE LA ADMINISTRACIÓN

- PLANEACIÓN

Es el desarrollo sistemático de programas de acción encaminados a alcanzar los objetivos organizacionales convenidos mediante el proceso de analizar, evaluar, y seleccionar entre oportunidades previstas.

La elaboración de programas de planeación ayuda a visualizar el futuro de la empresa. La coordinación de las acciones y áreas que constituyen una organización ponen en relieve los objetivos de la organización.

- ORGANIZACIÓN

El proceso de establecer usos metódicos de todos los recursos que integran el sistema administrativo se denomina organización. Cada recurso representa una inversión realizada de la cual es necesario obtener un rendimiento creando un organismo estructurado para alcanzar las metas propuestas. (Chiavenato, 2001)

- DIRECCIÓN

Es el proceso de guiar las actividades y acciones de los miembros de una organización en función del logro de los objetivos establecidos dentro de una empresa e involucra una serie de actividades: (Chiavenato, 2001)

1. Liderazgo
2. Comunicación
3. Supervisión
4. Toma de decisiones
5. Desarrollo de nuevos líderes



- CONTROL

Es una función administrativa a través de la cual las diversas partes de una organización proveen de información que mide el desempeño contra estándares preestablecidos y permite realizar ajustes o mejoras dentro de los procesos. (Chiavenato, 2001)

El control entraña los siguientes elementos básicos:

1. Establecer los estándares de desempeño.
2. Medir los resultados presentes.
3. Comparar estos resultados con las normas establecidas.
4. Tomar medidas correctivas cuando se detectan desviaciones.

1.1.2 ADMINISTRACIÓN Y PRODUCCIÓN

La producción se define como la transformación de los recursos en productos, estos productos varían de una empresa a otra y en el caso de la industria farmacéutica estos son productos encaminados a la conservación o recuperación de la salud. Generalmente mediante la fabricación de medicamentos que cumplan características de calidad, seguridad efectividad y efecto terapéutico preestablecidos. (Certo, 1993)

El proceso de producción es la transformación de los recursos en producto. Los recursos son los activos disponibles para que la empresa genere productos. Son recursos genera productos y estos son los bienes que tienen la función de satisfacer una necesidad. (Certo, 1993)

1.1.3 CONTABILIDAD DE COSTOS

La contabilidad de costos se ocupa de la clasificación, acumulación, control y asignación de costos, clasifica los costos de acuerdo a patrones de comportamiento, actividades y procesos con los cuales se relaciona los productos a los que corresponden y otras categorías, dependiendo del tipo de medición que se desea. Los costos pueden acumularse por cuentas, trabajos procesos, productos u otros segmentos de negocio. Tendido esta información el contador calcula, informa y analiza el costo, para realizar diferentes funciones como la operación de un proceso, la fabricación de un producto y la realización de proyectos especiales. (Certo, 1993)

1.1.3.1 NATURALEZA DE LOS COSTOS

Los costos en contabilidad emergen de transacción es de buena fe que generalmente tienen raíces legales o contractuales. El costo representa la suma de erogación es, es decir el costo inicial de un activo o servicio adquirido se refleja en el desembolso de dinero en efectivo y otros valores, es decir un pasivo incurrido.

Además del precio de adquisición de un activo se puede incurrir en otros costos preliminares para permitir que el activo rinda los servicios esperados, cargos de transporte, recepción de materiales, instalación, capacitación etc.

Los gastos son costos que se han aplicado contra el ingreso de un periodo determinado. Los salarios de oficina son gastos que e aplican al periodo durante el cual se producen.

Las pérdidas son reducciones en la participación de la empresa por las que no se ha recibido ningún valor compensatorio, son incluir los retiros de capital, por siniestros. (Chiavenato, 2001)

1.1.3.2 CLASIFICACIÓN DE LOS COSTOS

Los costos pueden clasificarse de acuerdo con el enfoque que se les de, por lo tanto existen en gran número de clasificaciones:

Con base a la función en que incurren:

- a) *Costos de producción*: son los que se generan en el proceso de transformación de la materia prima en producto terminado.
- b) *Costos de distribución o venta*, son los costos que incurren en el área que se encarga de llevar el producto desde la empresa hasta el último consumidor, por ejemplo publicidad, comisiones, etc.
- c) *Costos de administración* son los que se originan en el área administrativa como sueldos, teléfono, oficinas generales, etc.

De acuerdo con su identificación con una actividad, departamento o producto:

- a) *Costos directo* es el que se identifica plenamente con una actividad, departamento o producto.
- b) *Costo indirecto* es al que no se puede identificar con una actividad determinada.

Algunos costos son duales, es decir, son directos e indirectos al mismo tiempo.

De acuerdo con el tiempo en que fueron calculados.

- a) *Costos históricos* son los que incurrieron en un determinado periodo de tiempo.
- b) *Costos predeterminados* son los que se estiman con base a las estadísticas y se utilizan para elaborar presupuestos.

De acuerdo con el tiempo en que se cargan o se enfrentan a los ingresos:

- a) *Costos del periodo* son los que se identifican con los intervalos de tiempo y no con los productos o servicios.
- b) *Costos del producto* son los que se llevan contra los ingresos únicamente cuando han contribuido a generarlos en forma directa.

De acuerdo con su comportamiento:

- a) *Costos variables* cambian o fluctúan en relación directa a una actividad o volumen dado.
- b) *Costos fijos* son los que permanecen constantes dentro de un periodo determinado sin importar si varía el volumen. (Chiavenato, 2001)

1.1.4 ANÁLISIS COSTO-BENEFICIO

El costo-beneficio es una lógica o razonamiento basado en el principio de obtener los mayores y mejores resultados al menor esfuerzo invertido, tanto por eficiencia técnica como por motivación humana. Se supone que todos los hechos y actos pueden evaluarse bajo esta lógica, aquellos dónde los beneficios superan el coste son exitosos, caso contrario fracasan.

Este análisis evalúa las consecuencias o resultados de un procedimiento, operación, método o intervenciones en términos monetarios, el objetivo es determinar si los beneficios obtenidos de un método justifican sus costos. (Robbins, 1994)

La utilización de esta herramienta es restrictiva debido a la complicación de expresar todos los costos y beneficios en términos monetarios. Es importante destacar que en el análisis costo- beneficio lo que se considera es un beneficio para la compañía. (Robbins, 1994)

Este análisis permite definir la factibilidad de las alternativas planteadas o del proyecto a ser desarrollado. Tiene como objetivo fundamental proporcionar una medida de los costos en que se incurren en la realización de un proyecto y a su vez comparar dichos costos previstos con los beneficios esperados de la realización de dicho proyecto.

Su utilidad radica en:

- Valorar la necesidad y oportunidad de la realización del proyecto.
- Seleccionar la alternativa más beneficiosa para la realización del proyecto.
- Estimar adecuadamente los recursos económicos necesarios en el plazo de realización del proyecto. (Robbins, 1994)

1.1.5 TIEMPOS Y MOVIMIENTOS

Fue en Francia en el siglo XVIII, con los estudios realizados por Perronet acerca de la fabricación de alfileres, cuando se inició el estudio de tiempos en la empresa, pero no fue sino hasta finales del siglo XIX, con las propuestas de Taylor que se difundió y conoció esta técnica, el padre de la administración científica comenzó a estudiar los tiempos a comienzos de la década de los 80's, allí desarrolló el concepto de la "tarea", en el que proponía que la administración se debía encargar de la planeación del trabajo de cada uno de sus empleados y que cada trabajo debía tener un estándar de tiempo basado en el trabajo de un operario muy bien calificado. Después de un tiempo, fue el matrimonio Gilbreth el que, basado en los estudios de Taylor, amplió este trabajo y desarrolló el estudio de movimientos, dividiendo el trabajo en 17 movimientos fundamentales llamados Therbligs (su apellido al revés).

El estudio de tiempos y movimientos es una herramienta que nos permite medir el trabajo utilizado con éxito desde finales del Siglo XIX, cuando fue desarrollada por Taylor. La definición del estudio de tiempo sería como la actividad que implica la técnica de establecer un estándar de tiempo permisible para realizar una tarea determinada. Podríamos definir estudio de movimientos como el análisis cuidadoso de los diversos movimientos que efectúa el cuerpo al ejecutar un trabajo.

Los objetivos son:

- Minimizar el tiempo requerido para la ejecución de trabajos.
- Conservar los recursos y minimizar los costos.
- Eliminar o reducir los movimientos ineficientes y acelerar los eficientes.
- Distribuir de manera equitativa el trabajo.
- Comparar la eficiencia entre varios métodos. (Robbins, 1994)

ESTUDIO DE TIEMPOS

Antes de emprender el estudio hay que considerar básicamente lo siguiente:

- Para obtener un estándar es necesario que el operario domine a la perfección la técnica de la labor que se va a estudiar.
- El empleado debe saber que está siendo evaluado, así como su supervisor y los representantes del sindicato.
- El analista debe estar capacitado y debe contar con todas las herramientas necesarias para realizar la evaluación.
- El equipamiento del analista debe comprender al menos un cronómetro, una planilla o formato preimpreso y una calculadora. Elementos complementarios que permiten un mejor análisis son la filmadora, la grabadora y en lo posible un cronómetro electrónico y una computadora personal.
- La actitud del trabajador y del analista debe ser tranquila y el segundo no deberá ejercer presiones sobre el primero.

Para tomar los tiempos hay dos métodos básicos:

- El método continuo: se deja correr el cronómetro mientras dura el estudio. En esta técnica, el cronómetro se lee en el punto terminal de cada elemento, mientras las manecillas están en movimiento. En caso de tener un cronómetro electrónico, se puede proporcionar un valor numérico inmóvil.
- El método de regresos a cero: el cronómetro se lee a la terminación de cada elemento, y luego se regresa a cero de inmediato. Al iniciarse el siguiente elemento el cronómetro parte de cero. El tiempo transcurrido se lee directamente en el cronómetro al finalizar este elemento y se regresa a cero otra vez, y así sucesivamente durante todo el estudio.

ESTUDIO DE MOVIMIENTOS

El estudio de movimientos se puede aplicar en dos formas:

- El estudio visual de los movimientos: Es de mayor simplicidad y menor costo
- El estudio de los micromovimientos: Este sólo resulta factible cuando se analizan labores de mucha actividad cuya duración y repetición son elevadas.

1.2 MÉTODOS ANALÍTICOS

Los procedimientos de prueba para la evaluación de los niveles de calidad de los productos farmacéuticos son también llamados métodos analíticos. Los cuales dependiendo del propósito para el cual se empleen estarán sujetos a diferentes requerimientos. (Guía de Validación de Métodos Analíticos, 2000)

1.2.1 CLASIFICACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

1.2.1.1 CLASIFICACIÓN POR PROPÓSITO

- **MÉTODO ANALÍTICO REGULATORIO**

Un procedimiento analítico regulatorio es el procedimiento que se emplea para evaluar diversas características de un fármaco o de un producto farmacéutico, este procedimiento se encuentra descrito en cualquier compendio oficial, es decir farmacopeas ya sean nacionales o internacionales. (Guía de Validación de Métodos Analíticos, 2000)

- **MÉTODO ANALÍTICO ALTERNATIVO**

El método analítico alternativo se emplea con los mismos propósitos que el método analítico regulatorio. Un método analítico alternativo validado puede ser empleado solo si se demuestra un desempeño igual o mejor que el método analítico regulatorio. Si un método analítico alternativo es sometido a aprobación, el sustentante deberá exponer racionadamente el porque de su inclusión e identificar su uso (por ejemplo: liberación, pruebas de estabilidad etc.) datos de validación y datos de análisis comparativo vs. El método analítico regulatorio. (Guía de Validación de Métodos Analíticos, 2000)

- **MÉTODO INDICATIVO DE ESTABILIDAD**

Un método indicativo de estabilidad es un método analítico validado el cual puede detectar los cambios con respecto al tiempo en algunas propiedades de un fármaco en algún producto farmacéutico. Un método analítico de estabilidad realiza mediciones exactas de los principios activos sin ninguna interferencia de productos de degradación, impurezas de procesos o cualquier otra impureza potencial. (Guía de Validación de Métodos Analíticos, 2000)

1.2.1.2 CLASIFICACIÓN POR FUNDAMENTACIÓN

➤ Métodos Físicos

Son técnicas de análisis basadas en las propiedades físicas de los analitos la como solubilidad, densidad, masa, etc. En esta clasificación encontramos los análisis por diferencias de presión, medición de volumen y los métodos gravimétricos por precipitación y volatilización.

➤ Métodos Químicos

Estos procedimientos emplean reacciones químicas con el analito, principalmente se tratan de métodos volumétricos (valoraciones) de diferentes índoles. Las valoraciones se basan en las reacciones entre el analito y el reactivo patrón o valorante, con estequiometría conocida y reproducible. En esta se determina el volumen o la masa de valorante necesario para reaccionar de manera completa con el analito. Las valoraciones se clasifican de acuerdo a la reacción que se lleva a cabo entre el analito y el valorante. (Skoog, 2005)

VALORACIÓN ACIDO- BASE

Este tipo de valoración se refiere a la medición de la concentración de un ácido o una base mediante la reacción de neutralización. (Skoog, 2005)

VALORACIÓN ARGENTOMÉTRICA

El método más común para determinar la concentración de iones haluro en disoluciones acuosas, en ella se emplea el nitrato de plata como valorante. El resultado de esta valoración es un haluro de plata sólido. (Skoog, 2005)

➤ Métodos Microbiológicos

Son métodos que permiten analizar una sustancia por medio de una carga microbiana, en esta clasificación se pueden mencionar los ensayos de difusión en placa, turbidimetría y el inmunoensayo.

➤ Métodos Fisicoquímicos

Esta clasificación es la más amplia, ya que se trata de los métodos de análisis que emplean las propiedades fisicoquímicas de los analitos. En general se encuentran la espectrofotometría, polarografía, espectroscopia, cromatografía, por mencionar algunas.

ABSORCIÓN ATÓMICA

Es una técnica de análisis instrumental, capaz de detectar y determinar cuantitativamente la mayoría de los elementos comprendidos en el sistema periódico.

Este método consiste en la medición de las especies atómicas por su absorción a una longitud de onda particular. La especie atómica se logra por atomización de la muestra, siendo los distintos procedimientos utilizados para llegar al estado fundamental del átomo lo que diferencia las técnicas y accesorios utilizados.

La técnica de atomización más usada es la de a.a con llama, que nebuliza la muestra y luego la disemina en forma de aerosol dentro de una llama de aire acetileno u óxido nitroso-acetileno.

Otra técnica de atomización es la electrotérmica, que utiliza el horno de grafito como accesorio. El método consiste en colocar la muestra diluida dentro de un tubo de grafito, que luego es calentado con una resistencia eléctrica pasando por distintos intervalos de temperatura para secar, calcinar y finalmente atomizar la muestra en el rango 2200-2700 °C.

Una tercer metodología denominada generación de hidruros aprovecha la cualidad de algunos elementos tales como as, sb, sn, se, bi y te de formar hidruros volátiles bajo un ambiente reductor, los que una vez generados en condiciones especiales son trasladados por un gas portador a una celda de cuarzo la que es calentada a una temperatura optimizada para producir la atomización del analito a analizar. Una variante la constituye la técnica de vapor frío, que aprovecha la facultad del mercurio de emitir vapores monoatómicos a temperatura ambiente. (Flores, 2004)

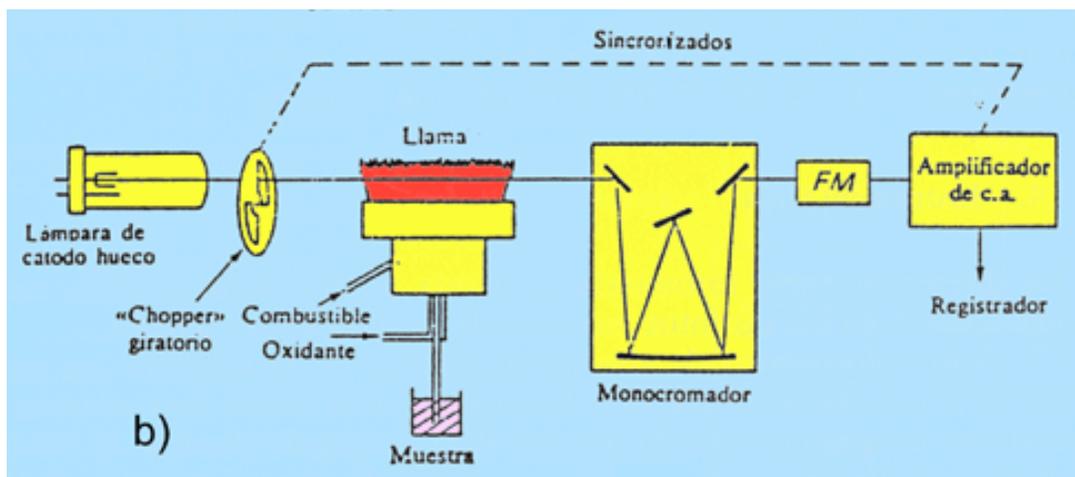


Fig. 1. Representación del equipo de Absorción atómica (Skoog, 2005)

POLARIMETRÍA

Es una técnica que se basa en la medición de la rotación óptica producida sobre un haz de luz polarizada al pasar por una sustancia ópticamente activa. La actividad óptica rotatoria de una sustancia, tiene su origen en la asimetría estructural de las moléculas.

En esta técnica se emplea un polarímetro, el cual es un instrumento mediante el cual podemos determinar el valor de la desviación de la luz polarizada por un estereoisómero ópticamente activo (enantiómero). A partir de un rayo de luz, a través de un filtro polarizador obtenemos un rayo de luz polarizada plana, que al pasar por un portamuestras que contiene un enantiómero en disolución, se desvía. Según la orientación relativa entre los ejes de los dos filtros polarizantes, la luz polarizada pasará por el segundo filtro o no. (Flores, 2004)

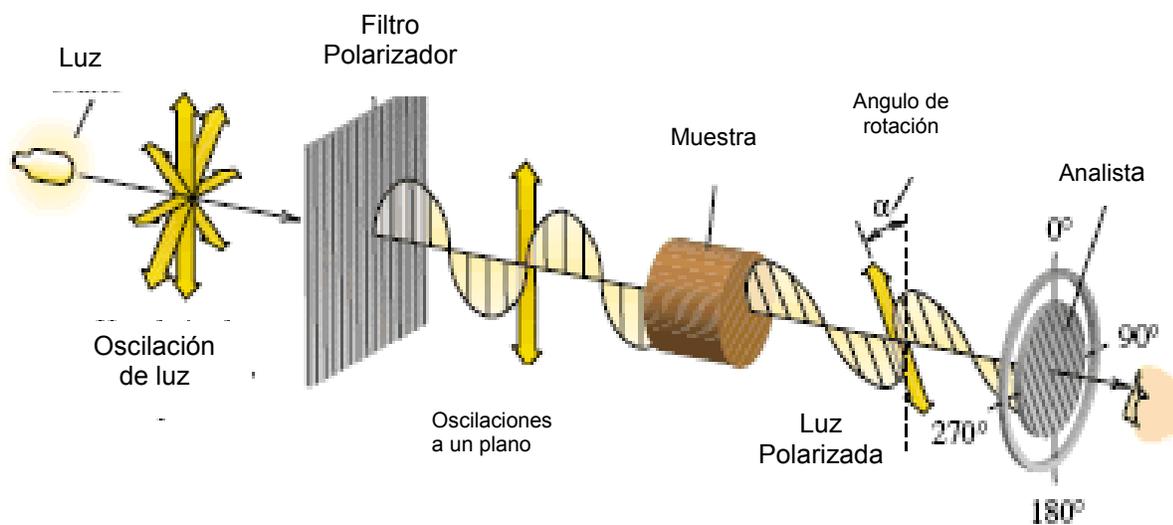


Fig. 2. Representación del fundamento del funcionamiento de un polarímetro. (Skoog, 2005)

CROMATOGRAFÍA

La comisión de nomenclatura analítica de la IUPAC define cromatografía como: "Un método físico de separación, en el cual los componentes a ser separados son distribuidos en dos fases, una de las cuales es estacionaria (fase estacionaria) mientras que la otra (fase móvil) se mueve en una dirección definida. (Flores, 2004)

En la figura 3 se presenta un diagrama donde se colocan las principales técnicas de análisis de acuerdo a la clasificación según su fundamento.

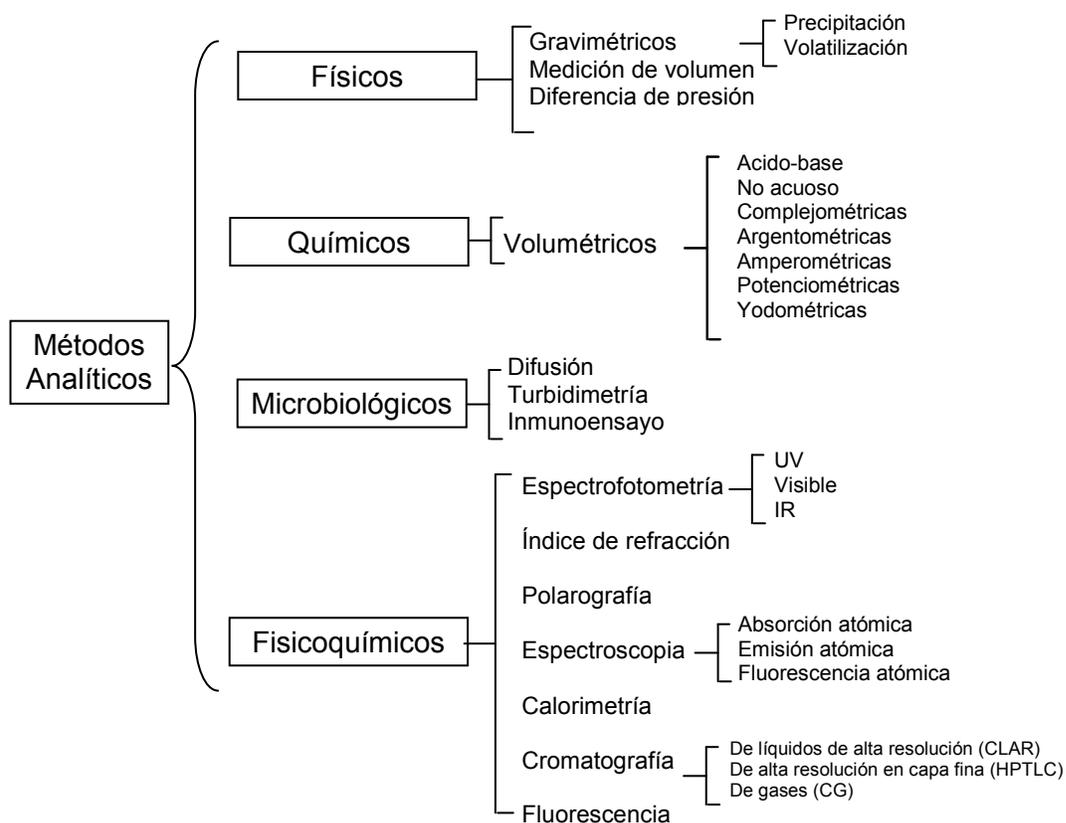


Fig. 3. Clasificación de los métodos analíticos según su fundamento. (Flores, 2004)

1.2.2 PROCESO DE SEPARACIÓN.

El proceso por el cual un soluto es transferido de la fase móvil a la fase estacionaria es denominado sorbsión. Las técnicas cromatográficas se basan en cuatro diferentes mecanismos de sorbsión: absorción superficial, partición, intercambio iónico y exclusión.

En la absorción superficial las polaridades relativas del soluto y la fase estacionaria sólida determinan la velocidad de movimiento del soluto a través de la superficie o columna. Si un líquido recubre la superficie de un soporte sólido inerte, el proceso de sorbsión se denomina partición y el movimiento del soluto es determinado únicamente por la solubilidad relativa entre las dos fases.

En el fenómeno de intercambio iónico la fase estacionaria es un sólido permeable, el cual tiene unidos grupos iónicos al igual que la fase móvil, los cuales pueden ser intercambiados con el soluto y éste ser arrastrado por la fase móvil a través de la fase estacionaria. (Willard, 1988)

1.2.2.1 FASE ESTACIONARIA.

La fase estacionaria es un sólido o un líquido fijado a un sólido, en CLAR la fase estacionaria es un sólido, generalmente partículas que pueden ser irregulares o esféricas, un gel en el caso de cromatografía de exclusión, e incluso puede ser un complejo polimérico denominado monolito. La fase estacionaria puede ser físicamente modificada para proporcionar una superficie de absorción mas uniforme, un menor tamaño de partícula o un menor tamaño de poro. La superficie de la fase estacionaria puede también modificarse químicamente para proporcionar diferentes características de polaridad, es decir modificar la afinidad de los analitos mediante la interacción de estos con la fase estacionaria y la fase móvil. (Quattrocchi,1992)

1.2.2.2 FASE MÓVIL.

En CLAR, la fase móvil es un líquido, el cual es impulsado a través de la fase estacionaria en una dirección constante, puede ser de un solo componente o una mezcla de varios disolventes, los cuales pueden ser inyectado a la columna de forma isocrática o en forma de gradiente. Puede ser modificada en su composición y ser tan simple o compleja su polaridad, pH, viscosidad, estas características junto con la fase estacionaria determinarán las interacciones fisicoquímicas que permitan realizar o no una buena separación. (Quattrocchi,1992)

1.2.2.3 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL MECANISMO DE SEPARACIÓN.

- CROMATOGRAFÍA DE ABSORCIÓN.

La separación se basa en diferencias entre las afinidades de absorción de los componentes de la muestra sobre la superficie de un sólido activo.

- CROMATOGRAFÍA DE PARTICIÓN.

La separación se basa en diferencias entre solubilidades de los componentes de la muestra en la fase estacionaria (Cromatografía de gases) o en diferencias entre las solubilidades de los componentes en la fase móvil y fase estacionaria (Cromatografía de líquidos).

- CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO IÓNICO.

La separación se basa principalmente en diferencias entre afinidades por el ión intercambiable entre la fase móvil, la fase estacionaria y los componentes de la muestra, o dicho de otra forma se define como: la separación por medio de un intercambio iónico mediante la adsorción reversible de moléculas de soluto cargadas, a una resina con grupos iónicos de carga opuesta.

-
-
- CROMATOGRAFÍA DE EXCLUSIÓN.

La separación se basa en diferencias entre el tamaño molecular y la forma o en carga de los componentes de la muestra.

- CROMATOGRAFÍA DE AFINIDAD.

Esta expresión caracteriza a una variante particular de la cromatografía en la cual la especificidad biológica entre el analito y el ligando de la fase estacionaria es la utilizada para la separación. (Willard, 1988)

1.2.3 TÉCNICAS ESPECIALES DE CROMATOGRAFÍA.

- CROMATOGRAFÍA EN FASE REVERSA.

En este proceso de elusión la fase móvil es significativamente más polar que la fase estacionaria es empleada generalmente en cromatografía de líquidos. La fase estacionaria generalmente es una base de sílica microporosa con cadenas alquílicas unidas químicamente.

- CROMATOGRAFÍA EN FASE NORMAL.

El proceso de elusión en el cual la fase estacionaria es más polar que la fase móvil. Este término se emplea para enfatizar la diferencia entre la cromatografía en fase reversa.

- ANÁLISIS ISOCRÁTICO.

En este procedimiento la composición de la fase móvil permanece constante durante el proceso elusión.

- ANÁLISIS POR GRADIENTE.

La composición de la fase móvil es modificada gradualmente durante el proceso de elusión. (Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech, 2002)

1.2.4 CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR).

1.2.4.1 ANTECEDENTES Y GENERALIDADES.

La Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) tiene sus orígenes en la cromatografía en columna clásica, aunque en teoría y práctica se asemeja más a la cromatografía de gases. En la columna cromatográfica la muestra es inducida en la fase móvil líquida, que se mueve a través de la columna llena de partículas de fase estacionaria, usualmente sílica o alúmina bajo la influencia de la gravedad.

En el método CLAR, la fase móvil es bombeada a presiones alrededor de 3000psi (200bar) y velocidades de flujo entre 0.5 y 5 cm³ min⁻¹ a través de columnas cuya longitud se encuentra entre 30 mm y 30 cm, empacadas con partículas de diámetro incluso menor a 3 µm. Pueden elegirse diferentes clases de fases estacionarias incluyendo sólidos absorbentes, absorbentes químicamente modificados para intercambio iónico y exclusión. (Willard, 1988)

1.2.4.2 SISTEMA CROMATOGRÁFICO.

- RESERVORIOS DE SOLVENTES.

Es el recipiente que contiene la fase móvil, puede ser cualquier frasco de calidad adecuada (vidrio o polímero resistente) con una tapa adecuada para prevenir la contaminación con partículas. (Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech, 2002)

- TUBERÍAS

La fase móvil debe circular por tuberías que conectan el reservorio con la bomba, la bomba con el inyector el inyector con la columna y ésta con el detector. Es evidente que éstas deberán ser inertes y de acuerdo a su ubicación en el sistema, resistentes a las presiones altas. Se emplean tubos de acero inoxidable (316 o 304) o poliméricas (PTFE o polipropileno) siendo las de acero 316 y PTFE las más comunes. (Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech, 2002)

- BOMBAS.

Son construidas de materiales resistentes tanto al desgaste químico como físico (acero inoxidable, zafiro, rubí y teflón). En general el acero inoxidable se emplea como cuerpo de la bomba, tuberías, conectores y cabezales de los pistones. (Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech, 2002)

- TIPOS DE BOMBAS

- ❖ De presión constante: Son fáciles de usar y con bajo mantenimiento, además evitan los pulsos de presión.
- ❖ De flujo constante: Son capaces de mantener el flujo y sin que este se pueda regresar.

(Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech, 2002)

- SISTEMA DE GRADIENTES.

En CLAR se varía la composición de la fase móvil, comenzando la elusión con un solvente poco polar y aumentando progresivamente la polaridad de la fase móvil.

Los sistemas de gradientes de alta presión emplean una bomba de alta presión para cada solvente, cada una es controlada por un programador y de igual manera los solventes son mezclados en una cámara de pequeño volumen y es dirigido directamente al sistema. Se requieren bombas exactas y precisas para mantener la calidad del gradiente en toda su extensión. (Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech, 2002)

- SISTEMA DE INYECCIÓN DE LA MUESTRA.

En CLAR un factor importante para obtener un buen desempeño es introducir adecuadamente la muestra a la columna, esta operación puede realizarse con una jeringa o una válvula de inyección, siendo el uso de la jeringa una práctica desplazada por la válvulas de inyección (Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech, 2002)

- COLUMNA.

Esta hecha con acero inoxidable o vidrio con un acabado interno fino, suavizado. Las dimensiones varían entre 30 mm y 30 cm de largo y un diámetro interno entre 3 y 5 mm. Las columnas capilares son de dimensiones reducidas, de 20 a 50 cm de largo y un diámetro interno de 1 a 2 mm. El material de empaque de la columna es retenido dentro de esta mediante mallas de acero inoxidable cuyo tamaño de poro es de 2 μm o menos, el tamaño de las partículas del empaque varía entre 5 y 25 μm de diámetro las cuales son totalmente porosas, pueden ser de forma esférica o irregular, manteniendo el tamaño. El material de empaque de la columna puede ser sílica no modificada, en la que los grupos silanoles (SI-OH) le confieren una superficie polar o un soporte cuya superficie ha sido modificada químicamente para disminuir la polaridad de la superficie adicionando entre otros grupos alquílicos C3, C8 C18, amino, o fenoles, pueden ser resinas de intercambio iónico (aniónico o

catiónico), entre otra serie de opciones y con esto diversificar sus aplicaciones. (Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech, 2002)

- DETECTORES.

El detector es la parte del equipo, sistema, que nos permite visualizar en tiempo y espacio la posición de los componentes separados de la muestra a la salida de la columna. Cuatro detectores han sido encontrados con amplia aplicación: detector ultravioleta-visible, detector de fluorescencia, detector de índice de refracción y detector electroquímico. Cada detector puede atribuir diferentes grados de selectividad a un análisis. Estos pueden ser los siguientes: (Willard, 1988)

- ❖ Detector ultravioleta - visible
- ❖ Detector de fluorescencia
- ❖ Detector de índice de refracción
- ❖ Detector electroquímicos
- ❖ Detector de conductividad
- ❖ Detector de fotoconductividad
- ❖ Detector de radioactividad
- ❖ Detector de espectrofotometría de masas

En la figura 4 se muestra un cromatografo de líquidos, indicando las partes ya descritas.

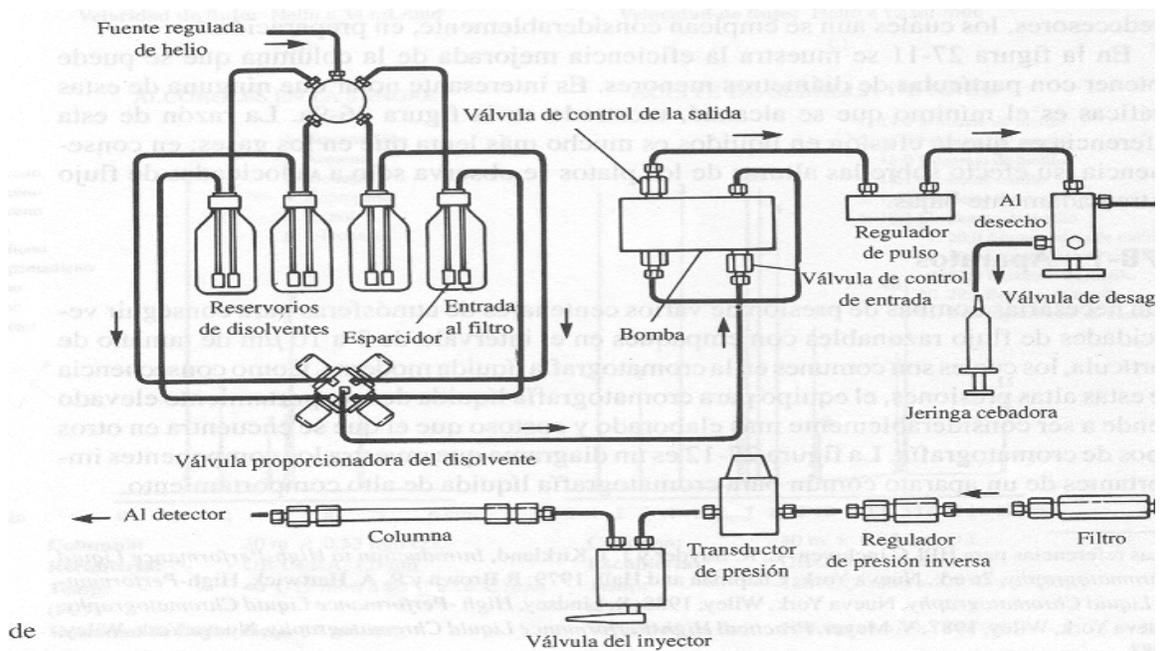


Fig. 4 Composición de un cromatografo de líquidos.

1.2.5 DESARROLLO DE MÉTODOS.

Al igual que en todo el campo de la química analítica el enfoque general en CLAR puede tener varias perspectivas según la meta seguida, el analista se encuentra con diferentes obstáculos los cuales al ser analizados de una manera lógica y objetiva podrá encausarlo al logro de una metodología adecuada a sus propósitos.

Indudablemente el primer paso es realizar una exhaustiva revisión bibliográfica dirigida al analito específico a estudiar o a compuestos químicamente relacionados que puedan aportar información útil fácilmente transferible del problema de estudio.

Debe fijarse con claridad cual es la meta perseguida y los límites de dicho objetivo:

- Se requiere identificación, cuantificación o solo un método exploratorio.
- Nivel de los componentes. Macro o Micro componentes.
- Precisión requerida.
- *¿Cuántos componentes se desea valorar?*
- *¿Cuántas muestras se desean procesar?*

Existen diferentes factores que evaluar para definir un método preliminar:

a) NATURALEZA DE LA MUESTRA.

El conocimiento de las propiedades físicas y químicas es una importante guía para la elección del tipo de método. Al respecto es importante conocer:

- Número de componentes.
- Identidad de los componentes de interés.
- Pesos moleculares.
- Solubilidad.
- Estructura química, pK_a , espectros u.v. – visible.
- Concentración de los compuestos de interés.
- Naturaleza de la matriz.

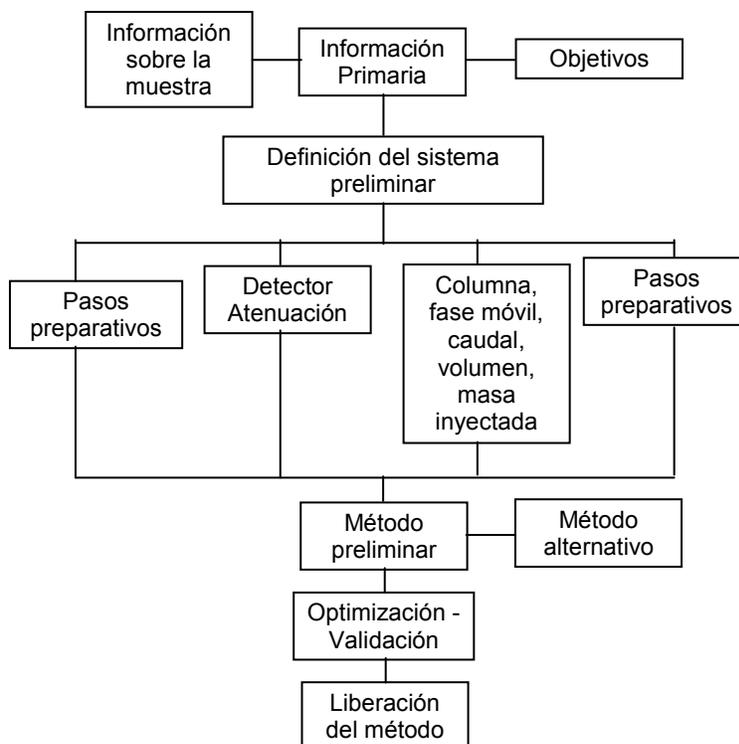


Fig. 5. Pasos en el desarrollo de métodos cromatográficos. (James, 1988)

Para elegir un determinado método cromatográfico, la propiedad más importante a conocer de los compuestos es la solubilidad, tanto en solventes acuosos como orgánicos. Esta propiedad puede determinarse experimentalmente. La estructura química de los componentes puede ayudar a determinar esta propiedad. La siguiente propiedad en importancia es el peso molecular, esta propiedad puede ayudar a determinar si es posible resolver las muestras mediante cromatografía de exclusión o bien, otro método de cromatografía de líquidos.

b) SELECTIVIDAD

Los métodos cromatográficos de alta eficiencia pueden fallar al proveer una separación deficiente del o los componentes de interés. En este caso la optimización de la separación es imprescindible para poder seguir en el proceso de desarrollo, validación y liberación del método. El llegar a descubrir que combinación fase móvil/fase estacionaria provee la óptima separación del o los compuestos de interés es el objetivo principal.

Se deben identificar aquellos factores que afectan directamente la separación de los componentes para poder definir el sistema óptimo. Aspectos a evaluar en el sistema son el factor de capacidad, eficiencia, selectividad y por ende la resolución.

c) CONVENIENCIA EXPERIMENTAL

El diseño del método adecuado implica tener claro el objetivo principal del método exploratorio, cualitativo, analítico, selectivo, etc. Algunos factores a evaluar son:

- Condiciones para una adecuada separación
- Estabilidad de la columna
- Eficiencia de la columna

En raros casos la muestra puede inyectarse directamente al sistema cromatográfico, sin otro pre-tratamiento más que una filtración. En la mayoría de los casos la muestra debe ser tratada de modo tal que el agua presente sea eliminada, con el fin de no modificar las condiciones del sistema o simplemente concentrar la muestra.

Las condiciones experimentales iniciales dependen del tipo de muestra y método cromatográfico elegido como: temperatura, pH, fuerza iónica, polaridad de la fase móvil, tipo de la columna y preparación de la muestra. (James, 1988)

1.2.7 FACTORES POSIBLES DE DETERMINAR EN UN CROMATOGRAMA

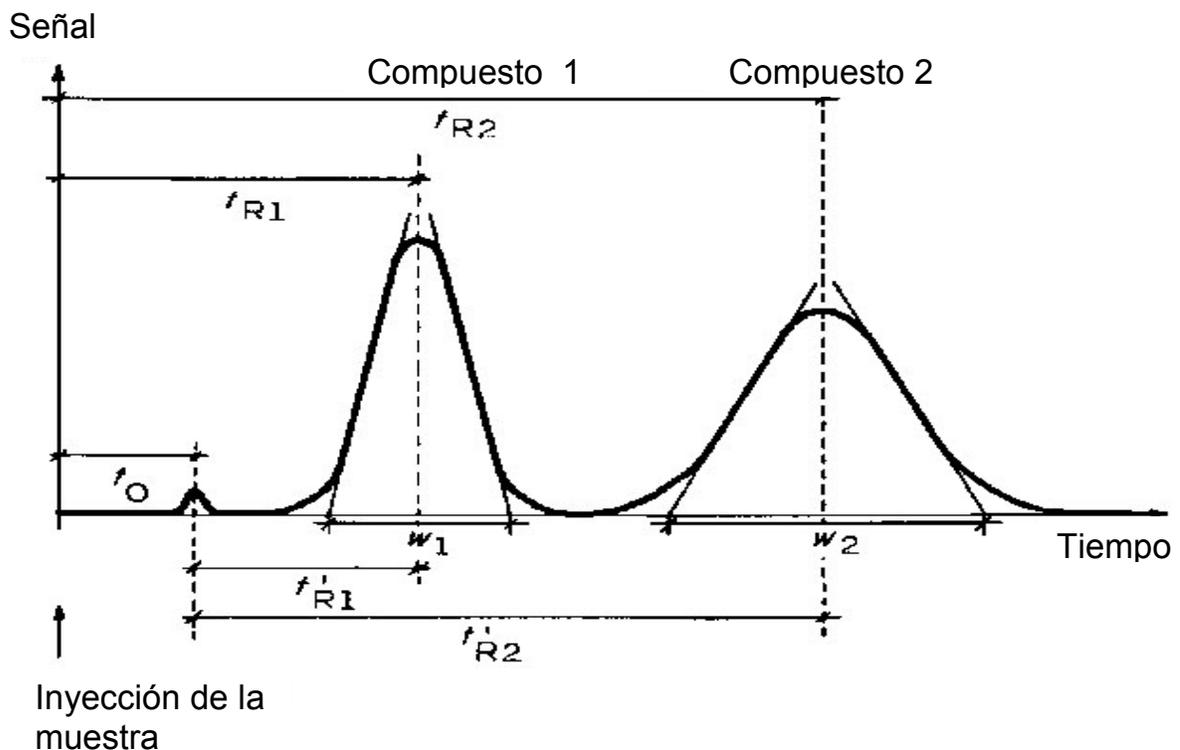


Fig. 5. Representación de un cromatograma, donde W_1 y W_2 son las anchuras en las bases de los picos 1 y 2 respectivamente. t_{R1} y t_{R2} son los tiempos de retención de los picos de soluto sucesivos. t_0 es el tiempo muerto. (Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech, 2002)

De un cromatograma como el de la fig. 5, se pueden calcular los siguientes parámetros:

a) El factor de capacidad (**K'**): Parámetro para medir el grado de retención de un compuesto, debido a la distribución del mismo entre las dos fases.

$$K' = \frac{t_R - t_0}{t_0}$$

b) Factor de selectividad (**α**): Es la relación entre los factores de capacidad de dos picos adyacentes.

$$\alpha_{1,2} = \frac{t_{R2} - t_0}{t_{R1} - t_0} = \frac{K_2}{K_1}$$

c) Eficacia de la columna (**N**): Características de una columna expresada cuantitativamente por el número de platos teóricos.

$$N = 16 \left(\frac{t_R}{\omega} \right)^2 \qquad N = 5.54 \left(\frac{t_R}{\omega_{1/2}} \right)^2$$

ω: anchura de la base del triángulo construido por el pico.

ω_{1/2}: anchura de la media altura del pico.

d) Resolución (**R_s**): Medida del grado de separación completo entre dos picos cromatográficos.

$$R_s = \frac{(t_{R2} - t_{R1})}{(\omega_2 + \omega_1)/2} = \frac{2(t_{R2} - t_{R1})}{(\omega_2 + \omega_1)}$$

e) Factor de coleo: relación de la distancia del ancho de pico, W0.05 dividido entre dos veces la distancia f, de la máxima altura del lado izquierdo del pico. (Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech, 2002)

1.3 ELECTROLITOS ORALES E HIDRATACIÓN

Desde 1917 se usó la hidratación oral como medida terapéutica en los casos de deshidratación secundaria a infección gastrointestinal por cólera. Harrison y Darrow, en 1946, introdujeron ese recurso con una solución con base en glucosa, lactato y electrólitos; poco después se fabricó un preparado comercial en polvo denominado Lytren.

El primer documento escrito en América que menciona el uso de la vía oral para tratar la deshidratación se publicó en 1943 en la Revista Chilena de Pediatría; el segundo muy similar fue en el Hospital Manuel Arriarán de Chile en 1958 por Meneghello.

En México el primer informe sobre este tema apareció en 1961 cuando de la Torre y Larracilla recomendaron la hidratación con base en una solución con sodio, potasio, cloro y sacarosa a través de una sonda gástrica. Sin embargo, la difusión formal del método terapéutico en el país la hicieron Mota Hernández y Velásquez Jones, quienes iniciaron la hidratación oral en el Hospital Infantil de México. Desde entonces, el empleo de este recurso ha sido aceptado y adoptado unánimemente en centros de segundo nivel de atención.

La diarrea disminuyó en forma substancial desde que se implantó el sistema de hidratación oral para los casos de diarrea de cualquier etiología, en especial la de tipo bacteriano. Los más afectados eran los lactantes y las complicaciones más frecuentes, las hidroelectrolíticas con alteración renal y las sistémicas como la septicemia y la coagulación intravascular diseminada; condiciones que, al igual que las complicaciones quirúrgicas, a la fecha se presentan en forma esporádica. (Revista Medica del Hospital General de México, 1993).

1.3.1 REHIDRATACIÓN ORAL

La reposición de líquidos y electrolitos por vía oral se puede conseguir con la administración de sales de rehidratación oral—soluciones que contienen sodio, potasio y glucosa. La diarrea aguda en niños siempre debe ser tratada con una solución de rehidratación oral según los planes A, B o C siguientes.

Plan A: sin deshidratación.

El consejo nutricional y un aumento de la ingesta de líquidos son suficientes (caldo, arroz, agua y yogur, o incluso agua). En lactantes menores de 6 meses que todavía no han empezado a tomar sólidos, la solución de rehidratación oral es de elección antes de tomar leche. La leche materna o la leche en polvo de vaca se administran sin restricciones concretas. En caso de alimentación mixta con lactancia materna/artificial, hay que aumentar la proporción de lactancia materna.

Plan B: deshidratación moderada.

Cualquiera que sea la edad del niño, se aplica un plan de tratamiento de 4 horas para evitar problemas a corto plazo. Inicialmente, no se debe prever la alimentación. Se recomienda enseñar a los padres cómo administrar unos 75

ml/kg de una solución de rehidratación oral con una cucharilla durante un período de 4 horas, y se sugiere que los padres observen la tolerabilidad al principio del tratamiento. Se puede administrar una mayor cantidad de solución si el niño sigue presentando deposiciones frecuentes. En caso de vómitos, se debe suspender la rehidratación durante 10 minutos y después se reanuda a una menor velocidad (aproximadamente una cucharadita cada 2 minutos). El estado del niño debe ser reevaluado a las 4 horas a fin de decidir sobre el tratamiento posterior más adecuado. La solución de rehidratación oral se debe seguir ofreciendo una vez la deshidratación haya sido contenida, mientras el niño siga teniendo diarrea.

Plan C: deshidratación grave.

Es necesaria la hospitalización, pero la prioridad más urgente es iniciar la rehidratación. En el hospital (o donde sea), si el niño puede beber, hay que administrar solución de rehidratación oral mientras llega, e incluso durante, la infusión intravenosa (20 ml/kg cada hora por vía oral antes de la infusión, después 5 ml/kg cada hora por vía oral durante la rehidratación intravenosa). Para el suplemento intravenoso, se recomienda que una solución compuesta de lactato sódico (véase la sección 26.2) se administre a una velocidad adaptada a la edad del niño (lactante menor de 12 meses: 30 ml/kg durante 1 hora, después 70 ml/kg durante 5 horas; niños mayores de 12 meses: las mismas cantidades durante 30 minutos y 2,5 horas respectivamente). Si no es posible la vía intravenosa, una sonda nasogástrica también es adecuada para administrar la solución de rehidratación oral, a una velocidad de 20 ml/kg cada hora. Si el niño vomita, se reduce la velocidad de administración de la solución oral. (Norma IMSS Clave 3623)

1.3.1.1 SALES DE REHIDRATACIÓN ORAL

Solución glucosalina

Cloruro sódico 2,6 g/litro de agua limpia
Citrato trisódico 2,9 g/litro de agua limpia
Cloruro potásico 1,5 g/litro de agua limpia
Glucosa (anhidra) 13,5 g/litro de agua limpia

La solución se puede preparar con mezclas de azúcar/sal empaquetados o de sustancias a granel y agua. Las soluciones deben ser recién preparadas, preferiblemente con agua recién hervida y enfriada. Es importante el peso y la mezcla completa cuidadosa, y la disolución de los ingredientes en el volumen correcto de agua limpia. La administración de soluciones más concentradas puede producir hipernatremia

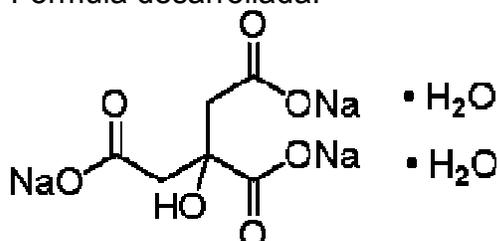
1.3.1.2 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LOS ELECTROLITOS

a) Citrato de sodio

Nombre químico: citrato de sodio dihidratado

Peso molecular 294.1 g/mol.

Formula desarrollada:



Formula condensada: C₆H₅O₇Na₃ · 2H₂O

Descripción: Son cristales blancos, inodoros y estable al ambiente. Soluble en 1.3 partes de agua, 0.6 partes de agua caliente y es insoluble en alcohol. (Budavari, 2000)

Farmacología: El sodio es posiblemente el catión más importante porque este dicta el volumen de fluido extracelular y su concentración afecta la concentración osmótica en el fluido intracelular y extracelular. Anormalidades en la concentración de sodio causa el movimiento de agua dentro de las células alterando la el equilibrio osmótico.

La depleción de sodio es comúnmente causado por enfermedades renales, entéricas o adrenales, mientras que la retención de sodio es causada directamente por enfermedades renales. (Sadler, 1999)

Usos en terapéutica: Como alcalinizante, diurético, expectorante y sudorífico. (Streeter, 2002)

Formas de cuantificación reportadas:

- Colorimetría
- Valoración por titulación no acuosa

b) Cloruro de potasio

Nombre químico: Cloruro de potasio.

Formula: KCl

Peso molecular: 74.45 g/mol.

Descripción: Cristales blancos inodoros, solubles en agua. (Budavari, 2000)

Farmacología: El potasio es uno de los cationes más abundantes en el cuerpo. Este como electrolito es transportado como ion en el líquido extracelular. La capacidad del intestino para absorber potasio es mayor a 90%, además que el duodeno y el jejunio lo absorben más rápido que el agua.

Un déficit de potasio lleva a una hipokalemia, presentándose una hiperpolarización de las membranas y afecta a nervios y músculos.

La recomendación de ingesta diaria para adultos es de 3900mg de potasio por día, mientras que los niños deben consumir 50-80mol por kg de peso. (Sadler, 1999)

Usos en terapéutica: Para mantener la isotonicidad celular. (Streeter, 2002)

Formas de cuantificación reportadas:

- Conductimetría
- Electroforesis capilar
- Ionometría con electrodo selectivo de iones
- Absorción atómica
- Volumetría con AgNO_3

c) Cloruro de sodio.

Nombre químico: Cloruro de sodio.

Formula: NaCl

Peso molecular: 58.45 g/mol.

Descripción: Cristales blancos inodoros, solubles en agua, glicerol y tiene un punto de fusión de 804°C. (Budavari, 2000)

Farmacología: El sodio es posiblemente el catión más importante porque este dicta el volumen de fluido extracelular y su concentración afecta la concentración osmótica en el fluido intracelular y extracelular. Anormalidades en la concentración de sodio causa el movimiento de agua dentro de las células alterando la el equilibrio osmótico.

La depleción de sodio es comúnmente causado por enfermedades renales, entéricas o adrenales, mientras que la retención de sodio es causada directamente por enfermedades renales. También se relaciona la aparición de osteoporosis, cáncer gástrico, hipertensión e hiperactividad bronquial con un alto consumo de NaCl. La cantidad que un adulto necesita diariamente es de 0.6 mmol por kg de peso. (Sadler, 1999)

Usos en terapéutica: Para mantener la isotonicidad celular. (Streeter, 2002)

Formas de cuantificación reportadas:

- Conductimetría
- Electroforesis capilar
- Ionometría con electrodo selectivo de iones

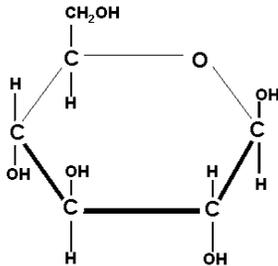
-
- Absorción atómica
 - Volumetría con AgNO_3

d) Glucosa

Formula: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$

Peso molecular: 180.16 g/mol.

Formula desarrollada:



Descripción: Cristales incoloros. Solubilidad en agua 0.13 g/mL. (Budavari, 2000)

Farmacología: Es la principal fuente de energía, los niveles normales dentro del cuerpo humano son de 3.5-5.5 mmol por litro de sangre. Este carbohidrato es almacenado en forma de glucógeno, para su posterior uso en diversas vías para la formación de energía para consumo del cuerpo, se calcula que una persona de 70 kg, almacena 500g de glucógeno aproximadamente.

La absorción de la glucosa es gastrointestinal, además de que se reabsorbe en los riñones.

La regulación de glucosa en sangre es de suma importancia, ya que el principal riesgo de un alto índice de glucosa es la aparición de diabetes.

Uso en terapéutica: Agente de isotonicidad, agente hiperglucemiante.

Formas de cuantificación reportadas:

- Métodos enzimáticos
- Polarografía
- Colorimetría

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la industria farmacéutica como en todas aquellas de giro comercial, los niveles de venta, por lo regular generan utilidades, y estas son derivadas de la velocidad en la que se producen y comercializan los productos, además de la eficiencia de todos los procesos involucrados.

En el sector farmacéutico mucha de esa venta tiene que ver con oportunidades, y para tomar estas oportunidades es necesario tener un sistema de flujo de insumos y capacidad de respuesta alta, tanto para la fabricación como para la liberación de los productos para su venta, es decir una velocidad de respuesta a las oportunidades rápida.

El sistema de liberación de producto implica el análisis de materias primas, materiales, producto en proceso y producto terminado en línea y en almacén para su distribución.

Los electrolitos orales son un producto de alta demanda sobre todo en temporada de sequía debido a la alta incidencia de enfermedades diarreicas, la empresa, cuyo principal cliente es el sector salud, produce un número considerable de lotes de electrolitos polvo de rehidratación oral, el cual es vendido por medio de licitaciones.

Las licitaciones gubernamentales se encuentran sujetas a volumen y tiempos de entrega, castigados por multas que se aplican a partir del primer minuto de tardanza en la entrega del producto, es aquí donde la velocidad de respuesta toma importancia.

Debido al volumen de producción de los electrolitos polvo para rehidratación oral, este constituye entre otros uno de los principales productos por lo que el tiempo y costo del análisis fisicoquímico y liberación en línea del producto es de consideración para los costos de producción, el desarrollo de un método alternativo de análisis podría agilizar el proceso de liberación del producto.

Como es de consideración antes de la implantación de una nueva tecnología, aplicación, política, etc, es necesario realizar una evaluación para determinar si dicho cambio será o no beneficioso para la empresa de modo tal que se considere un análisis detallado de los costos y beneficios que implica realizar o no una modificación.

La herramienta como su nombre lo indica: análisis costo- beneficio, determina la viabilidad de un proyecto dentro de una empresa. Si los beneficios superan o igualan los costos, es decir el retorno de la inversión se obtiene en un periodo de tiempo razonable entonces sería posible realizar el cambio.

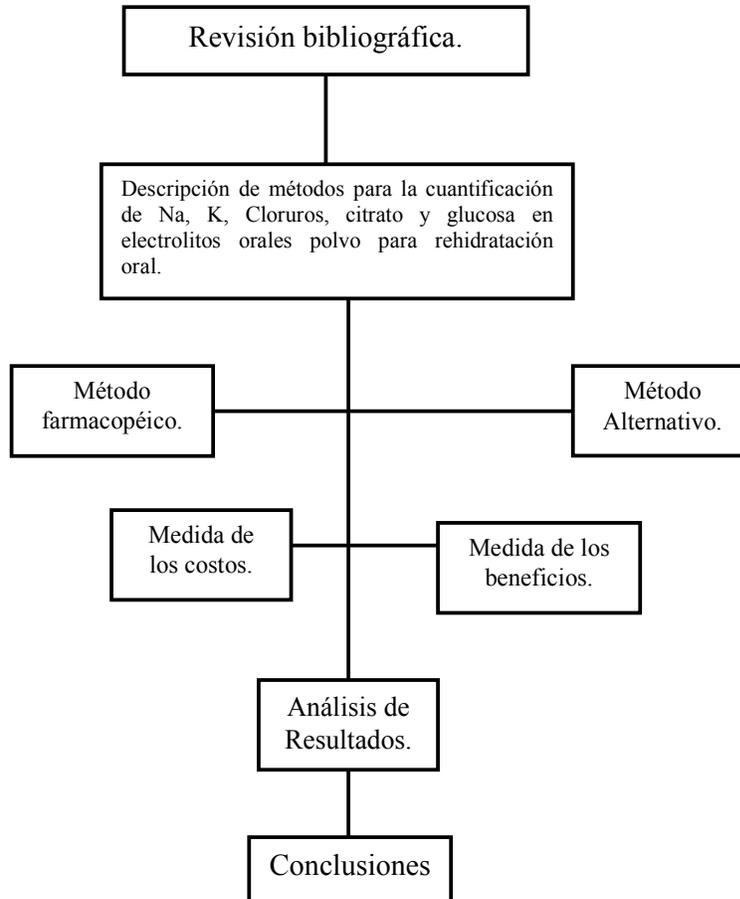
3. OBJETIVO GENERAL

Realizar el análisis costo-beneficio entre el método farmacopéico y el alternativo para la cuantificación de iones (sodio, potasio, cloruro, citrato) y dextrosa en electrolitos orales con presentación de polvo para rehidratación oral.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

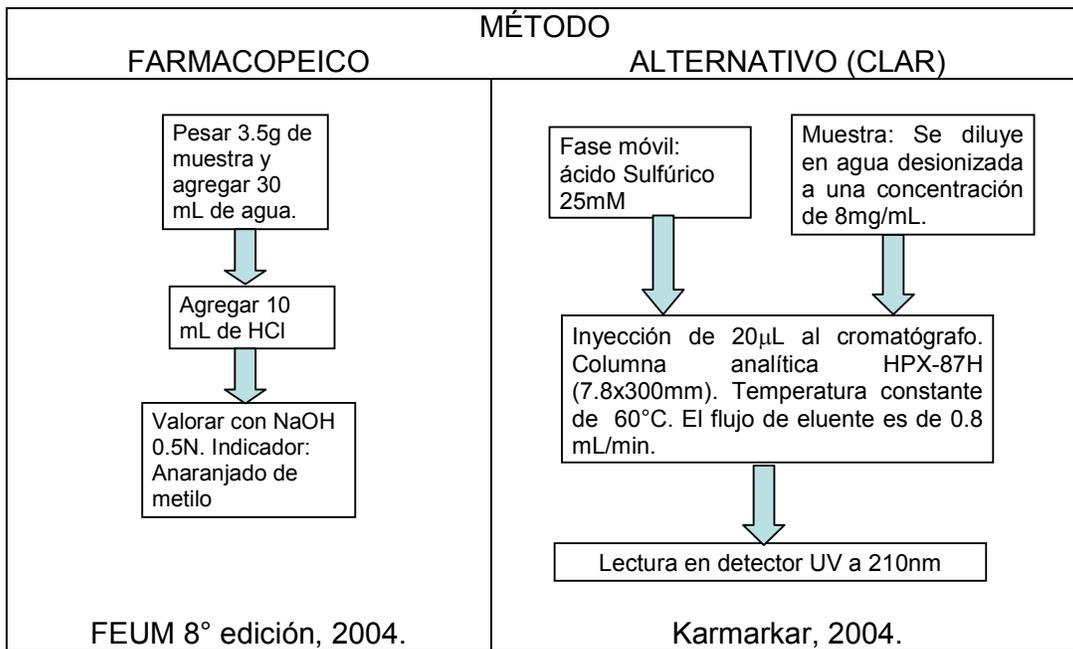
- Analizar el costo del material y reactivos necesarios para desarrollar cada método propuesto.
- Comparar los métodos alternativos y los métodos farmacopéicos para determinar cual de ellos es el más conveniente.

4. METODOLOGÍA

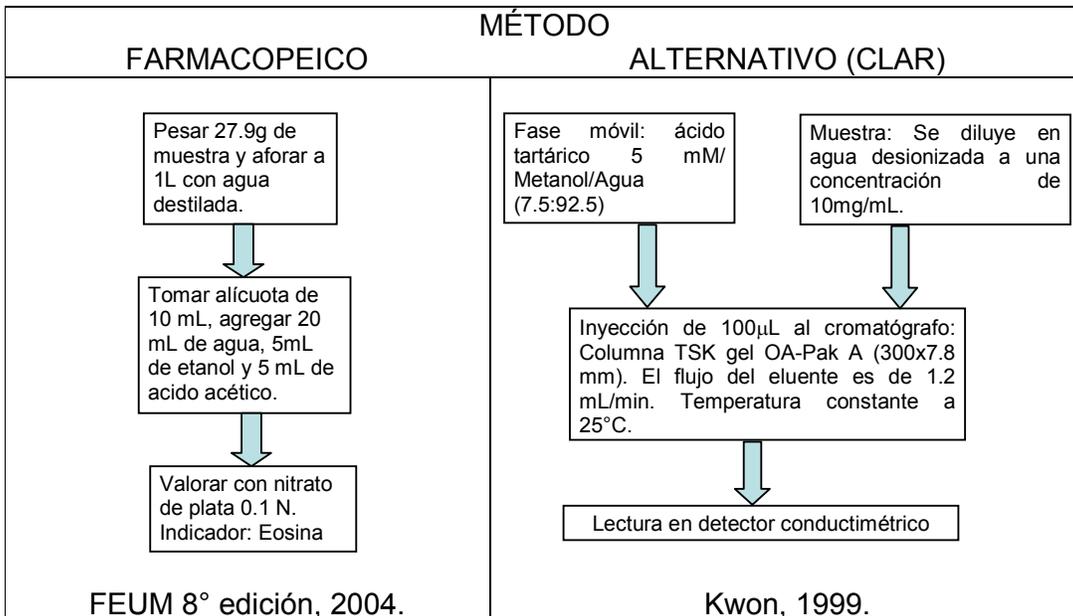


4.1 Procedimiento para cuantificación de electrolitos.

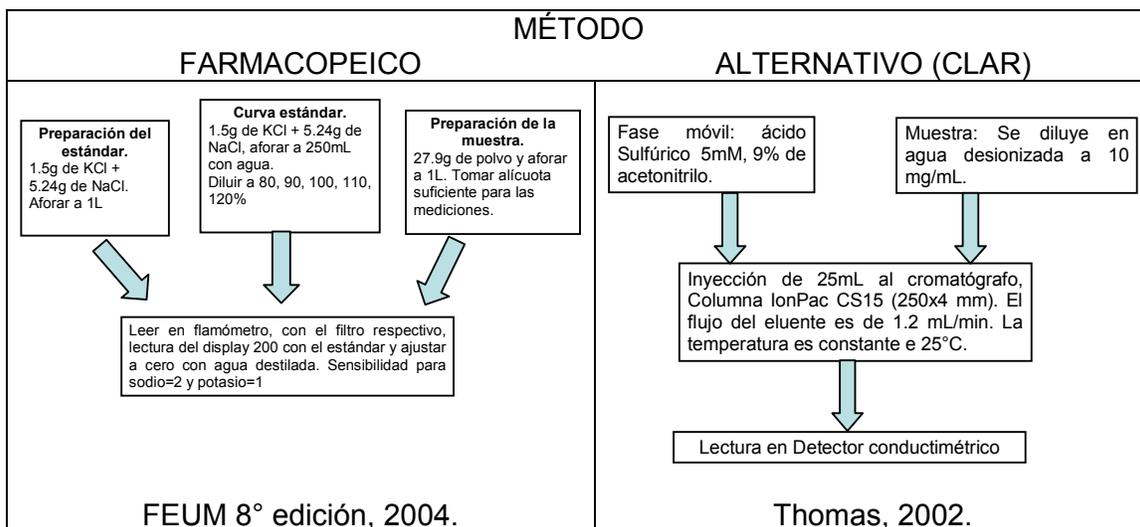
a) Cuantificación de citratos



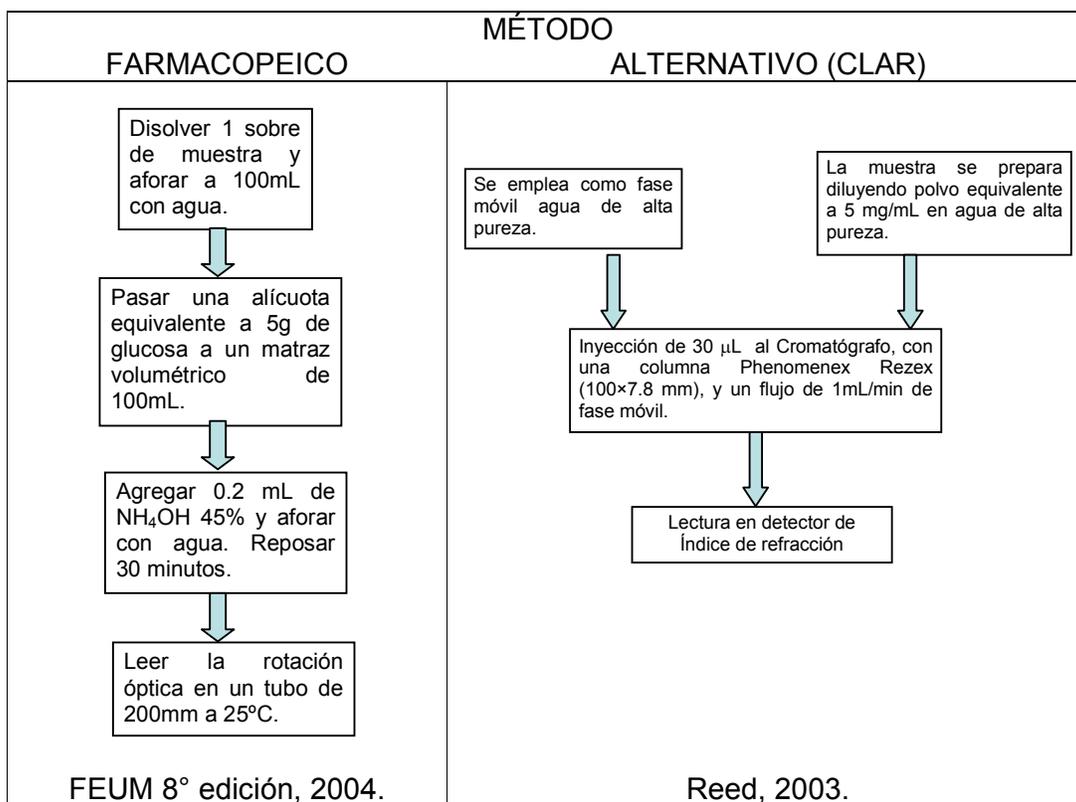
b) Cuantificación de cloruros



c) Cuantificación de sodio y potasio



d) Cuantificación de glucosa



5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Cuadro 1. Costo de la cuantificación de citratos por el método farmacopéico y alternativo (CLAR).

		CONSUMIBLE	PRESENTACIÓN	PROVEEDOR	COSTO	TOTAL
Cuantificación de Citrato de sodio	FEUM	Reactivos				\$3,773.00
		Ácido acético glacial	2.5Kg	JT BAKER	\$1,225.00	
		Cristal violeta solución indicadora	250mL	SIGMA ALDRICH	\$897.00	
		Ácido Perclórico 0.1N	500mL	JT BAKER	\$1,651.00	
	CLAR	Reactivos				\$15,782
		Ácido sulfúrico	100ml	SIGMA ALDRICH	\$937	
		Agua desionizada	1L	SIGMA ALDRICH	\$592.00	
		Agua	1L	SIGMA ALDRICH	\$413	
		Referencia				
		Citrato de sodio	1g	USP/PROQUIFA	\$1,750	
		Columna				
HPX-87H (7.8X300mm)	1 Pza	SIGMA ALDRICH	\$12,090			

Como se puede observar en el Cuadro 1 el costo en cuanto a reactivos y consumibles cromatográficos para la implementación de la metodología alternativa para la cuantificación de citratos (CLAR) es muy elevado a comparación del método farmacéutico, es decir realizar la técnica por CLAR es 4.18 veces mas caro que el método farmacopéico, esto debido a que realizar la cuantificación por medio de la cromatografía de líquidos amerita una mayor pureza en los reactivos a emplear y con ello un aumento en el costo.

Cuadro 2. Costo de la cuantificación de cloruros por el método farmacopéico y alternativo (CLAR).

		CONSUMIBLE	PRESENTACIÓN	PROVEEDOR	COSTO	TOTAL	
Cuantificación de Cloruros	FEUM	Reactivos				\$3,540.10	
		Ácido acético glacial	2.5L	JT BAKER	\$1,225.00		
		Etanol anhidro	4.0L	JT BAKER	\$1,263.10		
		Eosina Solución Indicadora		JT BAKER	\$460.00		
		Nitrato de plata 0.1N	1L	MERCK	\$592.00		
	CLAR	Reactivos					\$13,065.00
		Ácido tartárico	25g	SIGMA ALDRICH	\$488.00		
		Agua	1L	SIGMA ALDRICH	\$413.00		
		Metanol	1L	SIGMA ALDRICH	\$689.00		
		Referencia					
		Cloruro de Sodio	1g	USP/PROQUIFA	\$1,700.00		
		Cloruro de Potasio	1g	USP/PROQUIFA	\$1,700.00		
		Columna					
TSK gel OA-Pak A (300x7.8mm)	1 Pza.	SIGMA ALDRICH	\$8,075.00				

En el Cuadro 2 se ejemplifica el caso de la cuantificación de cloruros por medio de CLAR, en el, es evidente el aumento del costo que se debe solventar para la realización de dicho procedimiento (CLAR), ya que al igual que las otras técnicas, sería necesario contar con los reactivos y solventes de pureza adecuada, con lo que se estaría requiriendo una cantidad 3.9 veces mayor que la que se necesitaría para sustentar el método farmacopéico.

Cuadro 3. Costo de la cuantificación de sodio y potasio por el método farmacopéico y alternativo (CLAR).

		CONSUMIBLE	PRESENTACIÓN	PROVEEDOR	COSTO	TOTAL
Cuantificación de Sodio y Potasio	FEUM	Reactivos				\$1,582.00
		Cloruro de Sodio	500g	JT BAKER	\$951.00	
		Cloruro de Potasio	500g	JT BAKER	\$631.00	
	CLAR	Reactivos				\$13,743
		Ácido sulfúrico	100ml	SIGMA ALDRICH	\$937	
		Acetonitrilo	2.5L	SIGMA ALDRICH	\$2,123	
		Agua	1L	SIGMA ALDRICH	\$413	
		Referencia				
		Cloruro de Sodio	1g	USP/PROQUIFA	\$1,700	
		Cloruro de Potasio	1g	USP/PROQUIFA	\$1,700	
		Columna				
Ion pack Cs15 (250x4mm)	1 Pza	SIGMA ALDRICH	\$6,870			

Para el caso de la cuantificación de sodio y potasio (Cuadro 3.) por medio de CLAR y muy en particular, es necesario aumentar la cantidad económica contemplada para la realización de esta prueba 8.8 veces mas que lo que costaría la realización de esta cuantificación por el método farmacopéico, ya que en este solo se emplean 2 reactivos de pureza conocida (mas no necesariamente alta), mientras que para el método cromatográfico seria necesario emplear un numero mayor de reactivos y solventes de características específicas.

Cuadro 4. Costo de la cuantificación de glucosa por el método farmacopéico y alternativo (CLAR).

		CONSUMIBLE	PRESENTACIÓN	PROVEEDOR	COSTO	TOTAL
Cuantificación de Glucosa	FEUM	Reactivos				\$865.00
		Hidróxido de amonio 6.0N	2L	JT BAKER	\$865.00	
	CLAR	Referencia				\$9,503.00
		Glucosa	500 mg	USP/PROQUIFA	\$1,350.00	
		Agua	1L	SIGMA ALDRICH	\$413.00	
		Columna				
	Phenomenex Rezex (100x7.8)	1 Pza	SIGMA ALDRICH	\$7,740.00		

En el Cuadro 4, observamos que el método alternativo (CLAR) es 10.98 mas alto, casi 11 veces más que la realización del método farmacopéico, esto debido a la naturaleza de los reactivos ocupados en cada una de las técnicas. Es evidente que al emplear un solo reactivo en el método farmacopéico, difiere en costos del método cromatográfico.

Cuadro 5. Comparación de costos en un laboratorio con infraestructura.

	Prueba	Tiempo (h)	Horas hombre	Consumibles	TOTAL
FEUM	Citratos	2	\$129.78	\$3,773.00	\$10,408.98
	Cloruros	3	\$194.66	\$3,540.10	
	Sodio y Potasio	3	\$194.66	\$1,582.00	
	Glucosa	2	\$129.78	\$865.00	
CLAR	Citratos	8	\$519.10	\$15,782.00	\$54,169.40
	Cloruros	7	\$454.21	\$13,065.00	
	Sodio y Potasio	9	\$583.99	\$13,743.00	
	Glucosa	8	\$519.10	\$9,503.00	
Sueldo promedio		\$10,382 ^a			
Horas mensuales		160			
Pago por hora		64.8875			

^a. INEGI, 2004.

En el Cuadro 5, se ejemplifican los costos al implementar ambos métodos, partiendo de que el laboratorio ya cuente con la infraestructura necesaria, como lo es el equipo, la cristalería, las instalaciones de agua, luz, etc. En este caso, se observa que el método por CLAR es 5 veces mayor que el gasto generado por el método farmacopéico.

Cuadro 6. Comparación de costos en un laboratorio sin infraestructura

	Prueba	Tiempo (h)	Horas hombre	Material y Equipo	Consumibles	TOTAL
FEUM	Citratos	2	\$129.78	\$28,593.00	\$3,773.00	\$230,044.98
	Cloruros	3	\$194.66	\$29,713.00	\$3,540.10	
	Sodio y Potasio	3	\$194.66	\$91,115.00	\$1,582.00	
	Glucosa	2	\$129.78	\$70,215.00	\$865.00	
CLAR	Citratos	8	\$519.10	\$716,715.00	\$15,782.00	\$2,922,009.40
	Cloruros	7	\$454.21	\$717,085.00	\$13,065.00	
	Sodio y Potasio	9	\$583.99	\$717,985.00	\$13,743.00	
	Glucosa	8	\$519.10	\$716,055.00	\$9,503.00	

Sueldo promedio \$10,382^a

Horas mensuales 160

^a **Pago por hora** 64.8875

INEGI, 2004.

El Cuadro 6 muestra que los costos de implementar la metodología por CLAR es hasta 12.71 veces mayor que el implementar el método farmacopéico, debido a la necesidad de contar con material, equipos y reactivos de acuerdo a la técnica a desarrollar. Además del pago de los salarios a los analistas de acuerdo al tiempo empleado para el desarrollo de cada una de estas metodologías.

En este cuadro es aún más ilustrativo con respecto al incremento en la inversión en equipos, pues al ser el cromatógrafo de líquidos un equipo de mayor tecnología, requiere de un programa de mantenimiento y calibración de costo mayor que el que el de un espectrofotómetro de absorción atómica, un polarímetro y un potenciómetro, que generalmente se encuentran entre los equipos básicos dentro de los laboratorio de control de calidad en la industria farmacéutica.

Los detectores a emplear requieren además de una serie de cuidados adicionales; el detector electroquímico (conductimétrico) para sodio, potasio y cloruros, es sensible a la pureza de los reactivos empleados para el análisis, la concentración de los compuestos a analizar en caso de presentar errores en la concentración o dilución puede provocar que los analitos no sean detectados o que saturen el detector, además de ser sensible a la temperatura. El detector de índice de refracción es más susceptible de error cuando la temperatura o la composición de la fase móvil no se mantienen constantes durante la corrida analítica. En el caso del detector ultravioleta-visible es el más común y noble con respecto a los otros detectores propuestos, pero factores comunes a los tres detectores y en general para cualquier variante de la cromatografía de líquidos como concentración, volumen de inyección, temperatura, composición de la fase móvil o variaciones en el flujo de la misma, en general afectan significativamente los resultados deseados.

Es también importante mencionar que en caso de que se decida la implementación de la técnica alternativa a la farmacopéica de análisis, se tendría que visualizar los gastos que implica además de la implementación, la validación y transferencia de las metodologías del área de desarrollo y validación al laboratorio de control de calidad.

Importante también y sobretodo para la rápida liberación del producto, es el tiempo requerido por la técnica farmacopéica, que es de 10 horas y el tiempo empleado por el método alternativo que es de 32 horas, tiempo que es significativo para la oportuna entrega del producto al cliente.

6. CONCLUSIONES

Por medio del análisis costo-beneficio realizado para este proyecto, en el cual se evalúan tanto factores económicos, tecnológicos y de tiempo de análisis, de los métodos farmacopéicos y métodos alternativos (CLAR), para la cuantificación de los compuestos de interés, sodio, potasio, cloruros, citratos y dextrosa, principales componentes de la formulación de electrolitos en polvo de rehidratación oral, se llega a la conclusión que implementar un procedimiento por CLAR, a para el análisis de electrolitos polvo de rehidratación oral, implica un alto gasto económico para la empresa de hasta 12.71 veces más que la inversión realizada para la implementación de las metodologías oficiales descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8° edición, además del tiempo requerido para la liberación del producto. Esto se debe a la necesidad de adquirir los equipos, accesorios, acondicionamiento de instalaciones y reactivos de características especiales para llevar a cabo las determinaciones, un nivel de capacitación mayor para el personal que realice estos análisis y la validación de las nuevas metodologías. Por lo expuesto en este trabajo se llega a la conclusión de que los métodos farmacopéicos son los mas convenientes por ser sencillos, rápidos y económicos, además de ser los métodos oficiales que se encuentran en la FEUM 8° edición, que es la que rige, en materia de legislación, a los establecimientos farmacéuticos en México.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Budavari, S. The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Editorial Merck and Co. USA 2000.
2. Certo A. Administración Moderna. México, Editorial McGraw Hill, 1993: 9-11, 85,86,193,323
3. Chiavenato A. Administración. México. Editorial McGraw Hill. 2001:3-5, 96-103.
4. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª Edición, 2004.
5. Flores I. Manual de Validación de Métodos Analíticos. UNAM, FES ZARAGOZA, 2004.
6. Food Sci & Tech Abstract “ Separation an identification of furanicos compunds”1998
7. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Primera. Edición Mayo 2002
8. Handbooks of Amersham Pharmacia Biotech: *Ion Exchange Chromatography, Affinity Chromatography, Hydrophobic Interaction Chromatography, Reversed Phase Chromatography*, Sweden, 2002.
9. James, M. Chromatography Concepts and Contrats. Editorial John Wiley & Sons. USA, 1988.
10. Karmarkar. Validated ion-exclusion chromatographic method for citrate and acetate in medical fluids. Journal of Chromatography A, 1039 (2004) 147–153.
11. Kwon, S. Simultaneous determination of anions and cations by ion-exclusion chromatography – cation-exchange chromatography with tartaric acid /18-crown-6 as eluent. Journal of Chromatography A, 850 (1999) 79 – 84.
12. Norma IMSS Clave 3623
13. Protocolo de validación del método analítico PRTVAL-097
14. Quattrocchi, O. Introducción al HPLC: Aplicación y practica. Editorial artes graficas Farro. Argentina, 1992.
15. Reed, S. Quantification of 5-HMF and dextrose in commercial dextrose

-
-
- solutions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 32 (2003) 451 -459.
16. *Revista Medica del Hospital General de México Volumen 66 Número 3 Julio-Septiembre 2003* página 171-172.
17. Rey, M. A new approach to dealing with high-to-low concentration ratios of sodium and ammonium ions in ion chromatography. *Journal of Chromatography A*, 804 (1998) 201 – 209.
18. Robbins S.P. *Administración, Teoría y práctica*, México, Editorial Prentice Hall Hispanoamericana S.A., 1994, 5.
19. Sadler. *Encyclopedia of human nutrition*. Vol. 2 y 3. Editorial Academic Press. U.S.A, 1999.
20. Skoog, D. *Fundamentos de Química Analítica*. 8° edición. Editorial Thomson. México, 2005.
21. Stoner J.A.F., *Administración*, México, Prentice Hall Hispanoamericana S.A., 1996,6, 11-13.
22. Streeter, A. *Handbook of pharmaceutical analysis*. Col. *Drugs and the pharmaceutical science*. USA. Editorial Marcel Dekker, Inc. 2002: 87-149.
23. Thomas, D.H. Determination of inorganic cations and ammonium in environmental waters by ion chromatography with a high-capacity cation-exchange column. *Journal of Chromatography A* 956 (2002) 181–186.
24. Waters Applications Lib # 961046 *J. Agric. Food chem & Tech Abstract* “Vol: 44 Pg:3303 Yr.1996 Furfural & oil & CLAR, “Simultaneous separation and determination of sugars, ascorbic acid and furanic compounds by CLAR-Dual detection.”
25. Willard, H.H., *Instrumental Methods of Analysis*, Wadsworth, Inc., U.S.A., 1988.