



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTONOMA  
DE MEXICO

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**VALIDACIÓN DE MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO  
PARA LA DETERMINACIÓN DE  
DICLOFENACO SÓDICO  
EN MEDICAMENTOS**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUÍMICA**

**PRESENTA  
ANA LILIA JIMÉNEZ URÍAS**



**MÉXICO, D.F.**

**2010**



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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**                   **Profesor: PEDRO VILLANUEVA GONZÁLEZ**

**VOCAL:**                           **Profesor: JOSÉ DE JESÚS GARCÍA VALDÉS**

**SECRETARIO:**               **Profesor: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

**1er. SUPLENTE:**           **Profesor: RICARDO RODRÍGUEZ SAENZ**

**2do. SUPLENTE:**           **Profesor: GLORIA GARCÍA RAMÍREZ**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: **ANEXO LABORATORIO 3D,**

**Edificio A, Facultad de Química, UNAM**

ASESOR DEL TEMA: **PEDRO VILLANUEVA GONZÁLEZ**

SUSTENTANTE: ANA LILIA JIMÉNEZ URÍAS

## *AGRADECIMIENTOS*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas desde la preparatoria hasta la licenciatura.*

*A Pedro Vissanueva, por brindarme su amistad y apoyo incondicional en todo momento.*

*Principalmente a mi madre, que con esfuerzo y dedicación ha estado apoyandome en todo momento, por todo lo compartido durante toda mi existencia.*

*A mi familia, que con aciertos y desaciertos estamos juntos hasta el final.*

*A Isabel Martha Chavarria, por el apoyo otorgado desde siempre.*

*A mis compañeros de vida, por compartir todos los momentos agradables.*

*A mis amigas que sin necesidad de escribir sus nombres saben que están en mi corazón.*

*A "Merel" que me ha apoyado en todos los momentos difíciles y que con esas charlas me hace reflexionar. Gracias.*

*A Omar, por todos los momentos vividos y el apoyo recibido, gracias que sin tu apoyo no hubiera logrado todo esto.*

*Gracias a todos por formar parte de mi vida.*

*A los miembros del jurado, por tomarse el tiempo para revisar este trabajo. Gracias.*

## ÍNDICE

Capítulo	Página
Capítulo I: Introducción y objetivos.....	1
I) Introducción .....	2
II) Objetivos .....	3
Capítulo II: Antecedentes.....	4
I) Generalidades del diclofenaco sódico.....	5
II) Validación de métodos analíticos .....	9
Capítulo III: Parte experimental .....	11
I) Material, reactivos y equipo .....	12
II) Caracterización del diclofenaco sódico .....	13
III) Formación del complejo diclofenaco-cobre (II).....	13
IV) Tratamiento de extracción del complejo diclofenaco-cobre (II). 13	
V) Caracterización del complejo diclofenaco-cobre (II) .....	14
VI) Gráfico de calibración .....	14
VII) Linealidad del sistema .....	15
VIII) Precisión del sistema .....	16
IX) Especificidad.....	16
X) Linealidad del método.....	18
XI) Exactitud y repetibilidad del método .....	19
XII) Cuantificación de diclofenaco sódico en muestras comerciales... 19	
a) Atalak 50 <sup>®</sup> .....	20
b) Diclofenaco sódico, Vitamina B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> y B <sub>12</sub> fortel gragea.....	21
c) Medicamento G.I. ....	21
d) ALSIDEXTEN <sup>®</sup> .....	21

## ÍNDICE

e) QUIFA .....	21
Capítulo IV: Resultados .....	22
I) Caracterización del diclofenaco sódico .....	23
II) Caracterización del complejo diclofenaco-cobre (II) .....	23
III) Gráfico de calibración .....	24
IV) Linealidad del sistema .....	25
V) Precisión del sistema .....	27
VI) Especificidad .....	29
VII) Linealidad del método .....	30
VIII) Exactitud y repetibilidad del método .....	31
IX) Cuantificación del DFNa en muestras comerciales.....	32
Capítulo V: Análisis de resultados .....	35
Capítulo VI: Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	44
Anexo.....	47
Glosario.....	54

# **Capítulo I**

## **Introducción**

**y**

## **Objetivos**

## I) INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica es necesario utilizar métodos analíticos confiables que permitan la cuantificación de los principios activos de una formulación. Para ello, los métodos analíticos se someten a un proceso de validación.

La química analítica instrumental es una herramienta muy utilizada para el análisis. La espectrofotometría es una técnica de análisis muy importante en la cuantificación e identificación de sustancias químicas que se encuentran contenidas en una forma farmacéutica. Ésta permite analizar de manera sencilla y rápida las muestras que contengan un principio activo.

Este trabajo, presenta la validación de un procedimiento para determinar NaDF (diclofenaco sódico), a partir de la formación de un complejo colorido de cobre (II), con la utilización de la espectrofotometría en la región del visible.

El DFNa, es un fármaco que se utiliza para tratamientos de artritis reumatoide, osteoartritis y otros padecimientos inflamatorios.

## II) OBJETIVOS

### OBJETIVOS GENERALES

Demostrar que el método analítico para valorar NaDF, a partir de la formación de un complejo con cobre, se comporta de manera lineal, reproducible, exacto, preciso y específico, permitiendo la cuantificación del mismo en muestras farmacéuticas.

### OBJETIVOS PARTICULARES

- Establecer un procedimiento, que permita la cuantificación del DFNa en muestras farmacéuticas, de una forma sencilla, rápida y económica.
- Validar el método utilizando los parámetros establecidos en la Guía de Validación de Métodos Analíticos.
- Después de validar el método analítico, cuantificar el NaDF en diferentes muestras farmacéuticas comerciales.

# **Capítulo II**

## **Antecedentes**

I) GENERALIDADES DEL DICLOFENACO SÓDICO

El DFNa es la sal monosódica del ácido {2-[2,6-diclorofenilamino]-bencenacético}. Este compuesto posee actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas.<sup>3</sup>

Las propiedades físicas que presenta el DFNa son las siguientes:

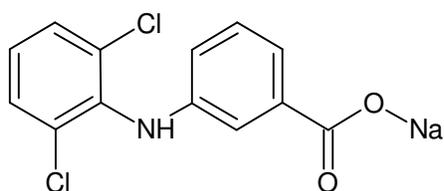


Figura No.1. Molécula del NaDF.

La fórmula condensada es  $C_{14}H_8Cl_2NNaO_2$  y su peso molecular es de 318.14 gramos  $mol^{-1}$ .

El NaDF es un sólido cristalino de color blanco amarillento, inodoro, ligeramente higroscópico, su punto de fusión es de 283-285°C,  $pK_a = 4 \pm 0.2$  a 25°C. Este compuesto es soluble en agua, etanol y metanol, e insoluble en cloroformo.<sup>7</sup>

**Espectrofotometría Visible**

La espectrofotometría se refiere al uso de la luz para medir las concentraciones de las sustancias químicas. Las ondas de luz están constituidas por campos eléctricos y magnéticos oscilantes, perpendiculares entre sí.

La longitud de onda  $\lambda$ , se define como la distancia entre cresta y cresta de una onda. La frecuencia  $\nu$ , es el número de oscilaciones completas de la onda cada segundo. Existe una relación entre la frecuencia y la longitud de onda que es la siguiente:

$$\lambda\nu=c$$

Desde el punto de vista energético es conveniente considerar a la luz constituida por partículas llamadas fotones. Cada fotón tiene una energía E, dada por

$$E = h\nu$$

Donde la h es la constante de Plank ( =  $6.626075 \times 10^{-34}$  J.s)

Esta expresión matemática establece que la energía es proporcional a la frecuencia.

Las regiones más importantes del espectro electromagnético se dividen en tres partes como es la radiación ionizante comprendida de rayos cósmicos, rayos gama y rayos x, otra región que se denomina ondas ópticas comprendidas por la región del ultravioleta, visible e infrarrojo, y finalmente se encuentran las ondas hertzianas comprendida por las microondas y las ondas de radio. Las distintas regiones del espectro electromagnético se representan en la figura No. 2.

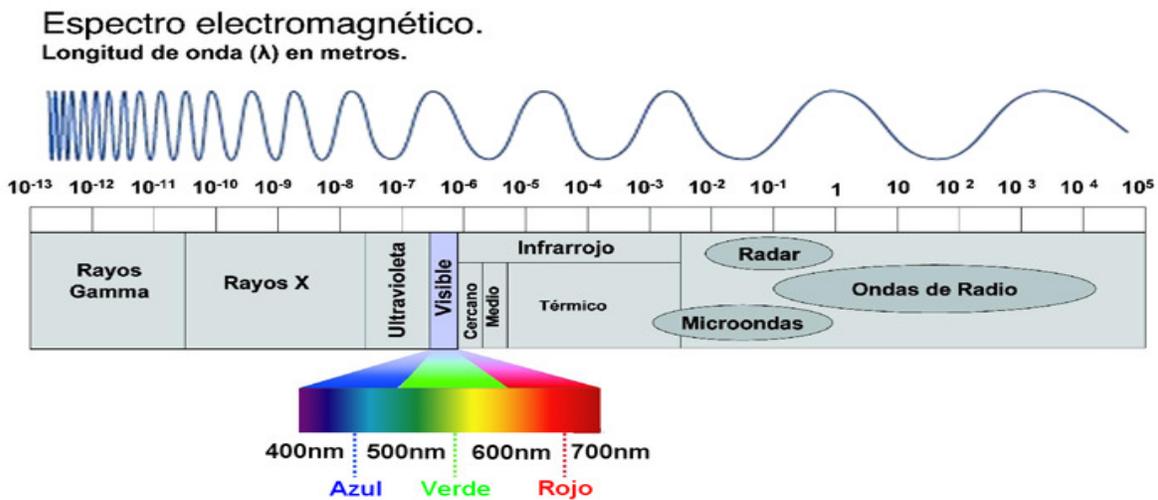


Figura No. 2. Diagrama del espectro electromagnético.

Cuando una molécula absorbe un fotón, la energía de la molécula se incrementa, ésta pasa a un estado excitado, y la misma disminuye cuando emite un fotón. El estado de menor energía de una molécula se llama basal o fundamental.

Cuando una muestra absorbe luz, la potencia radiante del haz  $P$  disminuye, ésta se evalúa como energía por segundo de unidad de área del haz. La luz pasa a través de un monocromador para seleccionar un intervalo de longitudes de onda, de potencia radiante  $P_0$ , que incide sobre una muestra de espesor  $b$ ; la potencia radiante que emergen se denota como  $P$ ; entonces, si  $P < P_0$  la muestra absorbió una fracción de la luz.

La transmitancia,  $T$ , se define como la fracción de la luz incidente que pasa a través de la muestra.

$$T = \frac{P}{P_0}$$

Por lo tanto,  $T$  varía de cero a uno. Una magnitud física más útil es la absorbancia que se define como

$$A = \log_{10} \left( \frac{P_0}{P} \right) = -\log T$$

La importancia de la absorbancia estriba en que es directamente proporcional a la concentración de especie absorbente en la muestra:

$$A = \epsilon bc$$

Esta expresión es el fundamento de la espectrofotometría tal como se aplica en química analítica y se denomina ley de Lamber-Beer. La absorbancia,  $A$ , es adimensional. La concentración de la muestra,  $c$ , suele expresarse en  $\text{molL}^{-1}$  (M). La longitud del trayecto óptico,  $b$ , se expresa en centímetros (cm). La cantidad  $\epsilon$  se llama absortividad molar, y sus unidades son  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . La absortividad molar es una propiedad característica de las sustancias que indica la cantidad de luz que absorbe a una longitud de onda dada.

El principio de la espectroscopia visible es la absorción de la radiación por una molécula, causando la promoción de un electrón de un estado basal a uno excitado, que lleva la liberación del exceso de energía en forma de calor. Las longitudes de onda ( $\lambda$ ) de la región visible comprende entre los 400 y 800 nm.

Cuando la radiación electromagnética es absorbida por las moléculas, solamente una frecuencia específica promueve los electrones de valencia de un estado basal a otro excitado. Esto implica que ocurre una transición del electrón a un orbital vacío. Algunas transiciones en la

región del UV-visible como en los dobles enlaces producen coloración en las moléculas.

Existen otros métodos de identificación del NaDF como es la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) y la cromatografía de capa fina.

## II) VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

La validación de un método, es un proceso por el que se demuestra por estudios de laboratorio, que éste satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada.

Con el objeto de hacer la valoración y determinación del contenido de DFNa en muestras farmacéuticas, se requiere la validación del método que debe cumplir con los siguientes parámetros de desempeño.

- Precisión del sistema: parámetro en el cual se establece que el sistema, en este caso el NaDF estándar y espectrofotómetro, permiten obtener un mismo resultado en distintas mediciones realizadas.
- Linealidad del sistema: 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.
- Exactitud y repetibilidad del método: habilidad que permite medir un valor cercano al valor de la magnitud real y que este dato sea repetido en distintas ocasiones.
- Precisión del método: parámetro en el cual se establece que el método, en este caso el NaDF en muestras farmacéuticas y el

espectrofotómetro, permiten obtener un mismo resultado en distintas mediciones realizadas.

Al tener los datos anteriores dentro del intervalo establecido en la Guía de Validación de Métodos Analíticos (tabla No. 1) se dará por validada la metodología implementada.

Tabla No. 1: intervalos de aceptación de los parámetros de evaluación para la validación de un método

Dato para validación	Intervalo de aceptación
Precisión del sistema	$CV \leq 3\%$
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 98\%$
Exactitud y repetibilidad del método	% de recobro: 97-103%
Precisión del método	$CV \leq 3\%$

CV: coeficiente de variación

$r^2$ : coeficiente de correlación

# **Capítulo III**

**Parte**

**Experimental**

**I) MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO**

1. Pipetas graduadas de 10 mL.
2. Matraces Erlenmeyer de 50 mL
3. Matraces aforados de 50 mL
4. Matraces aforados de 10 mL.
5. Vasos de precipitados de 100 mL
6. Embudo de separación de 125 mL.
7. Espátulas de nicromel.
8. Micropipeta transferpette<sup>®</sup> 100-1000 µL. Brand<sup>®</sup> con puntas.
9. Agitadores magnéticos.
10. Balanza analítica, Sartorius BP 210 S, 210 gramos d=0.1 mg.
11. Diclofenaco sódico estándar certificado y donado por Productos Químicos y Farmacéuticos ASTROQUIM, S.A. de C.V.
12. Acetato de cobre II
13. Disolución reguladora de acetato de pH= 5.8.
14. Cloruro de potasio 1M
15. Agua destilada.
16. Cloroformo.
17. Espectrofotómetro, Cole Parmer uv/vis modelo 2800
18. Celdas de cuarzo de 1 cm de longitud de paso óptico.
19. Celdas de vidrio de 1 cm. de longitud de paso óptico.
20. pHmetro, conductronic pH 120. Con electrodo combinado de vidrio calomel.

**II) CARACTERIZACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO**

La caracterización del NaDF se llevó a cabo a partir de la preparación de una disolución de concentración 75 µg/mL. Esto se realiza de la siguiente forma: se preparó una disolución inicial de concentración 7.5 mg/mL, misma que se le realizó una dilución 1:100. De ésta se tomaron 2 mL y se depositaron en una celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico.

A la disolución resultante, se le realizó un barrido espectrofotométrico en el intervalo de longitud de onda de 200 a 400 nm, con ello se determinó la longitud de onda de máxima absorción.

**III) FORMACIÓN DEL COMPLEJO DICLOFENACO-COBRE (II) (CuDF<sub>2</sub>)**

Para la formación del complejo se requiere de una disolución de NaDF, a la que se le adicionaron los reactivos como se describe en la siguiente tabla.

Tabla No.2. Reactivos para la formación del complejo CuDF<sub>2</sub>

<b>Reactivo</b>	<b>Cantidad a adicionar en mL.</b>
Disolución reguladora de acetatos de pH 5.8	4.0
Disolución de cloruro de potasio 2 M	1.0
Disolución de acetato de cobre 49.9 mg/mL	3.0
Cloroformo	5.0

**IV) TRATAMIENTO DE EXTRACCIÓN DEL CuDF<sub>2</sub>**

El matraz con los reactivos, se mantuvo en agitación constante durante 15 minutos. Se transvasó el contenido en un embudo de separación 125

mL, se dejó a que se separen ambas fases. Se extrajo de la fase orgánica y se depositó en un matraz volumétrico de 10 mL., a la fase acuosa se le hicieron 2 extracciones más con 1 mL. cloroformo cada una, se juntaron las fases orgánicas y se llevó a la marca del aforo con el mismo disolvente.

#### **V) CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO $\text{CuDF}_2$**

Se prepararon 10 mL de una disolución de 10 mg/mL de NaDF estándar, del que se tomó una alícuota de 2 mL, se depositó en un matraz Erlenmeyer de 50 mL, se le añaden los reactivos especificados en la tabla No.2. y se lleva a cabo el procedimiento descrito en el inciso anterior.

Posteriormente, la solución clorofórmica se deposita en una celda de vidrio de 1 cm de paso óptico, al que se le realizó un barrido en un intervalo de longitud de onda de 500 a 800 nm en un espectrofotómetro, Cole Parmer uv/vis modelo 2800, y con ello se determinó la longitud de onda de máxima absorción del complejo  $\text{CuDF}_2$

#### **VI) GRÁFICO DE CALIBRACIÓN**

Para la evaluación de este parámetro se prepararon 50 mL de una disolución de NaDF, del cual se pesaron 0.3750 g, se depositaron en un matraz aforado de 50 mL y se disolvió con agua destilada. La concentración de esta disolución fue de 7.5 mg/mL.

Se tomaron con una micropipeta 5 alícuotas de 1.5, 3.0, 4.5, 6.0 y 7.5 mL que se depositaron en matraces Erlenmeyer, se adicionaron los reactivos como se describe en la tabla No.3

Tabla No.3: Reactivos utilizados para la preparación de la gráfica de calibración del complejo  $\text{CuDF}_2$ .

Matraz	mL de disolución estándar de NaDF	mL de disolución reguladora de acetatos de pH 5.8	mL de disolución de cloruro de potasio 2 M	mL de disolución de Acetato de Cobre (II). 49.9 mg/mL	mL de Cloroformo
1	1.5	4.0	1.0	3.0	5.0
2	3.0	4.0	1.0	3.0	5.0
3	4.5	4.0	1.0	3.0	5.0
4	6.0	4.0	1.0	3.0	5.0
5	7.5	4.0	1.0	3.0	5.0

El tratamiento de extracción del complejo  $\text{CuDF}_2$  se llevó a cabo como se describe con anterioridad en el inciso (IV).

Posteriormente a las soluciones clorofórmicas resultantes se les determinó la absorbancia que presentaron utilizando un espectrofotómetro y celdas de vidrio de 1 cm de paso óptico a la longitud de onda de 680 nm.

**VII) LINEALIDAD DEL SISTEMA**

Para el estudio de la linealidad del sistema, se requirió de la preparación de cinco concentraciones de NaDF. Es importante resaltar que se realizó por triplicado.

Las condiciones para que se llevara a cabo el estudio de este parámetro, fueron similares a las descritas en el gráfico de calibración. El tratamiento del NaDF para la formación del complejo  $\text{CuDF}_2$  se llevó a cabo conforme se muestra en el inciso VI de este capítulo.

### **VIII) PRECISIÓN DEL SISTEMA**

El siguiente paso de la validación es la precisión del sistema. Ésta se realizó preparando una disolución acuosa de NaDF estándar a una concentración de 75 mg/mL, se pesaron 0.3751 g del analito.

Se tomaron tres alícuotas de 4.5 mL con una micropipeta transpette<sup>®</sup>, se depositaron en matraces Erlenmeyer. A los tres matraces se les realizaron los procedimientos de formación y tratamiento del complejo  $\text{CuDF}_2$ , como se describen con anterioridad en este capítulo.

Se determinaron las absorbancias en el espectrofotómetro y celdas de vidrio de 1 cm de paso óptico a una longitud de onda de 680 nm.

A los resultados obtenidos se les hizo un estudio estadístico para calcular la media poblacional, la desviación estándar y el coeficiente de variación. Con estos valores se estableció la aceptación o el rechazo del sistema.

### **IX) ESPECIFICIDAD**

La especificidad es un parámetro de la validación, que determina si los componentes de una formulación de tipo farmacéutico, interfiere en los resultados.

Para la evaluación de este parámetro, se preparó una formulación, a la cual se le llamó placebo cargado, con las cantidades de los siguientes reactivos descritos en la tabla No.4.

Tabla No.4: Formulación para preparar placebo cargado de NaDF.<sup>10</sup>

Reactivos para preparar la formulación.	Gramos
Diclofenaco sódico	1.00
Ludipress	3.00
Estearato de Magnesio	0.03
Polietilenglicol	0.30
Kolidón CL	0.20

De la misma manera se preparó la formulación pero sin el principio activo, en este caso es el NaDF, se llamó placebo sin carga. Posteriormente se preparó una disolución de NaDF de concentración 3.375 mg/mL, la que corresponde a la disolución No. 3 del gráfico de calibración y éste fue el 100% del estudio en proceso.

Se determinó la cantidad de placebo cargado que se debía pesar para que cantidad de NaDF fuera aproximada a la que se pesó de estándar.

Por lo tanto la cantidad a pesar se observa en la tabla No.5.

Tabla No.5: Cantidades a pesar para preparar las muestras para determinar la especificidad.

<b>Reactivo</b>	<b>mg a pesar</b>
Placebo sin cargar	85.4
Placebo cargado	119.1
NaDF estándar	33.7

A las cantidades mencionadas en la tabla No. 5, se depositaron en matraces volumétricos de 10 mL previamente etiquetados. Se disolvió el contenido de cada matraz con agua destilada. Posteriormente se transvasaron a matraces Erlenmeyer de 50 mL, a los cuales se les realizaron los tratamientos de formación y extracción del complejo  $\text{CuDF}_2$ .

A las disoluciones clorofórmicas se les realizó un barrido de longitud de onda en un intervalo entre 400 a 800 nm, y con ello se observó si existe interferencia entre el excipiente y el complejo  $\text{CuDF}_2$ .

#### **X) LINEALIDAD DEL MÉTODO**

La linealidad del método es un parámetro, en el cual se requiere conocer los componentes de una muestra farmacéutica para preparar un placebo analítico. Se calcularon las cantidades de muestra a pesar de NaDF que representa al 100 % de la muestra.

La formulación se preparó con los componentes descritos en la tabla No.4. Se prepararon 5 concentraciones de NaDF, que representan las cantidades descritas en la linealidad del sistema.

A cada muestra se les realizaron los tratamientos para la formación y extracción del complejo  $\text{CuDF}_2$ . De esta forma, se obtuvieron disoluciones clorofórmicas, a las que se les determinó la absorción a una longitud de onda de 680 nm.

### **XI) EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO**

La exactitud y repetibilidad del método determina la concordancia entre el valor obtenido y el valor reportado o de referencia.

Para la realización del estudio se requirió de la preparación de una formulación con las cantidades descritas en la tabla No.4. Se tomaron seis cantidades equivalentes al 100 % de NaDF, se depositaron en matraces volumétricos de 10 mL, se disolvieron y aforaron con agua destilada.

A estas disoluciones se les realizó el tratamiento de formación y extracción del complejo  $\text{CuDF}_2$ , mismas a las cuales se les determinó la absorción en el espectrofotómetro, a una  $\lambda = 680$  nm.

**XII) CUANTIFICACIÓN DE DFNa EN MUESTRAS COMERCIALES**

Para que se lleve a cabo la cuantificación del NaDF en muestras comerciales se requiere adquirir fármacos que contengan a éste como principio activo. Mismos que deben tener impresa en el marbete.

**PROCEDIMIENTO GENERAL PARA DETERMINAR DFNa EN MUESTRAS COMERCIALES**

Se pesaron las tabletas o grageas, se calculó el peso promedio, se pulverizaron en un mortero con pistilo. Se determinó la cantidad a pesar de la muestra pulverizada y con ello se tiene el 100 % analítico de NaDF.

Se tomaron 6 muestras pulverizadas, se depositaron en matraces Erlenmeyer, para la formar el complejo  $\text{CuDF}_2$  se le adicionaron los reactivos como se describe en la tabla No.2

Posteriormente, al contenido de cada matraz Erlenmeyer se le realizó el tratamiento de extracción del complejo, teniendo finalmente 6 disoluciones clorofórmicas, a las que se les determinaron las absorbancias a  $\lambda = 680 \text{ nm}$ .

MEDICAMENTOS

**a) Atalak 50<sup>®</sup>**

Principio activo NaDF. 50 mg

Presentación 30 grageas con capa entérica.

Peso promedio de gragea = 0.1143 gramos

Peso de muestra a pesar 0.0771 gramos

Los cálculos se realizan como se describe en el anexo

**b) Diclofenaco sódico, Vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> fortel gragea**

Principio activo NaDF. 50 mg

Presentación 30 grageas.

Peso promedio de gragea = 0.5276 gramos

Peso de muestra a pesar 0.3561 gramos

**c) MEDICAMENTO G.I.**

Principio activo: NaDF 100 mg

Presentación 20 tabletas

Peso promedio de tableta= 0.3040

Peso de muestra pulverizada = 0.1027 gramos

**d) ALSIDEXTEN®**

**SECTOR SALUD DIF**

Principio activo: NaDF 100mg

Presentación 20 tabletas

Peso promedio de tableta = 0.2629 gramos

Peso de muestra a pesar 0.0887 gramos

**e) QUIFA**

Principio activo NaDF. 100 mg

Presentación 10 grageas de liberación prolongada

El promedio es de 0.3089 gramos

Peso de muestra a pesar 0.1043 gramos.

# **Capítulo IV**

## **RESULTADOS**

**I) CARACTERIZACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO**

Se realizó la caracterización del NaDF en una disolución acuosa cuya concentración de 75  $\mu\text{g/mL}$  en un espectrofotómetro Cole Parmer uv/vis modelo 2800, y celdas de cuarzo de 1 cm. de paso óptico, teniendo como resultado la gráfica No.1.

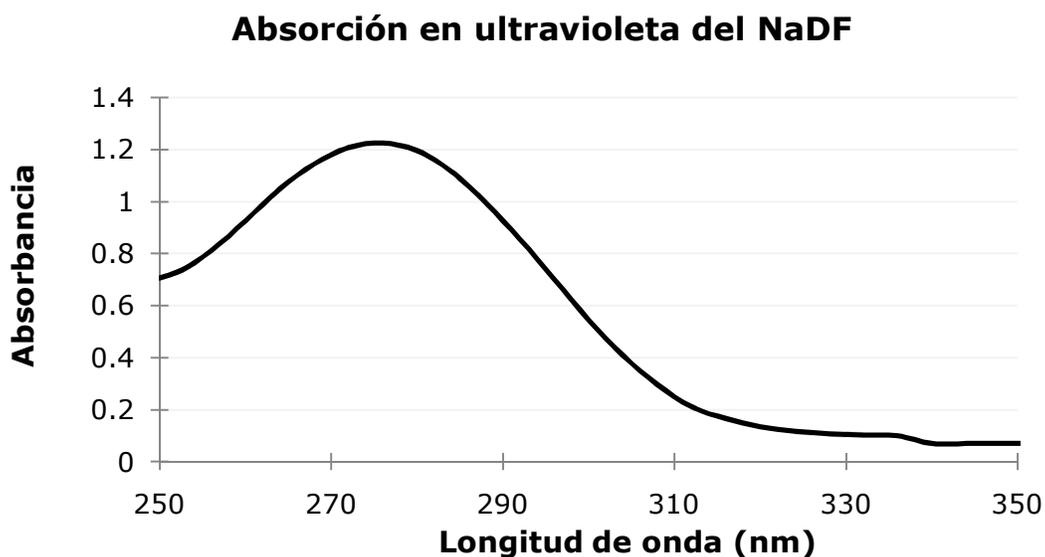


Figura No.3. Gráfico de absorción en ultravioleta de NaDF en solución acuosa concentración 75  $\mu\text{g/mL}$ . Muestra una máxima absorción de 1.226 a 276 nm

**II) CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO DICLOFENACO-COBRE (II)**

En la etapa de caracterización del complejo  $\text{CuDF}_2$ . Se hizo un barrido en un intervalo de longitud de onda en correspondiente al visible para determinar la  $\lambda$  máxima de absorción.

En la figura No. 4, se muestra que la longitud de onda en donde se observa la máxima absorción es de 680 nm, esta longitud de onda es

confirmada en la literatura<sup>8</sup>. Éste valor nos permitió realizar la validación del método así como la cuantificación del NaDF en fármacos.

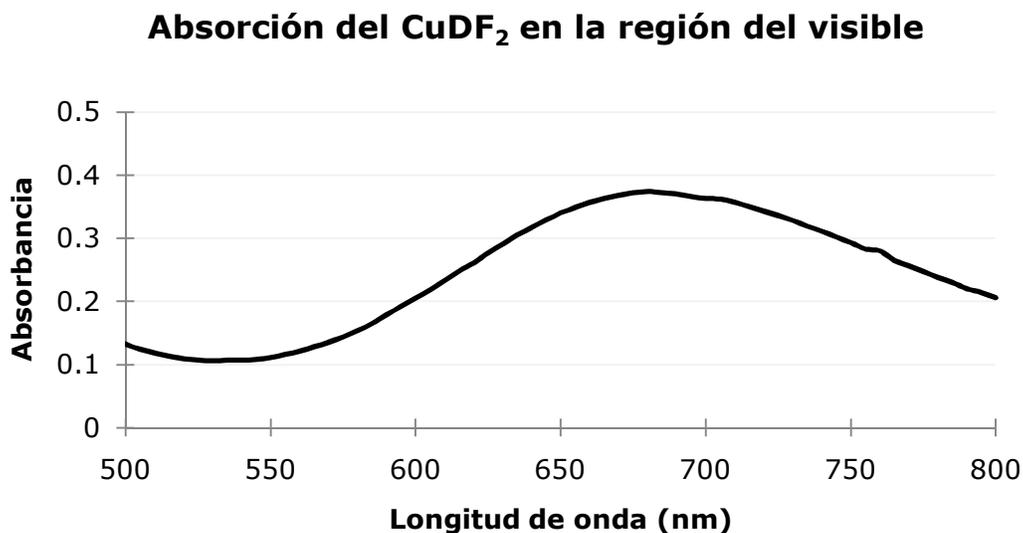


Figura No.4. Caracterización del complejo  $\text{CuDF}_2$  en solución clorofórmica de concentración 2 mg/mL. Se observa que la máxima absorción es de 0.374 a  $\lambda=680$ .

### III) GRÁFICO DE CALIBRACIÓN

Una vez que se determinó la  $\lambda$  de máxima absorción del complejo  $\text{DF}_2\text{Cu}$ , se realizó una curva de calibración para observar el intervalo de comportamiento lineal entre la concentración del complejo y la absorbancia.

Los resultados obtenidos en el estudio de este parámetro se describen en la tabla No. 7

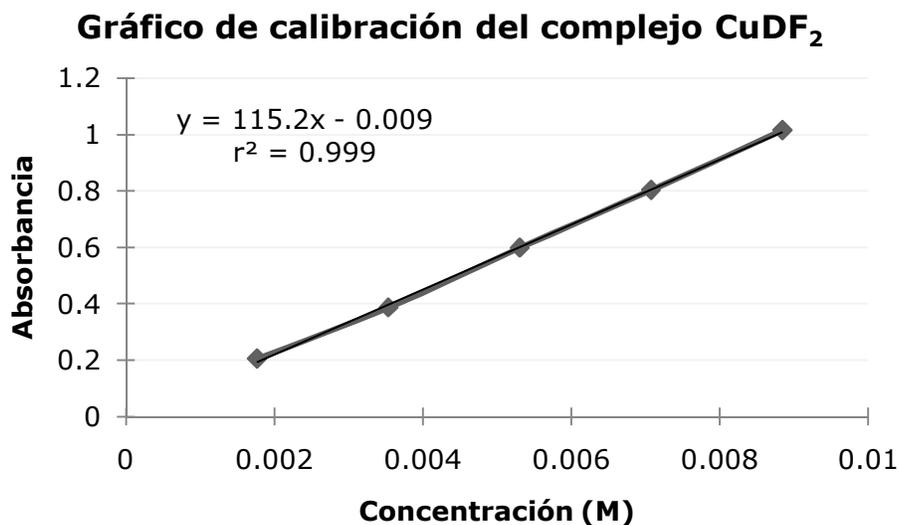


Figura No.5. Calibración del complejo CuDF<sub>2</sub> en solución clorofórmica a cinco concentraciones que van de 1.8 a 8.8 mM.

Tabla No. 6: Resultados del gráfico de calibración.

Concentración de DFNa (M)	Concentración de CuDF <sub>2</sub> (M)	Absorbancia
0.00354	0.0018	0.205
0.00707	0.0035	0.386
0.01061	0.0053	0.598
0.01414	0.0071	0.803
0.01768	0.0088	1.015

**IV) LINEALIDAD DEL SISTEMA**

Para evaluar el parámetro de la linealidad del sistema se realizaron 3 ensayos con 5 concentraciones diferentes de NaDF, cada uno; mismos que se trataron para formar y extraer el complejo CuDF<sub>2</sub>. A las

disoluciones resultantes de cada ensayo se les midió la absorbancia a una  $\lambda=680$  nm.

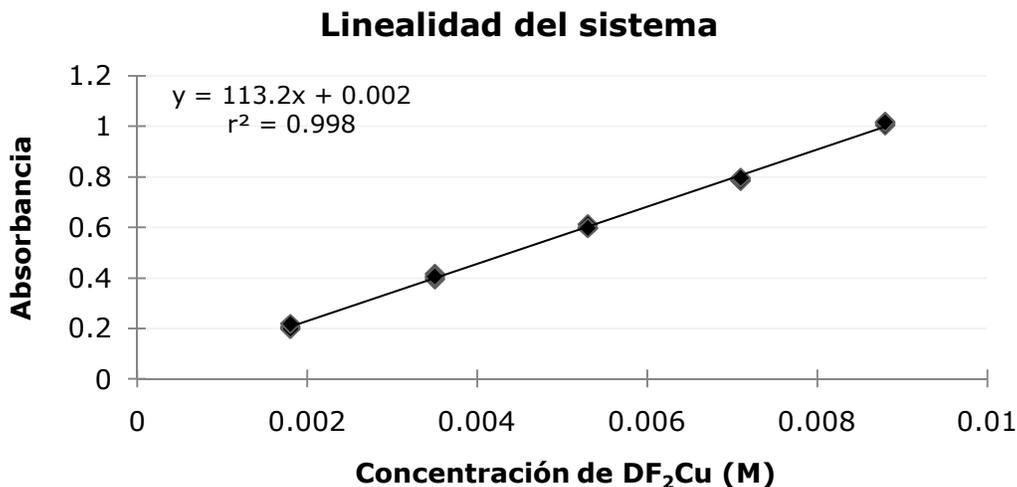


Figura No.6. Linealidad del sistema del complejo CuDF<sub>2</sub>, muestran los resultados de los 3 ensayos realizados.

Tabla No.7: Linealidad del sistema del complejo CuDF<sub>2</sub>.

Muestra	Concentración del complejo CuDF <sub>2</sub> (M)	Absorbancia
1	0.0018	0.205
2		0.198
3		0.217
4	0.0035	0.415
5		0.395
6		0.405
7	0.0053	0.597
8		0.612
9		0.598
10	0.0071	0.785
11		0.785
12		0.797
13	0.0088	1.013
14		1.005
15		1.018

Tabla No.8. Criterios de aceptación del la linealidad del sistema.

Parámetro	Valor obtenido experimentalmente	Criterio de aceptación
Ecuación de la recta	$Y=113.2x+0.002$	$Y=b_1x + b_0$
$r^2$	0.998	$\geq 0.98$
IC ( $\beta_1$ ) *	106.211, 119.989	No debe incluir el cero

IC ( $\beta_1$ ) -Intervalo de confianza para la pendiente.  $r^2$ - coeficiente de correlación

**V) PRECISIÓN DEL SISTEMA**

Para determinar la precisión del sistema, se prepararon de disoluciones de  $DF_2Cu$  cuya concentraciones fueron de 0.036 M, a éstas se les midió la absorbancia a una  $\lambda=680$  nm; los experimentos se hicieron por triplicado.

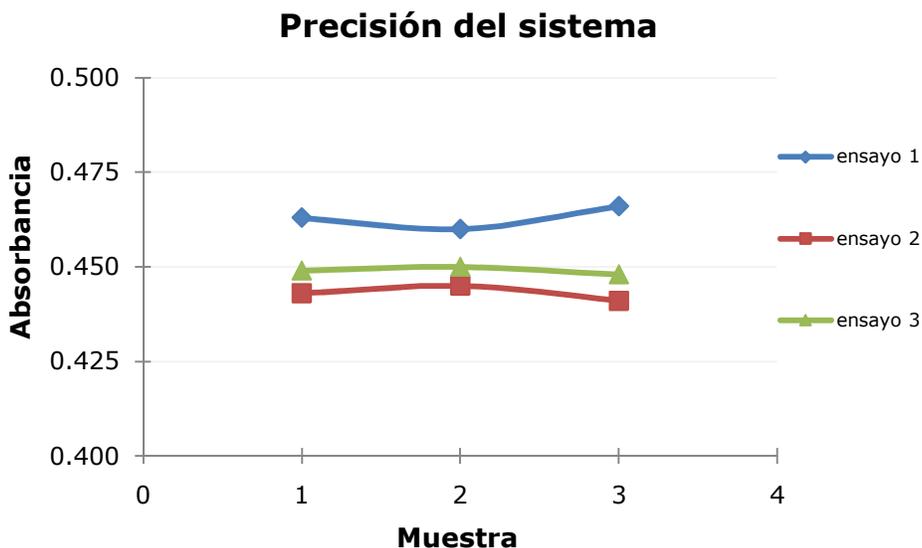


Figura No.7. Precisión del sistema del complejo  $CuDF_2$ . Se muestran las absorbancias de los 3 ensayos a una  $\lambda=680$  nm.

Tabla No. 9 .Resultados de precisión del sistema. Se utilizó la misma concentración de NaDF en todos los ensayo y es 0.0106 M, lo que equivale a 0.0053 M de CuDF<sub>2</sub>.

Ensayo	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3
1	0.463	0.460.	0.466
2	0.443	0.445	0.441
3	0.449	0.450	0.448

Tabla No.10. Resultados de los parámetros para la precisión del sistema.

Parámetro	Valor obtenido experimentalmente	Criterio de aceptación
$\bar{x}$ Media aritmética	0.447	-----
S desviación estándar	0.0036	-----
CV coeficiente de variación	0.8060	CV ≤1.5% para métodos fisicoquímicos

**VI) ESPECIFICIDAD**

Se evaluó la especificidad con las disoluciones de CuDF<sub>2</sub> preparadas a partir de NaDF estándar, placebo sin carga y placebo cargado. Este experimento, se hizo con el objeto de observar si existe o no interferencia entre los componentes del placebo y el NaDF, para la cuantificación del complejo CuDF<sub>2</sub>.

**Gráfico de especificidad del complejo CuDF<sub>2</sub>**

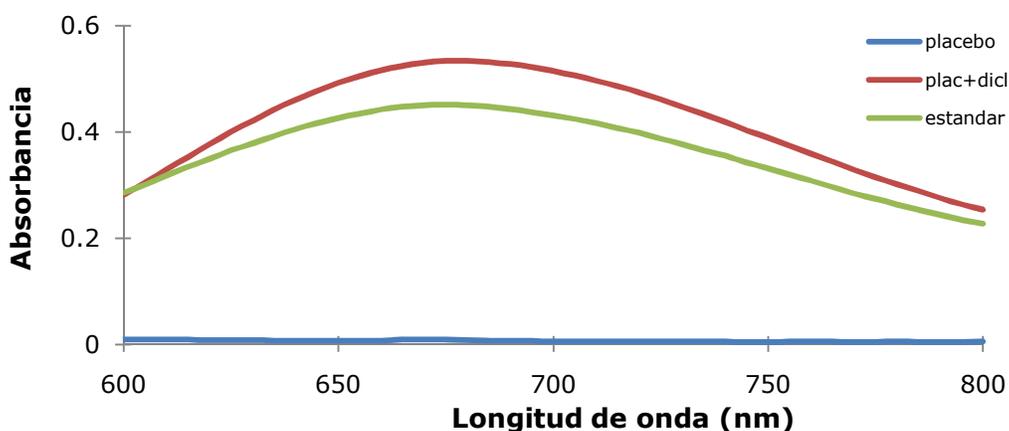


Figura No.8. Especificidad del complejo CuDF<sub>2</sub> y los componentes del placebo.

Tabla No. 11. Longitudes de onda de máxima absorción en la especificidad.

Muestras	$\lambda=680$ nm
Placebo cargado con NaDF	0.533
Placebo sin carga	0.008
Diclofenaco sódico estándar	0.450

**VII) LINEALIDAD DEL MÉTODO**

Para evaluar la linealidad del método, se hicieron 5 concentraciones de DF<sub>2</sub>Cu a partir de NaDF y placebo, a éstos, se les midieron la absorbancia una  $\lambda= 680$  nm. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

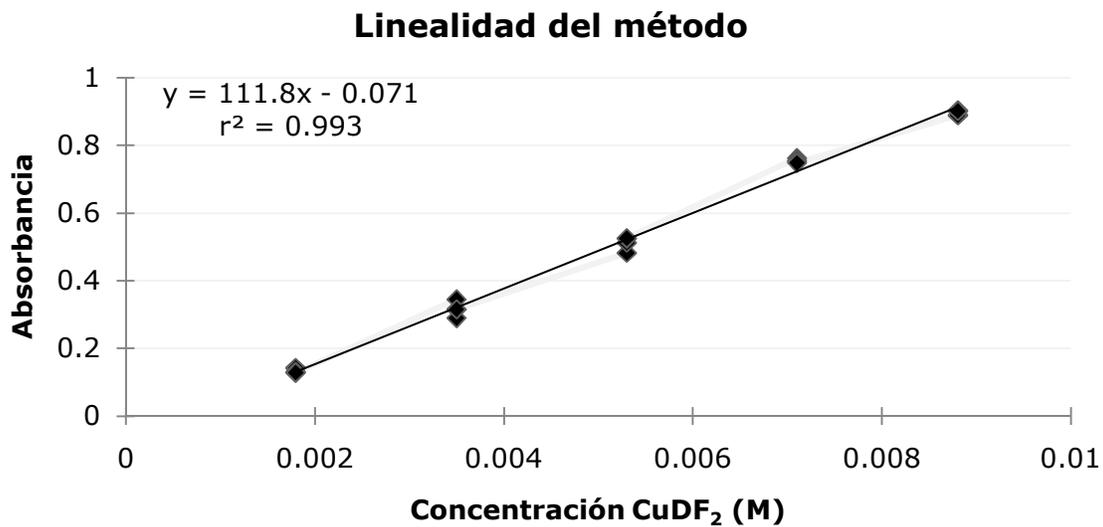


Figura No.9. Gráfico de linealidad del método

Tabla No.12: Linealidad del método del complejo CuDF<sub>2</sub>.

Muestra	Concentración del complejo DF <sub>2</sub> Cu (M)	Absorbancia
1	0.0018	0.142
2		0.130
3		0.128
4	0.0035	0.345
5		0.289
6		0.315
7	0.0053	0.482
8		0.512
9		0.525
10	0.0071	0.762
11		0.755
12		0.748
13	0.0088	0.889
14		0.903
15		0.902

Tabla No.13. Criterios de aceptación del la linealidad del método

Parámetro	Valor obtenido experimentalmente	Criterio de aceptación
Ecuación de la recta	$Y=111.8x-0.071$	$Y=b_1x + b_0$
$r^2$	0.992	$\geq 0.98$
IC ( $\beta_1$ )	107.2082 119.7918	No debe incluir el cero

\*IC ( $\beta_1$ )-Intervalo de confianza para la pendiente.  $r^2$ - coeficiente de correlación

### VIII) EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

Para evaluar la exactitud y repetibilidad del método se realizaron 2 ensayos con 6 muestras cada uno. Las muestras se prepararon con 0.1530 g de la formulación, que contienen 0.0337 g de NaDF. Se formó el complejo  $CuDF_2$  y finalmente se les midió la absorbancia a  $\lambda= 680$  nm. Se obtuvieron los siguientes resultados.

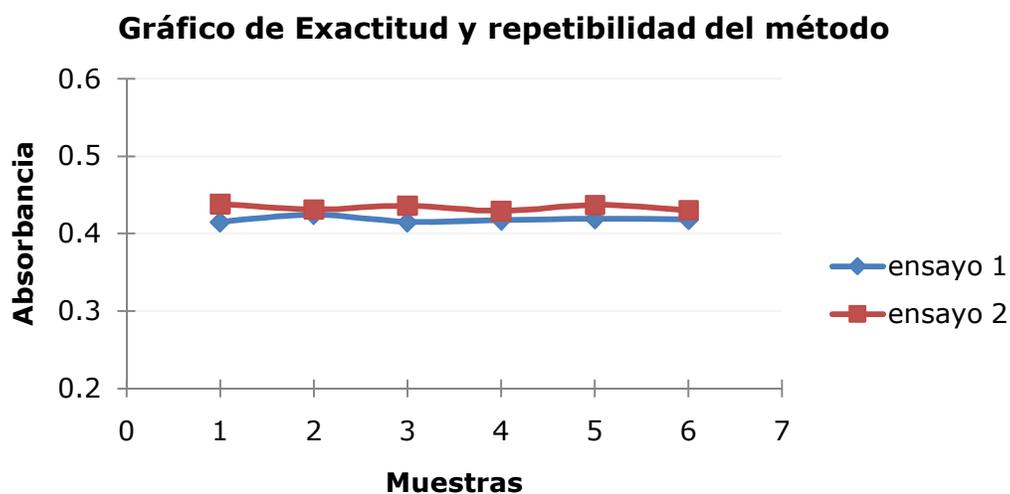


Figura No.10. Gráfico de exactitud y repetibilidad del método

Tabla No. 14: Resultados de la exactitud y repetibilidad del método.

Ensayo 1

Muestra	Absorbancia	Concentración experimental CuDF <sub>2</sub> (M)	mg de NaDF recuperados	% recobro
1	0.415	0.00435	27.659	81.9052
2	0.424	0.00443	28.172	83.4714
3	0.415	0.00435	27.659	81.9052
4	0.417	0.00436	27.773	82.2910
5	0.419	0.00438	27.887	82.6283
6	0.418	0.00437	27.830	82.4108

Ensayo 2

Muestra	Absorbancia	Concentración CuDF <sub>2</sub> (M)	mg de NaDF recuperados	% recobro
1	0.438	0.00455	28.968	85.7814
2	0.431	0.00449	28.570	84.6518
3	0.436	0.00453	28.855	85.4443
4	0.429	0.00447	28.456	84.3146
5	0.437	0.00454	28.911	85.6636
6	0.430	0.00448	28.513	84.4332

Tabla No. 14. Resultados para los parámetros de la exactitud y repetibilidad del método

Parámetro	Valor obtenido Experimentalmente		Criterio de aceptación
	Ensayo 1	Ensayo 2	
$\bar{y}$ Media del porcentaje de recobro	82.4353	85.0482	-----
$S$ Desviación estándar	0.5821	0.6552	-----
CV Coeficiente de variación	0.7061	0.7705	CV ≤ 3%.
IC( $\mu$ ) Intervalo de confianza	81.8244, 83.0463	84.3604, 85.7359	Debe de incluir el 100% o el promedio aritmético del %.

**IX) CUANTIFICACIÓN DEL DFNa EN MUESTRAS COMERCIALES**

Se analizaron cinco muestras comerciales de NaDF utilizando el método analítico propuesto, el cual cumple con los criterios de aceptación de la Guía de Validación de Métodos Analíticos, los resultados obtenidos se muestran en las tablas siguientes

Tabla No.16. Nombre de las muestras farmacéuticas que se analizaron.

Numero de muestra	Nombre de la muestra
1	Atalak 50 <sup>®</sup> (50mg)
2	Diclofenaco, Vitaminas B <sub>1</sub> , B <sub>6</sub> Y B <sub>12</sub> fortel gragea (50 mg)
3	G.I. (100 mg)
4	ALSIDEXTEN <sup>®</sup> (100 mg) SECTOR SALUD DIF
5	Quifa (100 mg)

Se pesaron 10 tabletas de cada muestra farmacéutica, con éstos se calcularon los pesos promedio de las tabletas o grageas.

Tabla No.17. Promedios de las 5 muestras comerciales utilizadas y contenido de NaDF en cada una de ellas.

	Peso (mg)				
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5
Contenido de NaDF (mg)	50	50	100	100	100
Promedio de tableta	114.3	527.6	304.38	262.95	308.9
Cantidad a pesar de muestra	77.15	35.61	102.6	88.73	104.2

Tabla No. 18. Resultados de las muestras comerciales que contienen DFNa.

Muestra	Peso de muestra	mg de NaDF recuperado	% de recobro	Desviación estándar	Coficiente de variación	Intervalo de confianza
1	0.0772	29.74	88.1389	0.4017	0.4557	87.7173, 88.5605
2	0.0356	29.42	87.1835	0.5269	0.6044	86.6304, 87.7366
3	0.1030	22.36	66.2517	0.3579	0.5430	65.8760, 66.6273
4	0.0890	27.08	80.2437	0.3590	0.4474	79.8669, 80.6205
5	0.1043	27.14	80.4123	0.4439	0.5520	79.9464, 80.8782

# **Capítulo V**

## **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

La **caracterización del NaDF** se realizó a partir de una disolución de concentración 75  $\mu\text{g/mL}$ , se utilizó un espectrofotómetro Cole Parmer uv/vis modelo 2800 y celdas de cuarzo de 1 cm de paso óptico, en un intervalo de longitud de onda de 230 a 350 nm. Se determinó que la máxima absorción del NaDF es a 276 nm.

La **caracterización del complejo diclofenaco-cobre (II)**, se efectuó mediante el barrido espectrofotométrico y se determinó que la de  $\lambda$  de máxima absorción fue de 680 nm, esto es en la región del visible.

Se realizó la curva de calibración, en ésta se verificó que el intervalo de la longitud de onda de trabajo presenta un comportamiento lineal, además, la ecuación que relaciona la concentración del complejo y la absorbancia.

Los resultados del gráfico de calibración presentan un comportamiento que cumple con la ley de Lambert-Beert, en base a lo anterior se establece que, es factible realizar el estudio por el método espectroscópico en la región del visible.

### **Linealidad del sistema**

En la evaluación de la linealidad del sistema se consideraron 5 concentraciones diferentes de  $\text{CuDF}_2$ . Este parámetro fue realizado por triplicado. Los resultados obtenidos tienen un comportamiento lineal dentro del intervalo de longitudes de onda, tal y como se esperaba.

En el estudio estadístico se tomaron todos los puntos que se efectuaron para la realización del parámetro, 15 en total. Los resultados obtenidos presentaron valores aceptables conforme la Guía de validación de

métodos. Por lo tanto se puede decir que el sistema cumple con los criterios de linealidad.

En la **precisión del sistema**, los resultados indican que en cada medición se muestra una buena precisión. En base a los cálculos estadísticos de los valores obtenidos, se tuvo que la desviación obtenida fue de 0.003, y el coeficiente de variación fue de 0.8066, además, se obtuvo el valor promedio 0.447. Con estos resultados se puede concluir que la precisión del sistema es la requerida.

En la **especificidad** se determinó la interferencia que puede llegar a existir de los componentes de la formulación y el NaDF, en el momento de la lectura de la absorbancia del complejo  $\text{CuDF}_2$ .

Los resultado se observa que la muestra placebo sin carga no absorbe, esto indica que no interfirió en el estudio del NaDF, sin embargo se observa que se tiene una diferencia de las máximas absorbancias entre NaDF estándar y la muestra del placebo cagado. Esto es debido a un fenómeno llamado hipercromismo, en el que se observa un aumento en la absorbancia, sin el desplazamiento de longitud de onda.

En la **linealidad del método** los resultados confirmaron el cumplimiento de Ley de Lambert-Beert, y la no interferencia del placebo en el mismo.

Con la evaluación de este parámetro se obtuvo la ecuación de la recta, con un coeficiente de correlación superior a 0.998. Los criterios de aceptación fueron válidos y por lo tanto se utilizó la ecuación de recta y

para calcular las concentraciones de complejo  $\text{CuDF}_2$  y finalmente la cantidad de NaDF recuperado.

Con la **exactitud y repetibilidad del método**, se calculó la cantidad de NaDF a partir de las absorbancias registradas en cada ensayo. Por otra parte se obtuvieron los porcentajes de recobro de cada muestra, y a partir de estos valores se realizó el estudio estadístico.

Los resultados obtenidos de desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza determinaron que, el criterio de aceptación es válido, y por lo tanto el parámetro es aceptado.

## MEDICAMENTOS

Las muestras farmacéuticas que se utilizaron se encuentran en diversas presentaciones como son: tableta, gragea, gragea con capa entérica, gragea de liberación prolongada. Para la cuantificación del NaDF en muestras farmacéuticas, se utilizaron fármacos que contenían 50 y 100 mg de NaDF como principio activo.

En los fármacos se determinó la cantidad de NaDF a partir de la formación del complejo  $\text{CuDF}_2$ , considerando la estequiometría de la reacción en el proceso de formación del mismo.

El tratamiento que se siguió en la experimentación, va desde el pesaje de muestras, hasta la determinación de las absorciones del complejo, a una  $\lambda = 680 \text{ nm}$ .

Los porcentajes de recobro de NaDF mostraron si el fármaco contiene la cantidad del principio activo como se indica en el empaque.

Las muestras que contienen 50 mg de NaDF presentaron los resultados:

Medicamento ATALAK 50<sup>®</sup>, se añadió la cantidad de 33.7 mg de NaDF contenido en muestras de 77.2 mg del fármaco pulverizado, posterior a la formación del complejo, se determinó que la cantidad recuperada es de 29.74 mg, misma que representa el 80.1389 % de recobro del mismo.

En los resultados del estudio estadístico, se obtuvieron porcentajes de recobro inferiores al 100 %. La desviación estándar (*s*) y coeficiente de variación (CV), presentaron valores confiables conforme a los criterios de aceptación reportados en la guía de validación de métodos.

Para la cuantificación del fármaco Diclofenaco, Vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> Y B<sub>12</sub> fortel gragea, se pesaron muestras de 0.3561 g, que representaron 33.7 mg DFNa dentro de la formulación farmacéutica.

El tratamiento se llevó a cabo de manera similar a la del fármaco anterior presentando. Los resultados que se obtuvieron en el estudio indican que la cantidad recuperada del complejo es de 29.42 mg, el cual representa un porcentaje de recobro del 88.1835 %, valor que fue confiable, porque los valores de *S* y CV están dentro de los criterios de aceptación.

El fármaco G.I. contiene 100 mg de NaDF, para la cuantificación de éste utilizan muestras de 0.1030 g, cada muestra contiene 33.75 mg de NaDF. Los resultados finales determinaron que la cantidad recuperada del principio activo fue de 22.36 mg, misma que representa el 66.2517 % de recobro, valor que comparado con los fármacos anteriores el valor es muy bajo, pero los valores calculados en los criterios de aceptación estadístico fueron aceptables.

En el fármaco ALSIDEXTEN<sup>®</sup> se pesaron 0.1043 g de muestra pulverizada, cada una de ellas contiene 33.75 mg de NaDF. Los resultados obtenidos determinaron que la cantidad recuperada en promedio es de 27.08 mg, misma que representa el 80.2437 % de recobro. Los valores calculados de los criterios de aceptación indican que son aceptables.

Para cuantificación del NaDF en el medicamento Quifa se utilizaron muestras pulverizadas de 0.1043 g, cada muestra contiene 33.7 mg del principio activo. Después del procedimiento de formación del complejo DF<sub>2</sub>Cu y posterior determinación de la absorción del mismo se determinó que la cantidad recuperada en promedio es de 27.14 mg, misma que representa el 80.4123 % de recobro. A un a pesar de que el valor es inferior al 100 %, se considera válida la cuantificación, debido a que los criterios de aceptación se encuentran dentro de los valores permitidos.

# **Capítulo VI**

## **CONCLUSIONES**

Para realizar la cuantificación del NaDF en preparaciones farmacéuticas, se llevó a cabo un procedimiento en el que se formó un compuesto colorido al que se denominó  $\text{CuDF}_2$ . Las propiedades físicas varían entre estos compuestos; un ejemplo de ello es, la absorción en el espectro electromagnético, el NaDF absorbe en la región ultravioleta, a diferencia del compuesto  $\text{CuDF}_2$  que absorbe en la región del visible.

De esta manera se pudo establecer un método diferente al reportado en la farmacopea de los estados unidos. En el que se establece que la cuantificación de NaDF se realiza en la región ultravioleta, y por lo tanto no requiere de la formación del compuesto colorido.

Los parámetros establecidos en la metodología propuesta, cumplieron satisfactoriamente los criterios de aceptación propuestos en la guía de validación de métodos analíticos.

En la linealidad del sistema se determinó que las absorbancias obtenidas son directamente proporcionales a las concentraciones que se adicionaron.

En la precisión del sistema, se cumplieron con criterios de aceptación. Posteriormente se realizó la especificidad en el que se demostró que no existe interferencia entre los componentes del excipiente y el complejo  $\text{CuDF}_2$ .

En la linealidad del método, se demostró, nuevamente, que con la adición del placebo, no existe interferencia alguna en la formación y lectura de la absorbancia en el complejo NaDF.

La exactitud y repetibilidad es un parámetro similar al de precisión, considerando que se utiliza un solo nivel de concentración, pero en este

caso se realizó un estudio estadístico el cual nos determinó la aceptabilidad del parámetro.

En la cuantificación de medicamentos se observó, que los porcentajes de recobro obtenidos fueron menores a los reportados en el marbete. Esto es debido a que se presentaron dificultades en la extracción del  $\text{CuDF}_2$ . Las interfaces que se forman entre las fases disminuyen las concentraciones del complejo  $\text{CuDF}_2$ , y esto se ve reflejado en la cantidad recuperada de NaDF.

La metodología propuesta, es válida para la cuantificación de NaDF en preparaciones farmacéuticas.

Los métodos espectrofotométricos son métodos confiables, económicos, que nos permiten la validación y cuantificación de métodos para la determinación NaDF en medicamentos.

**ANEXO**

### **Formula para calcular la concentración a partir de la absorbancia**

$$A = \epsilon Cl$$

Donde:

A: absorbancia del compuesto

$\epsilon$ : coeficiente de absortividad molar

b: longitud de paso óptico

### **Fórmula para la cantidad en miligramos obtenidos a partir de la absorbancia**

$$\text{mg} = C \times V_f \times \text{PM} \times E \times 1000$$

Donde:

mg: mg de compuesto recuperado

C: Concentración calculada a partir de la absorbancia

$V_f$ : volumen de final la disolución

PM: peso molecular del compuesto

E: estequiometría de la reacción

## FORMULAS PARA PRECISIÓN DEL SISTEMA

### **Media aritmética**

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

Donde

$\bar{y}$  = Media aritmética

$\Sigma y$  = es la suma de las respuestas analíticas

n = número de mediciones

### **Desviación estándar**

$$s = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

s = Desviación estándar

n = Número de mediciones

y = Respuesta analítica o absorbancia.

### **Coefficiente de variación**

$$CV = \frac{s}{\bar{y}} * 100$$

Donde:

CV = coeficiente de variación

S = desviación estándar

$\bar{y}$  = Media aritmética

## Formulas para linealidad del sistema y linealidad del método

### Pendiente

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$b_1$  = pendiente

X = concentración del analito

y = Respuesta analítica o absorbancia.

n = número de mediciones

### Ordenada al origen

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

$b_0$  = ordenada al origen

X = concentración del analito

y = Respuesta analítica o absorbancia.

n = número de mediciones

## **Coefficiente de determinación**

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - [\sum x]^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

$r^2$  = coeficiente de determinación o correlación

X= concentración del analito

y= Respuesta analítica o absorbancia.

n= número de mediciones

## **Intervalo de confianza para la pendiente**

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0,975,n-2} S_{b_1}$$

$$S_{b_1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n - 2}}$$

X= concentración del analito

y= Respuesta analítica o absorbancia.

n= número de mediciones

$b_1$ = pendiente

$b_0$ = ordenada al origen

$t_{0,975,n-2}$  = Referirse al final del anexo para determinar el valor de la t de Student

## FORMULAS PARA EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

### Media aritmética

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

### Desviación estándar

$$s = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

### Coefficiente de variación

$$CV = \frac{s}{\bar{y}} * 100$$

### Intervalo de confianza para la media poblacional

$$IC(\mu) = \bar{y} \pm t_{0.975, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

n=número de recobros

$\bar{y}$ = Media aritmética

s= desviación estándar

### PORCENTAJE DE RECOBRO

$$\text{porcentaje de recobro} = \frac{\text{mg recuperados de compuesto}}{\text{mg adicionados de compuesto}} \times 100$$

TABLA ESTADÍSTICA DE LA DISTRIBUCIÓN t DE STUDENT

GRADOS DE LIBERTAD	$t_{0.975}$	GRADOS DE LIBERTAD	$t_{0.975}$	GRADOS DE LIBERTAD	$t_{0.975}$
1	12.706	26	2.056	51	2.008
2	4.303	27	2.052	52	2.007
3	3.182	28	2.048	53	2.006
4	2.776	29	2.045	54	2.005
5	2.571	30	2.042	55	2.004
6	2.447	31	2.040	56	2.003
7	2.365	32	2.037	57	2.002
8	2.306	33	2.035	58	2.002
9	2.262	34	2.032	59	2.001
10	2.228	35	2.030	60	2.000
11	2.201	36	2.028	61	2.000
12	2.179	37	2.026	62	1.999
13	2.160	38	2.024	63	1.998
14	2.145	39	2.023	64	1.998
15	2.131	40	2.021	65	1.997
16	2.120	41	2.020	66	1.997
17	2.110	42	2.018	67	1.996
18	2.101	43	2.017	68	1.995
19	2.093	44	2.015	69	1.995
20	2.086	45	2.014	70	1.994
21	2.080	46	2.013	71	1.994
22	2.074	47	2.012	72	1.993
23	2.069	48	2.011	73	1.993
24	2.064	49	2.010	74	1.993
25	2.060	50	2.009	75	1.992

# **Glosario**

**Analito:** Componente específico de una muestra, a medir en un análisis.

**Especificidad:** Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.

**Exactitud:** Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia.

**Linealidad:** Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcional a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.

**Método analítico:** 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.

**Muestra:** Porción del material a evaluar.

**Muestra analítica:** Porción del material a evaluar de acuerdo al método analítico.

**Placebo analítico:** Muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del analito.

**Precisión:** Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia.

**Repetibilidad:** Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y métodos.

**Sustancia de referencia:** Sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas físicas, químicas o

microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con la sustancias con las sustancias en evaluación.

**Validación del método analítico:** proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requerimientos para las aplicaciones

# **Bibliografía**

## BIBLIOGRAFÍA

1. García Ma. Araceli Evelyn Soberón, Myriam Cortés, Ramón Rodríguez, **Guía de Validación de Métodos Analíticos**, Editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México A.C.(México) Edición 2002. pp.8-11, 20-31.
2. Harris Daniel C., **Análisis Químico Cuantitativo**, tercera edición, grupo editorial iberoamericana, S.A. de C.V.,1992. Pp.495-499.
3. [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Diclofenaco%20Iny.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Diclofenaco%20Iny.htm), revisada el día 25 de noviembre del 2009, 15:30 hrs.
4. [http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/2001184/lecciones/Cap18/03\\_01\\_01.htm](http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/2001184/lecciones/Cap18/03_01_01.htm), revisado el día 27 de febrero del 2010 a las 13:37 hrs.
5. J.C. Bolillo and G. Pérez-Caballero. Spectrophotometric determination of diclofenac sodium with methylene blue. Pergamon, 1994 August 4, 105-108.
6. M.L. Fernández de Córdova, P. Ortega Barrales, A.Molina Díaz. Determination of diclofenac sodium, flufenam acid, indomethacin and ketoprofen by LC-APCI-MS. *Analytica Chimica Acta*. 369 (1998). 263-268.
7. Remington, Farmacia 20<sup>a</sup> edición, T.2 Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2003. pp. 1731.
8. S. Agatonovic-Kustrin, Lj. Zivanovic, D. Radulovic and M.Vasiljevic. Experimental desing applied to a spectrophotometric study of diclofenac sodium-copper(II) complex. *Analyst*, july 1991, vol 116, 753-756.
9. Skoog Douglas A., **Principles of Instrumental Analysis**, sexta edición, (Inglaterra, Cengage Learning, 2008). Pp.157-159, 691 692, 867-875.

## **BIBLIOGRAFÍA**

10. Volver Bühler. Generic Drug Formulations. BASF. Fine Chemicals. 1st edition 1997