

8
21



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**VALIDACION DEL METODO ANALITICO DE
VALORACION DE HALOPERIDOL TABLETAS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

JUAN MARTIN AVILA GIL



MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

Luzado asignados:

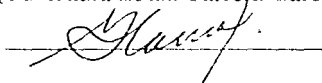
Presidente	Prof.	José Luis Ibarnea Avila
Vocal	Prof.	Isaura Luisa Carrera García
Secretario	Prof.	Consuelo Arellano Borjas
1er Suplente	Prof.	Norma Trinidad González Monzón
2do Suplente	Prof.	María Del Socorro Alpizar Ramos

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio Protein S.A. de C.V.
Añil # 865 Col. Granjas México

Nombre completo y firma del asesor del tema:

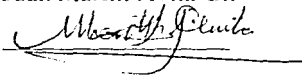
QFB Isaura Luisa Carrera García



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Isaura', is written over a horizontal line.

Nombre completo y firma del sustentante:

Juan Martín Avila Gil



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Juan Martín Avila Gil', is written over a horizontal line.

Dedicatorias

A mis padres: Leonor y Juan

Por su apoyo y comprensión, además de formarnos como hombres de provecho a la sociedad.

A mi esposa: Carmen Elvia

Porque además de ser la mejor compañera de estudios ha sido una excelente esposa

A mis hijos: Erick Martín y Diego Ivan

Ya que son un motor muy poderoso que me impulsa y motiva a superarme y ser mejor cada día.

A mis hermanos: Ricardo, Hilda y Jesus

Por sus consejo en momentos difíciles.

**A mis compañeros de trabajo: Jaime, Ernesto, Armando
Alvaro, Isabel, Sergio, Luis y
Daniel**

Porque gracias a su experiencia me mostraron el camino para ser profesional en el desarrollo de mi trabajo.

A todos las personas que me rodean

Porque gracias a ellas he logrado formarme un criterio que me permite ser una persona capaz de valorar a los demás.

Agradecimientos

A la Profesora Isaura:

Por el tiempo, paciencia y motivación para la culminación de este trabajo

A los integrantes del jurado:

Por la aportación de su tiempo en la revisión de esta tesis.

A los profesores de la Facultad de Química:

Por la aportación de sus conocimientos para la formación integral de profesionales los cuales siempre pondrán en alto el nivel académico que se imparte en la UNAM.

A Laboratorios Protein S.A de C.V.

Por brindarme la oportunidad de desarrollar este trabajo en sus instalaciones y posteriormente por permitirme formar parte de esa empresa.

A la profesora Irma Gorraes:

Por ser un catedrático que promueve el desarrollo de los estudiantes en la industria antes de terminar sus estudios.

A Productos Roche S.A de C. V.

Por el apoyo e impulso a la superación del personal que labora en sus instalaciones.

VALIDACION DEL METODO

ANALITICO

DE VALORACION DE

HALOPERIDOL TABLETAS

INDICE

	Página
1.- OBJETIVO	4
2.- INTRODUCCION	6
3.- GENERALIDADES	8
4.- PARTE EXPERIMENTAL	22
5.- RESULTADOS Y CONCLUSIONES	25
6.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47

OBJETIVO

OBJETIVO

La técnica que se propone es la que se emplea en la prueba de Uniformidad de Contenido marcada en la FEUM 6ª Edición (1) y USP 23 (2).

El presente trabajo tiene la finalidad de proponer una técnica de análisis de Control de Calidad para la Valoración de Haloperidol en tabletas.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1 - Probar que el Método de Uniformidad de Contenido señalado en la FEUM 6ª Edición (1) y USP 23 (2), puede ser empleado como un método de rutina indicador de Control de Calidad para la Valoración de Haloperidol en tabletas.
- 2 - Probar que el Método cumple con los requisitos de Validación de Métodos Analíticos que establece la Secretaría de Salud.
- 3 - Asegurar que el método (instrumentos, equipos, disolventes, reactivos y materiales a utilizar, son los adecuados para realizar el análisis de Haloperidol en tabletas.
- 4.- Producir los mejores Resultados Analíticos posibles.
- 5 - Disminuir tiempo y costo al utilizar el Método a Validar.

INTRODUCCION

Una parte integral del desarrollo de un Método Analítico es la Validación del mismo, es decir, se debe probar la confiabilidad del método que se emplea en el análisis de uno o varios principios activos en una forma farmacéutica (3.4), además de considerar el manejo tradicional de las técnicas de análisis, la adecuada aplicación de las diferentes metodologías, con la finalidad de obtener los mejores resultados analíticos.

La Validación de Métodos Analíticos se define como

El proceso por medio del cual queda establecido, por estudios de laboratorio , que la capacidad del método propuesto ,satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas (4)

En la Validación de Métodos Analíticos se evalúan parámetros estadísticos por medios de los cuales se obtiene información sobre la confiabilidad de los resultados que se obtienen aplicando el Método Analítico.

Los criterios que deben cumplir estos parámetros son establecidos por las autoridades sanitarias de cada país, por ejemplo, en México la Secretaría de Salud, en Estados Unidos por la F.D.A., etc., las cuales dan una serie de normas o especificaciones legales que deben cumplirse para respaldar al Método Analítico (5, 6)

GENERALIDADES

Factores que deben tomarse en cuenta para el diseño de la Validación de un Método Analítico (5)

TECNICO

a-) **Personal.** Asegurar que se cuenta con el personal capacitado para la realización de las técnicas, manejo de equipos, de instrumental, etc

b-) **Equipos e instrumentos.** Disponer de los equipos e instrumentos necesarios y que estos se encuentre en condiciones óptimas de funcionalidad y calibración

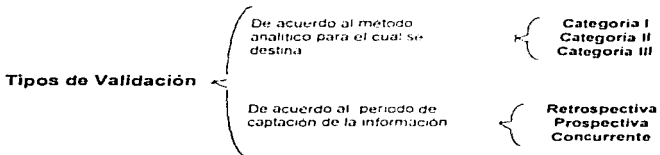
c-) **Reactivos.** Deben contar con la calidad óptima ya sea reactivo analítico grado espectrofotométrico, etc., según sea el caso

ECONOMICO

a-) **Tiempo de analisis.** Es el tiempo en el que se realiza el proyecto de validación, considerando también, el tiempo de realización del análisis de la forma farmacéutica

b-) **Costo total del proyecto.** Es en el que se incluyen, el costo de las muestras del producto que utilizan para efectuar los análisis durante el proyecto, el personal que interviene, los equipos, instrumentos, materiales y reactivos que se utilizan

TIPOS DE VALIDACION



De acuerdo al método

La Categoría I, se refiere a los métodos analíticos para cuantificar los componentes principales de sustancias a granel o principios activos en productos farmacéuticos

La Categoría II, se refiere a los métodos analíticos para la determinación de impurezas en sustancias a granel o compuestos de degradación en productos farmacéuticos

La Categoría III, se refiere a los métodos analíticos para la determinar características fisicoquímicas de los principios activos, por ejemplo, disolución, liberación del principio activo, etc

De acuerdo al periodo

La Validación Retrospectiva, se refiere a los casos en los que la información es obtenida en su integridad de datos anteriores y ajenos a la validación que se pretende realizar

La Validación Prospectiva, se refiere a aquellos casos en los que la información se obtiene de un estudio previamente planeado de acuerdo a los criterios que el investigador establece

La Validación Concurrente, se refiere a aquellos casos en los que la información es generada durante la implementación inicial de un proceso, por ejemplo en el caso del escalamiento de un lote piloto a un lote estándar de producción

PARAMETROS DE LA VALIDACION

Cualquier proceso de medición está sujeto a un error. El error de un método analítico debe evaluarse y controlarse; los errores son de dos tipos (7, 8)

Errores Sistemáticos (Determinados) y Errores Aleatorios (Indeterminados)

1- Los Errores Sistemáticos (Determinados), es posible determinar su valor y reducir su influencia y se clasifican en

Errores instrumentales, ocasionados por equipo defectuoso, balanzas sin calibrar, así como el equipo de medición que se emplea para la determinación del principio activo, según sea el caso

Errores de operación, atribuibles al analista, son ocasionados por transferencias de soluciones, proyecciones, efervescencia, errores de paralaje, etc

2- Los Errores Aleatorios (Indeterminados), los cuales es imposible predecirlos y estimarlos, ya que se rigen por leyes de estadística y probabilidad

Errores Aleatorios (Indeterminados), se llaman también incidentales, se manifiestan por pequeñas diferencias en mediciones sucesivas efectuadas por el mismo analista en condiciones prácticamente idénticas

Los errores que no son posibles de controlar son evaluados mediante la validación y aquellos cuyo control si se pueda manejar y que influyan grandemente en la obtención de resultados deben mantenerse constantes

Se consideran dos tipos de parámetros (4, 5, 6 y 9)

Parámetros a Evaluar

Parámetros a Controlar

Parámetros a Evaluar

Son:

Para el sistema :

Linealidad
Precisión

Para el Método :

Linealidad
Especificidad
Repetibilidad
Reproducibilidad y Exactitud

Parámetros a Controlar

Son :

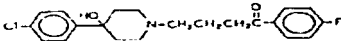
1.- Instrumentos y equipos. los cuales son los que proveen mas fácilmente resultados erróneos en cuanto a su manejo y funcionamiento. estos deben estar calibrados (10, 18) y en condiciones óptimas de funcionamiento

2.- Referentes al analista : De manera general, el analista debe cumplir con las buenas prácticas de laboratorio
Los defectos de manipulación no constituyen objeto de validación, sino que deben detectarse y corregirse

3.- Materiales El material debe estar calibrado (11) y debe ser de calidad óptima, tipo A , para evitar lecturas incorrectas

4.- Reactivos : Estos deben ser de calidad analítica, según el tipo de analisis que va a realizar y de preferencia evitar el uso de reactivos que sean inestables

MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Nombre Genérico	Haloperidol
Nombre Químico (2)	1-Butanona,4-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-(4-fluorofenil)
Peso molecular (2)	375.87
Formula condensada (2)	C ₂₁ H ₂₃ Cl F N O ₂
Formula Desarrollada (1)	
Descripción (12)	Polvo cristalino o ligeramente amarillento, amorfo o microcristalino inodoro
Punto de Fusión (12)	147° - 152 °C
Solubilidad (1)	Soluble en cloroformo; poco soluble en etanol; ligeramente soluble en éter; casi insoluble en agua

ANALISIS DE LA MATERIA PRIMA

TITULACIÓN EN MEDIO NO ACUOSO (1,17)

Disolver 125 mg de la muestra en 25 ml de ácido acético glacial, agregar 3 gotas de Si de p-nitrofenol y titular con solución 0.05 N de ácido perclórico. Hacer una determinación en blanco y efectuar las correcciones necesarias

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA (13)

Adsorbente	Sistema de disolventes	rf
Silica G F	Acetato de Etilo Cloroforno Metanol Solución amortiguadora de Acetatos (pH 4.7) (54 23 18 5)	0.64
Silica G F	Cloroforno Metanol (92 8)	0.40

Actividad Farmacológica (16) : Antipsicótico

En el año de 1958 Janssen descubrió las propiedades antipsicóticas del Haloperidol (es una Butirofenona)

Las drogas antipsicóticas o neurolepticas son las que se emplean en el tratamiento de las enfermedades psiquiatricas mas graves

La psicosis son las enfermedades psiquiatricas mas severas, donde no solo existe un marcado deterioro de la conducta, sino también una seria incapacidad para pensar en forma coherente, para apreciar la realidad y para tomar conciencia de la propia anomalidad, estos estados incluyen a menudo ilusiones y alucinaciones

Estabilidad

El Haloperidol es un compuesto relativamente estable. Se han colocado muestras por periodos de más de cinco años en contenedores ámbar y en condiciones controladas de temperatura, sin detectar degradación del Haloperidol.

Se han sometido muestras a 45 °C en contenedores ámbar por más de un año y no se ha observado efecto de degradación sobre el Haloperidol.

El Haloperidol se degrada cuando se expone a la luz solar por periodos largos de tiempo, sin embargo la degradación no es tan notoria cuando se someten muestras a una intensidad de luz igual a 22152 Lumen / m² por dos meses.

En tabletas se ha encontrado que es estable por periodos de más de cinco años en condiciones controladas de temperatura dos años a 40 ° C y hasta seis meses a 50 ° C. Dicha estabilidad depende de la formulación de cada tableta en particular, por ejemplo, el Haloperidol es incompatible con el 5-(hidroximetil)-2-furfuraldehído, que es una impureza de la lactosa anhidra (14)

Métodos oficiales para la Valoración de Haloperidol en tabletas

a.- Valoración en tabletas según FEUM 6ª Edición (1) y Norma IMSS (15)

Preparación de la solución Estandar

Preparar una SRef de Haloperidol en solución (1 : 350) de ácido sulfúrico saturado con cloroformo, para que contenga 25 µg / ml de Haloperidol.

Preparación de la muestra:

Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 5 mg de Haloperidol, pasar a un embudo de separación de 125 ml que contenga 50 ml de solución al 0.4 por ciento m/v de hidróxido de sodio, disolver y extraer con cuatro porciones de cloroformo de 20 ml cada una, mezclar. Pasar la fase cloroformica a un matraz volumétrico de 100 ml, llevar al aforo con cloroformo y mezclar. Pasar una alícuota de 25 ml de esta solución a otro embudo de separación de 125 ml y extraer con dos porciones de 20 ml cada una de solución (1 : 350) de ácido sulfúrico saturado con cloroformo, agitar 10 min cada vez, descartar la capa cloroformica, recibir la capa acuosa en un matraz volumétrico de 50 ml, llevar al aforo con solución (1 : 350) de ácido sulfúrico saturado con cloroformo y mezclar.

Determinación del Haloperidol

Medir la absorbancia de la solución de referencia y de la solución de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 245 nm aproximadamente, en celdas de 1 cm y empleando solución (1 : 350) de ácido sulfúrico saturado con cloroformo como blanco de ajuste. Calcular la cantidad en miligramos de C₁₇H₁₉ClFN₂O₂ en la porción de muestra tomada, por la siguiente fórmula

$$DC(Am/Aref),$$

donde, C es la concentración de la SRef de Haloperidol en la solución de referencia, D es el factor de dilución de la muestra; Am y Aref son las absorbancias obtenidas con la solución de la muestra y la solución de referencia, respectivamente

b.- Valoración en tabletas según USP 23 (2)

Fase móvil

Preparar una mezcla de metanol - solución amortiguadora 0.05 M de fosfato monobásico de potasio a pH 4.0 (60 : 40) desgasificada y filtrada. Ajustar el pH a 4.0 si es necesario, con solución 1 N de hidróxido de sodio o ácido fosfórico.

Preparación del estándar

Disolver una cantidad exactamente pesada de estándar USP de referencia de Haloperidol en fase móvil para obtener una solución de concentración conocida, aproximadamente 0.1 mg / ml.

Preparación de la solución problema

Pesar y triturar hasta polvo fino no menos de 20 tabletas. Transferir una cantidad exactamente pesada de polvo equivalente a 10 mg de Haloperidol a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 60 ml de fase móvil, sonicar por 10 min y agitar mecánicamente por 1 hora. Diluir con fase móvil al volumen, mezclar y filtrar, descartando los primeros 20 ml del filtrado.

Sistema Cromatográfico

El sistema cromatográfico debe estar equipado con un detector a 254 nm y una columna de 3.9 x 25 cm empacada con L1. Con un flujo aproximadamente de 1 ml / min.

Determinación del Haloperidol

Separadamente, inyectar volúmenes iguales (15 µl) de la solución estándar y de la muestra al sistema cromatográfico, correr los cromatogramas y determinar la respuesta del mejor pico. Calcular la cantidad, en mg, de C₁ H₁₅ Cl F N O₂ en la porción de tabletas tomada usando la fórmula

$$D C (r_v / r_s)$$

donde D es el factor de dilución, C es la concentración, en mg / ml, de la preparación de USP estándar de referencia y r_v y r_s son las respuestas obtenidas de los picos de la muestra y de la preparación estándar, respectivamente.

DEFINICIONES

LINEARIDAD DEL SISTEMA

Se determina construyendo una curva de calibración de una misma solución patrón de Haloperidol, se establece mediante una recta de regresión entre la cantidad de fármaco adicionado y la cantidad recuperada (4, 5,6 y 9)

Se prueban concentraciones que correspondan al 80, 90, 100, 110 y 120% respecto a la cantidad especificada en el marbete, realizando análisis por triplicado para cada concentración

Se gráfica cantidad adicionada vs cantidad recuperada

Se efectúan los siguientes cálculos

Coefficiente de Correlación	* r *
Coefficiente de Determinación	* r^2 *
Pendiente	* m *
Intercepto al Origen	* b *
Intervalo de Confianza	* I.C. *
Coefficiente de Variación	* C.V. *

Criterio de evaluación

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

$$m \approx 1$$

$$b \approx 0$$

I.C. Debe contener el 100 %

$$C.V. \leq 1.5 \%$$

PRECISION DEL SISTEMA

Se refiere a la semejanza de una serie de resultados de análisis sobre la misma muestra, esta dada en términos de desviación o dispersión de los resultados con respecto al valor central (4, 5, 6 y 9)

Se determina realizando el análisis por sextuplicado de una misma solución estandar que corresponda al 100 % de la cantidad especificada en el marbete

Se calcula el Coeficiente de Variación " C.V "

Criterio de evaluación

C.V 15 %

ESPECIFICIDAD DEL METODO

Es la capacidad del metodo analítico de poder cuantificar el principio activo solamente en presencia del resto de los componentes de la formulación (4, 5)

Se analizan tres placebos sin cargar, tres placebos cargados que correspondan al 100 % de la cantidad especificada en el marbete y tres muestras del mismo lote de principio activo

Criterio de evaluación

Confirmar que el metodo propuesto es específico y solo es capaz detectar la sustancia de interés

LINEARIDAD DEL METODO

Es una medida del grado al cual la curva de calibración analítica se aproxima a una línea recta

Se determina con placebos cargados con Haloperidol, cada uno de manera independiente, empleando cinco concentraciones que correspondan al 80, 90, 100, 110 y 120 % de la cantidad especificada en el marbete, analizando por triplicado cada concentración (4, 5, 6 y 9)

Se grafica cantidad adicionada vs cantidad recuperada

Se efectúan los siguientes calculos

Coefficiente de Correlacion	" r "
Coefficiente de Determinacion	" r ² "
Pendiente	" m "
Intercepto al Origen	" b "
Intervalo de Confianza	" I.C "

Criterio de Evaluación

r	≥	0.99
r ²	≥	0.98
m	=	1
b	=	0
I.C.		Debe contener el valor de cero
C.V.	≤	3 %

EXACTITUD AL 100 %

Se refiere a la diferencia entre la media de una serie de resultados y el valor real (4, 5, 6 y 9).
Se analizan seis muestras con placebos adicionados correspondientes al 100 % de la cantidad especificada en el marbete

Se efectúan los siguientes cálculos

Intervalo de Confianza - I.C -

Coefficiente de Variación - C.V -

Criterio de evaluación

El I.C. debe incluir el 100 %

El C.V. ≤ 3 %

PRECISION DEL METODO

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea, se evalúa por medio de la Repetibilidad y la Reproducibilidad (4, 5, 6 y 9).

REPETIBILIDAD

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia o conformidad obtenida entre determinaciones independientes, realizadas por un solo analista, usando las mismas condiciones de trabajo (4, 5 y 2).

Se analizan de manera independiente cuando menos seis placebo adicionados correspondientes al 100 % de la cantidad especificada en el marbete.

Se efectúan los siguientes cálculos:

Intervalo de Confianza $\pm 1 C$

Coefficiente de Variación $\pm C V$

Criterio de evaluación

El $1 C$ para la media debe incluir el 100 %

El $C V$ $\leq 3\%$

REPRODUCIBILIDAD

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia o la conformidad entre determinaciones independientes, realizadas con el mismo método de análisis, utilizando diferentes analistas y días (4, 5, 6 y 9).

Se lleva a cabo por dos analistas en dos días diferentes trabajando por triplicado una misma muestra cada día correspondientes al 100 % de la cantidad especificada en el marbete.

Construir una tabla de Anadeva (Análisis de Varianza)

Se efectúan los siguientes cálculos:

Coefficiente de Variación total $\pm C V$ Total

Criterio de evaluación

$C V$ Total $\leq 3\%$

Analizar que no exista interferencia por analista y por día

Para que el método sea reproducible debe cumplir que la distribución de "F" de cálculo sea menor o igual a "F" de tablas en los dos casos

ESTABILIDAD DE LA MUESTRA EN SOLUCION

Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración de la sustancia de interés después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas (4, 6)

Se trabajan muestras por triplicado y antes de realizar la determinación del Haloperidol se someterá a

Obscuridad, luz blanca y refrigeración por periodos de tiempo igual a 6, 24 y 48 hrs, para cada una de las condiciones.

Se efectúan los siguientes cálculos:

Porcentaje de Recobro \bar{r}

Coefficiente de Variación $\% C.V.$

Intervalo de Confianza $\% I.C.$

Establecer las características de almacenamiento de la muestra

Criterio de evaluación

C.V 3 %

I.C Debe contener el valor de cero

TOLERANCIA

Permite conocer el grado de confianza del método analítico propuesto sometiéndolo a modificaciones de las condiciones normales de operación como son (4, 8) :

Diferentes lotes de reactivos

Diferentes longitudes de onda de lectura

Diferentes tipos de agitación

Diferentes temperaturas de disolvente de extracción

Se prueban

- a - Metanol Marca J T Baker y Metanol Marca Merck
- b - Diferentes longitudes de onda de lectura (245 nm \pm 10 nm)
- c - Agitación mecánica y sonicación de la muestra
- d - Temperatura del disolvente de extracción (20,30,40 y 50 °C)

PARTE EXPERIMENTAL

HIPOTESIS DE TRABAJO

El método para la determinación de Haloperidol de la prueba de Uniformidad de Contenido propuesto en la FEUM 6ª Edición (1) y en la USP 23 (2) puede ser empleado para realizar la Valoración de Haloperidol en tabletas

Forma farmacéutica a trabajar	Tabletas
Cada tableta contiene	5 mg de Haloperidol
Excipientes	cbp 100 mg

DIAGRAMA DE FLUJO DEL METODO A VALIDAR

Preparación de la solución problema

- 1 - Pesar no menos de 20 tabletas, calcular el peso promedio y triturar hasta polvo fino
- 2 - Pesar con exactitud una cantidad de polvo equivalente a 5 mg de Haloperidol
- 3 - Colocarlos en un matraz volumétrico de 50 ml, adicionar aproximadamente 20 ml de metanol caliente y agitar mecánicamente por 15 min
- 4 - Enfriar y llevar a volumen con metanol
- 5 - Mezclar y filtrar a través de papel Whatman # 4, descartar los primeros 3 ó 4 ml del filtrado
- 5 - Transferir una alícuota de 10 ml de la solución filtrada a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar al aforo con metanol.

Concentración teórica 20 $\mu\text{g/ml}$

Preparación de la solución estándar

- a - Pesar con exactitud 20 mg de estándar de Haloperidol
- b - Transferirlo cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar aproximadamente 30 ml de metanol caliente y agitar mecánicamente hasta disolución total, enfriar y llevar al aforo con metanol
- c - Transferir una alícuota de 5 ml de la solución a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar al aforo con metanol

Concentración 20 $\mu\text{g/ml}$

Determinación del Haloperidol

Determinar la absorbancia de las soluciones problema y estándar en celdas de cuarzo de 1 cm de paso, a una longitud de onda de 245 nm aproximadamente, utilizando metanol como blanco de ajuste

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

LINEARIDAD DEL SISTEMA

Concentración 80 %		
Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
4 0	4 0	100 0
4 0	4 0	100 0
4 0	4 0	100 0

Concentración 90 %		
Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
4 5	4 5	100 0
4 5	4 5	100 0
4 5	4 5	100 0

Concentración 100 %		
Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
5 0	5 0	100 0
5 0	5 5	100 0
5 0	5 0	100 0

Concentración 110 %		
Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
5 5	5 6	101 8
5 5	5 6	101 8
5 5	5 6	101 8

Concentración 120 %		
Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
6 0	6 1	101 7
6 0	6 1	101 7
6 0	6 1	101 7

LINEARIDAD DEL SISTEMA (Gráfica 1)

Cantidad Adicionada (mg)

$x_1 = 4.0$
 $x_2 = 4.5$
 $x_3 = 5.0$
 $x_4 = 5.5$
 $x_5 = 6.0$

Cantidad Recuperada(mg)

$x_{11} = 4.0$	$x_{12} = 4.0$	$x_{13} = 4.0$
$x_{21} = 4.5$	$x_{22} = 4.5$	$x_{23} = 4.5$
$x_{31} = 5.0$	$x_{32} = 5.0$	$x_{33} = 5.0$
$x_{41} = 5.5$	$x_{42} = 5.5$	$x_{43} = 5.5$
$x_{51} = 6.1$	$x_{52} = 6.1$	$x_{53} = 6.1$

$n = 3$

$T = 5$

$S_x = 75$

$S_y = 75.6$

$S_x^2 = 382.5$

$S_y^2 = 389.46$

$S_{xy} = 385.95$

$m = 1.06$

$b = -0.26$

$r = 0.99$

$r^2 = 0.99$

Interferencia de b

Estadístico de contraste "t" de Student

$H_0: b = b_0$

$H_1: b \neq b_0$

Criterio de aceptación

"t" cálculo \leq "t" tablas

"t" cálculo = -1.78

"t" tablas = 3.18 \therefore Se acepta H_0

Por lo tanto el método es lineal

Interferencia de m

Estadígrafo de contraste t^* de Student

$$H_0: m = m_0$$

$$H_1: m \neq m_0$$

Criterio de aceptación

$$|t^* \text{ calculo}| \leq |t^* \text{ tablas}$$

$$|t^* \text{ calculo}| = 2.83$$

$$|t^* \text{ tablas}| = 3.18 \quad \therefore \text{ Se acepta } H_0$$

% Recuperados

$$SR = 1510.5$$

$$SR^2 = 152118.39$$

$$\bar{R} = 100.7\%$$

$$DE = 0.88$$

$$I.C. = 101.5 - 99.9\%$$

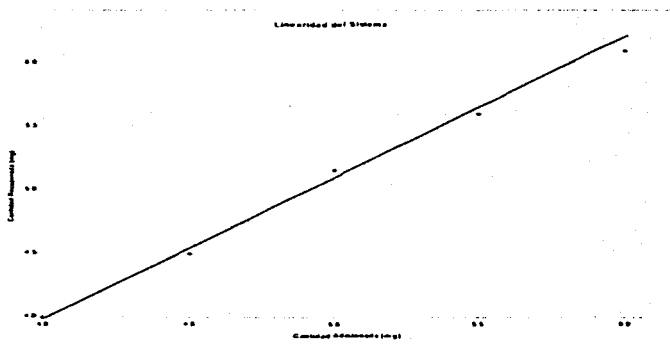
LINEARIDAD DEL SISTEMA

Criterio de evaluación	Resultados experimentales
$r \geq 0.99$	$r = 0.99$
$r^2 \geq 0.98$	$r^2 = 0.99$
$m \approx 1$	$m = 1.06$
$b \approx 0$	$b = -0.26$
C.V. Debe contener el 100 %	I.C. = 101.5 - 99.9 %
C.V. $\leq 1.5\%$	C.V. = 0.88 %

CONCLUSIONES

Se cumplen con los criterios establecidos para Linealidad del Sistema, por lo tanto el sistema se considera lineal.

GRAFICA 1



Precisión del Sistema

Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
50	50	100.0
50	50	100.0
50	50	100.0
50	50	100.0
50	50	100.0
50	50	100.0
Sy =	30	
Sy ² =	150	
\bar{y} =	5	
DE =	0	
C.V =	0	

PRECISION DEL SISTEMA

Criterio de Evaluación

Resultado Experimental

C.V. \leq 15 %

C.V = 0

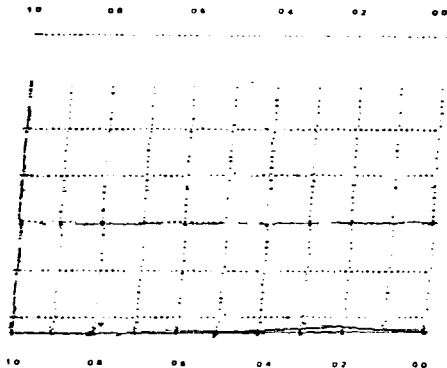
Conclusion

Se cumple con el criterio establecido para precisión de Sistema, por lo tanto, el sistema se considera preciso

Especificidad del Método

Como se observa en la Gráfica 2 no existe interferencia de alguno de los componentes de la formulación al ser sometido al método de análisis los placebos sin cargar. Por lo que se concluye que el método es específico para la determinación de Haloperidol, en la formulación estudiada

GRAFICA 2
DU-65 SPECTROFOTOMETER
ABSORBANCE



Scan Speed		750 nm/min	
PECK PICK	λ	POINT PICK	λ
	Abs		Abs
306	0.024	245	0.000
304	0.024		
299	0.000		
241	0.000		
219	0.000		

Especificidad del Método

Linealidad del Método

Concentración 80 %		
Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
4 0	4 1	102 5
4 0	4 0	100 0
4 0	4 1	102 5

Concentración 90 %		
Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
4 5	4 5	100 0
4 5	4 5	100 0
4 5	4 5	102 2

Concentración 100 %		
Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
5 0	5 1	102 0
5 0	5 0	100 0
5 0	5 0	100 0

Concentración 110 %		
Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
5 5	5 6	101 8
5 5	5 5	100 0
5 5	5 6	101 8

Concentración 120 %		
Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
6 0	6 1	101 7
6 0	6 1	101 7
6 0	6 1	101 7

Linearidad del Método (Gráfica 3)

Cantidad Adicionada(mg)

$x_1 = 4.0$
 $x_2 = 4.5$
 $x_3 = 5.0$
 $x_4 = 5.5$
 $x_5 = 6.0$

Cantidad Recuperada(mg)

$y_{1.1} = 4.1$	$y_{1.2} = 4.0$	$y_{1.3} = 4.1$
$y_{2.1} = 4.5$	$y_{2.2} = 4.5$	$y_{2.3} = 4.6$
$y_{3.1} = 5.1$	$y_{3.2} = 5.0$	$y_{3.3} = 5.0$
$y_{4.1} = 5.6$	$y_{4.2} = 5.5$	$y_{4.3} = 5.6$
$y_{5.1} = 6.1$	$y_{5.2} = 6.1$	$y_{5.3} = 6.2$

$n = 5$

$T = 3$

$S_x = 75$

$S_y = 76$

$S_{x^2} = 382.5$

$S_{y^2} = 393.12$

$S_{xy} = 387.75$

$b = -0.10$

$m = 1.03$

$r = 0.99$

$r^2 = 0.99$

Interferencia de "b"

Estadígrafo de contraste "t" de Student

$H_0 \quad b = b_0$

$H_1 \quad b \neq b_0$

Criterio de aceptación

"t" Cálculo $>$ "t" Tablas

"t" Cálculo $=$ -0.02

"t" Tablas $=$ 2.18 Se acepta H_0

Interferencia de m

$$H_0 \quad m = m_0$$

$$H_1 \quad m \neq m_0$$

Criterio de aceptación

$$|t| \text{ Cálculo} \leq |t| \text{ Tablas}$$

$$|t| \text{ Cálculo} = 0.12$$

$$|t| \text{ Tablas} = 2.18$$

Se acepta H_0

% Recuperado

$$SR = 1519.5$$

$$SR^2 = 153944.49$$

$$\bar{R} = 101.3 \%$$

$$D.E. = 1.16$$

$$C.V. = 1.15 \%$$

$$I.C. = 102.15 - 100.0 \%$$

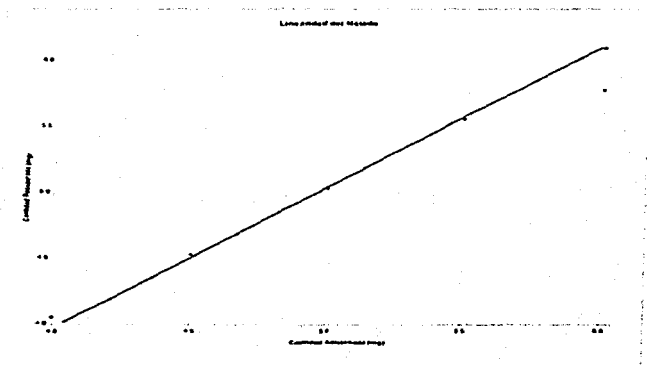
LINEARIDAD DEL METODO

Criterio de Evaluación		Resultado Experimental	
$r \geq 0.99$		$r = 0.99$	
$r^2 \geq 0.98$		$r^2 = 0.99$	
$m \approx 1$		$m = 1.03$	
$b \approx 0$		$b = -0.10$	
I.C. Debe contener el 100 %		I.C. = 102.15 - 100.0 %	
C.V. $\leq 3 \%$		C.V. = 1.15 %	

Conclusiones

Se cumple con los criterios establecidos para linealidad del método, por lo tanto el método se considera lineal.

GRAFICA 3



PRECISION (REPETIBILIDAD) Y EXACTITUD AL 100 %

Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
5 0	5 1	102 0
5 0	5 0	100 0
5 0	5 0	100 0
5 0	5 1	102 0
5 0	5 1	102 0
5 0	5 0	100 0

Sy	=	30 3
Sy ²	=	153
\bar{y}	=	5 05
D.E.	=	0 05%
C.V.	=	1 08%
SR	=	606
SR ²	=	61212
\bar{R}	=	101 0
D.E.	=	1 09%
C.V.	=	1 08%
I.C.	=	102 1 - 99 9 %

Criterio de Evaluación	Resultado Experimental
I.C. Debe contener el 100 %	I.C. = 102 1 - 99 9 %
C.V. ≤ 3 %	C.V. = 1 08 %

Conclusiones

El Método cumple con los criterios establecidos para Precisión (Repetibilidad) y Exactitud al 100 %, por lo tanto, el método se considera Preciso y Exacto para el 100 %.

Reproducibilidad

		Analista 1	Analista 2
Día	1	100 0% 100 0% 98 1%	100 0% 98 0% 100 0%
	2	101 9% 100 0% 100 0%	100 0% 100 0% 102 0%

Sy = 1200

Sy² = 120025 22

\bar{y} = 100 0 %

D E. = 1 17

C V Total = 1 17%

Cálculos de Repetibilidad, Reproducibilidad Interdía / Analista y Reproducibilidad Interanalista

Y_{1.1} = 298 1

Y_{1.2} = 301 9

Y_{2.1} = 289 0

Y_{2.2} = 302 0

Sy² / DA = 360015 22

Y₁ = 600

Y₂ = 600

Sy² = 72000

Varianza debida al método S²M = 1 26

Varianza debida al día / analista S²D / A = 0 42

Varianza debida al analista S²A = -0 42

Repetibilidad ± 2 20

Reproducibilidad interdía / analista ± 1 24

Reproducibilidad interanalista ± 1 27

Reproducibilidad

Criterio de Evaluación

C V Total \leq 3 %

Resultado Experimental

C V Total \approx 1,17 %

ANALISIS DE VARIANZA

Si $S^2 A$ es \leq 0
Si $S^2 D/A$ es \leq 0

$S^2 A = -0.42$
 $S^2 D/A = -0.42$

Se considera que

$S^2 A = S^2 D/A = S^2 M$

Si $S^2 D/A \leq 0$

$S^2 D/A = -0.42$

Se considera que

$S^2 D/A = S^2 M$

Si $S^2 A \leq 0$

$S^2 A = -0.42$

Se considera que

$S^2 A = S^2 D/A$

Criterio de evaluación "F" Cálculo \leq "F" Tablas

Varianza	"F" Cálculo	"F" Tablas	"F" Cálculo
Analista	98.5		-1
Día	98.5		-1
Interacción Día/Analista	8.68		0.85

Conclusiones

Se concluye que el método es reproducible ya que cumple con los criterios establecidos para precisión (reproducibilidad), así mismo se concluye en el análisis de varianza que no existe interferencia debida al día y al analista.

ESTABILIDAD DE LA MUESTRA

Inicial	x_1	=	101.9%
	x_2	=	100.0%
	x_3	=	100.0%
\bar{x}	=	100.63%	
C.V.	=	1.09%	

Condición / Tiempo

	Luz blanca 6 hrs	Oscuridad 6 hrs	Refrigeración 6 hrs
	102.1%	100.0%	101.9%
	101.9%	101.9%	102.0%
	100.0%	100.0%	100.0%
\bar{x}	= 100.98%	= 100.63%	= 101.3%
C.V.	= 1.07%	= 1.09%	= 1.12%
I.C.	-1.63 a 2.33	-1.99 a 1.99	-1.34 a 2.68
	Luz blanca 24 hrs	Oscuridad 24 hrs	Refrigeración 24 hrs
	102.0%	100.0%	100.0%
	102.0%	102.0%	100.0%
	101.9%	100.0%	101.9%
\bar{x}	= 101.97%	= 100.6%	= 100.63%
C.V.	= 0.05%	= 1.15%	= 1.09%
I.C.	-0.10 a 2.78	-1.99 a 2.05	-1.99 a 1.99

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Luz blanca 48 hrs	Oscuridad 48 hrs	Refrigeración 48 hrs
98 0%	98 0%	100 0%
98 2%	98 3%	97 9%
98 2%	98 0%	98 0%
\bar{x} = 98 13%	\bar{x} = 98 1%	\bar{x} = 98 37%
C V = 0 11%	C V = 0 17%	C V = 0 81%
I C -3 98 a -1 01	I C -4 04 a -1 01	I C -4 12 a -0 39

Conclusión

Se concluye que de las tres condiciones y tiempos probados, las muestras son estables como máximo a las 24 hrs en cualquiera de ellas, ya que cumple con los criterios establecidos para estabilidad de la muestra y aunque a las 48 hrs, en los tres casos, el porcentaje de recobro se encuentra dentro de los límites establecidos del 97 al 103 %, el intervalo de confianza no contiene el valor de cero.

TOLERANCIA POR CAMBIO DE DISOLVENTE

Metanol J.T. Baker

Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
4 3	4 3	100 0%
5 0	5 0	100 0%
5 3	5 4	101 8 %
SR = 301 8		
SR ² = 30363 25		
\bar{R} = 100 6%		
D E = 1 03%		
C V = 1 03%		

Metanol Marca Merck

	Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperación
	4.5	4.5	100.0%
	5.5	5.5	100.0%
	6.0	6.0	100.0%
SR	=	300.0	
SR ²	=	30000	
\bar{R}	=	100.0%	
D.E.	=	0	
C.V.	=	0	

Conclusión

Se concluye que de las dos marcas de disolvente de extracción del principio activo, la que presenta menor coeficiente de variación es el de Merck. Aunque el de J.T. Baker se encuentra dentro de los límites establecidos.

TOLERANCIA AL CAMBIO DE LA LONGITUD DE ONDA DE LECTURA

Longitud de onda 245 nm

	Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
	5.2	5.2	100.0%
	6.0	6.0	100.0%
	5.2	5.1	98.1%
SR	=	300.0	
SR ²	=	30000	
\bar{R}	=	100.0%	
D.E.	=	0	
C.V.	=	0	

		Longitud de onda 235 nm		
	Cantidad Adicionada(mg)		Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
	5.2		5.2	100.0%
	6.0		6.1	101.7%
	5.2		5.1	98.1%
SR	=	299.8		
SR ²	=	29966.6		
\bar{R}	=	99.9%		
D.E.	=	1.80%		
C.V.	=	1.80%		

		Longitud de onda 255 nm		
	Cantidad Adicionada(mg)		Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
	5.2		5.2	100.0%
	6.0		6.1	101.7%
	5.2		5.1	98.1%
SR	=	299.8		
SR ²	=	29966.5		
\bar{R}	=	100.0%		
D.E.	=	1.80%		
C.V.	=	1.80%		

Conclusiones

Se observa que a la longitud de onda de 245 nm el coeficiente de variación es cero, lo que no sucede cuando se varía ± 10 nm la longitud de onda de lectura, aunque se encuentra dentro de los límites establecidos. Esto nos permite determinar que si existiera alguna variación en la longitud de onda en la que se está determinando el Haloperidol, según las condiciones probadas, estos resultados serán confiables.

TOLERANCIA AL CAMBIO EN LA TEMPERATURA DEL DISOLVENTE DE EXTRACCION

Metanol Marca J T Baker

*Se reporte el promedio de tres determinaciones para cada temperatura

Temperatura °C	Cantidad Adicionada(mg)	*Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
20	5.3	5.1	95.2%
30	5.1	5.1	100.0%
40	5.3	5.4	101.9%
50	5.0	5.0	100.0%

Conclusiones

Podemos concluir que por arriba de 30 °C de temperatura se logra extraer el mayor porcentaje de principio activo, por lo que se establece que se empleara el metanol caliente para la extraccion del Haloperidol

TOLERANCIA AL TIPO DE AGITACION EMPLEADA

Agitación de la muestra empleando un sonicador marca Unisonic

Tiempo 10 min

Disolvente utilizado, Metanol Marca J T Baker

Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
5.5	5.4	98.2%
5.1	5.2	102.0%
6.8	6.9	101.5%

% Recobro = 100.6%

C.V. = 2.05%

AGITACION DE LA MUESTRA EMPLEANDO AGITACION MECANICA

Tiempo 10 min

Disolvente utilizado: Metanol Marca J.T. Baker

Cantidad Adicionada(mg)	Cantidad Recuperada(mg)	% Recuperado
4.5	4.5	100.0%
5.5	5.5	100.0%
6.0	6.0	100.0%

% Recobro = 100.0%

C.V. = 0

Conclusiones

Se concluye que al emplear una sonicación de la muestra por el mismo tiempo al que se somete por una agitación mecánica, el porcentaje de recobro se encuentra dentro de los límites establecidos, aunque el coeficiente de variación es mayor cuando se utiliza el sonicador, se prefiere para este caso en particular, se emplee la agitación mecánica.

CONCLUSIONES GENERALES

Con base en los resultados obtenidos se demostró que el método propuesto para la cuantificación de Haloperidol en tabletas, puede ser empleado como método de rutina para la formulación estudiada, ya que cumple con los requisitos que establece la Secretaría de Salud, que son

PARA EL SISTEMA

Ser Lineal

Ser Preciso

PARA EL METODO

Ser Lineal

Ser Repetible

Ser Reproducible

Ser Exacto

Ser Especifico

Además, se determinaron características propias del método, como son

Estabilidad de la muestra

Tolerancia del método

Por tal motivo, se concluye que el Método de Uniformidad de Contenido propuesto del FEUM 6ª Edición y en la USP 23, cumplen con los criterios establecidos para la Validación de Métodos Analíticos destinados para el control de calidad y por lo tanto puede ser empleado para la cuantificación de Haloperidol tabletas en la formulación estudiada.

El método propuesto tiene la ventaja de que el tiempo de análisis se reduce considerablemente y el costo al compararlo con los Métodos de Valoración de rutina son menores, como podemos observar en la siguiente tabla comparativa

**TABLA COMPARATIVA DE METODOS DE ANALISIS DE
HALOPERIDOL EN TABLETAS**

FEUM y Norma IMSS	USP 23	Método Validado
REACTIVOS:	REACTIVOS:	REACTIVOS:
Solución de ácido sulfúrico (1.350) saturado con cloroformo	Mezcla (60 - 40) de metanol y solución amortiguadora 0.05M de fosfato monobásico de potasio (grado HPLC)	Metanol
Solución de hidróxido de sodio (0.4 % m/v)	Solución 1N de hidróxido de sodio o ácido fosfórico	
Cloroformo		
EQUIPO DE MEDICION :	EQUIPO DE MEDICION :	EQUIPO DE MEDICION :
Espectrofotometro	Cromatografo de líquidos	Espectrofotometro
TIEMPOS FIJOS DE ANALISIS:	TIEMPOS FIJOS DE ANALISIS:	TIEMPOS FIJOS DE ANALISIS:
Seis extracciones	Sonificación	Agitación mecánica
60 min	10 min	15 min
Agitación manual	Agitación mecánica	
20 min	60 min	
TOTAL : 80 min.	TOTAL : 70 min.	TOTAL : 15 min.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Sexta Edición pp 580-581,1167-1168 México (1994)
- 2 - The United States Pharmacopeia USP 23 United States Pharmacopeia Convention pp 731 - 733 Inc N J USA (1995)
- 3 - Curiel David Benito, Validación de Procesos Farmacéuticos Asociación Farmacéutica Mexicana, pp 13 México (1982)
- 4 - Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud Guía de Validación de Métodos Analíticos SSA México (1991)
- 5 - Manual de Validación de Métodos Analíticos Laboratorios Protein S.A. de C.V (1989)
- 6 - Ayala Juárez José Manual de Diseño, Desarrollo y Validación de Métodos Analíticos Centro AF de Estudios Tecnológicos México (1990)
- 7 - Roman G.F. Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos no Esteriles. Rev. Mex de Ciencias Farmacéuticas 18 pp 2-12 (1987) México (1987)
- 8 - Harlett Donald I. Introducción al Análisis Estadístico Addison Wesley Iberoamericana pp 411-428 México (1987)
- 9 - Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación Manual de Requisitos Mínimos para la Validación de Métodos Analíticos Colegio Nacional de Q.F.B. México A.C México (1989)
- 10 - Manual de Validación del Espectrofotómetro Marca Beckman Serie DU-65 (1988)
- 11 - Standar Practice for Calibration of Volumetric Ware American Society for Testing and Materials Annual Book of ASTM Standards Part 41 pp 763 - 765 (1988)
- 12 - The Merck Index an Encyclopedia of Chemicals and Drugs Eleventh Edition Merck and Co Inc Rahway. pp 725 N J USA (1985)
- 13 - Florey Klaus Analytical Profiles of Drug Substances Volume 9 Academic Press pp 341 - 369 New York (1980)
- 14 - Janicki C.A and H.R Almon Jr J Pharm Pharmacol 21:231 (1969)
- 15 - Norma Oficial IMSS 040 Estupefacientes y Sustancias psicótropicas Haloperidol 5, tabletas Clave 3251 (Sept 1990)
- 16 - Goodman y Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Octava Edición Editorial Médica Panamericana pp 394 - 418 México (1991)
- 17 - Flascka H.A Química Analítica Cuantitativa, Vol II Concisa Introducción a la Práctica, Sexta Reimpresión, Compañía Editorial Continental S.A pp 120 - 129 México (1984)
- 18 - Resnick Robert y Holliday David Fundamentos de Física Compañía Editorial Continental pp 227, Tabla 15-1 México (1975)