

128  
2ef.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA**

**Desarrollo y Validación de Métodos para Cuantificar  
Acetaminofén y Maleato de Clorfeniramina en  
Cápsulas que También Contienen Clorhidrato  
de Amantadina y Clorhidrato de  
Fenilpropanolamina**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
**P R E S E N T A**  
**SOFIA VALDES PEÑA**



**MEXICO, D. F.**

**1998**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

266691



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

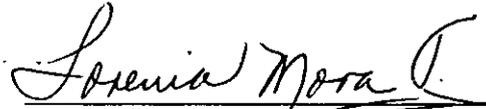
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado

Presidente	Prof. Isaura Luisa Carrera García
Vocal	Prof. Rosa Lorenia Mora Tovar y Chavez
Secretario	Prof. Consuelo Ayala Mondragón
1er. Suplente	Prof. Pedro Salvador Valadéz Eslava
2o. Suplente	Prof. Juan Manuel Rodríguez

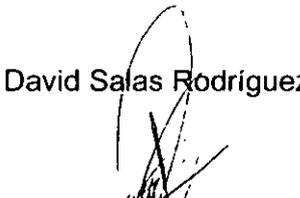
Sitio donde se desarrolló el tema: Productos Farmacéuticos S.A. DE C.V.

Asesor del tema: Q.F.B. Rosa Lorenia Mora Tovar y Chavez



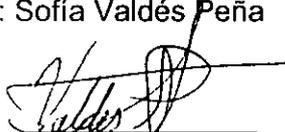
Firma

Supervisor técnico: Q.F.B. David Salas Rodríguez



Firma

Sustentante: Sofia Valdés Peña



Firma

## **DEDICATORIAS**

### **A DIOS.**

Por haberme dado la vida

Por darme los mejores amigos, que son mis padres.

Por permitirme que realizara uno de los anhelos más grandes de mi vida.

Por permitirme darles ésta alegría a mis padres y mi esposo quienes han esperado este momento

Por permitirme ser tan feliz como hasta ahora y porque siempre has estado en mi vida en los momentos dulces y amargos.

### **A MIS PADRES CON ADMIRACION Y AMOR.**

Fidel Valdés y Paula Peña.

Porque durante toda mi existencia me han apoyado incondicionalmente en todos mis proyectos.

Porque he aquí el fruto del esfuerzo y dedicación al guiarme por el mejor camino dándome una herencia inapreciable.

Muchas gracias porque en la realización de este trabajo siempre estuvieron a mi lado en los momentos más difíciles y ayudándome en todo momento.

### **A MIS ABUELOS.**

A Vicente y María

Por todo el cariño que me brindaron, pero muy en especial a mi abuela por todos sus cuidados y cariño cuando era estudiante.

### **A Q.F.B. ARACELI HUERTA M.**

Por tu confianza y apoyo durante la carrera, por tus consejos tan sabios tanto en la vida Profesional como en la vida misma.

### **A NOE SALAS M.**

Porque durante los momentos más difíciles siempre me estuviste apoyando y ayudando, por demostrarme todo tu amor y cariño, por darme tanta felicidad.

### **A MIS HERMANOS Y MI CUÑADA.**

A Germán y Filiberto.

Porque de alguna manera me impulsaron a seguir en el sendero del estudio y porque comparto con ustedes mis anhelos

A Ana María.

De forma muy especial, ya que sin tu ayuda no habría sido posible parte de éste sueño, por cuidar a mi hijo y por quererlo mucho.

### **A MIS SOBRINOS.**

Yuriel, Servando, Esmeralda y Mariana.

Por todo su cariño, esperando que para ustedes esto sea un aliciente y un impulso en seguir adelante.

### **A MI HIJO SANTIAGO VALENTIN.**

Por darme tanta felicidad y amor, porque espero que tu logres también esta meta en la vida.

**SOFIA VALDES PEÑA.**

**AGRADECIMIENTOS.**

**A TODAS LAS PERSONAS QUE DE ALGUNA MANERA ME AYUDARON PARA EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.**

**ESPECIAL AGRADECIMIENTO A:**

**Q.F.B. ROSA LORENIA MORA TOVAR Y CHAVEZ**

Por creer en mi, por toda las facilidades proporcionadas para la culminación de ésta tesis.

Por el tiempo invertido en la revisión de este trabajo, así como también por su interés en el tema.

Por su gran valor humano, por sus palabras de aliento y porque siempre estuvo dispuesta a proporcionarme nuevas ideas para este trabajo.

**AL LABORATORIO PRODUCTOS FARMACEUTICOS  
S.A DE C.V.**

**Q.F.B. ARACELI HUERTA MARTINEZ.**

**GERENTE DE PLANTA.**

Por creer en mi y darme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente y por facilitarme los medios para la realización de este trabajo.

**Q.F.B. ELIA MARGARITA TERAN P.  
GERENTE DE CONTROL DE CALIDAD.**

Muchas gracias por la aceptación de éste proyecto como tema de tesis, así como también por el interés y apoyo proporcionado para la realización de la misma.

**Q.F.B. SERGIO CERVANTES P.**

Muchas gracias por tu ayuda , por haberme ayudado en la revisión, complementación así como la elaboración de esta tesis.

Principalmente por tu valiosa amistad, por tus consejos y por que siempre me apoyaste en mis decisiones sobre este trabajo.

**Q.F.B. DAVID SALAS R.  
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD Y  
ASESOR TECNICO.**

Por toda la ayuda prestada en el departamento de control de calidad  
Por el tiempo invertido en la revisión de este trabajo, así como también por su interés mostrado en el tema.

**AL JURADO ASIGNADO.**

**Q.F.B. ISAURA LUISA CARRERA G.  
Q.F.B. ROSA LORENIA MORA TOVAR Y CH.  
Q.F.B. CONSUELO AYALA MONDRAGON.**

Por el tiempo invertido en la revisión de este trabajo, así como sus consejos para complementar este mismo.

**A MIS COMPAÑERAS DE GENERACION  
LEDA, CECY, ADA, MARINA, LETICIA Y  
LOURDES.**

Por que hicieron que mi estancia en la Facultad, fuera de las épocas más hermosas de mi vida.

**A RAMON CRUZ SALAS.**

Gracias por toda la ayuda proporcionada para la elaboración de este trabajo.

**A INTEGRACION DE REDES Y SISTEMAS  
DE TELECOMUNICACIONES S.A. DE C.V.**

Por permitirme usar sus instalaciones, para la realización de este trabajo.

# INDICE

Página

## CAPITULO I " INTRODUCCION "

1.0.-	Introducción .....	1
1.1.-	Objetivos .....	3

## CAPITULO II " GENERALIDADES "

2.1.-	Monografía de Acetaminofén .....	4
2.2.-	Monografía de Maleato de Clorfeniramina .....	18
2.3.-	Validación de métodos analíticos .....	29
	Definición .....	29
	Lineamientos generales .....	29
	Calidad .....	30
	Estrategias para la validación de métodos analíticos .....	31
	Requisitos para la validación de métodos analíticos.....	34
	Determinación de los parámetros analíticos para métodos indicadores de control de calidad .....	35

## CAPITULO III "DESARROLLO EXPERIMENTAL"

3.1.-	Método desarrollado para cuantificar Acetaminofén .....	44
3.1.1.-	Fundamento .....	44
3.1.2.-	Procedimiento Analítico.....	44
3.2.-	Método desarrollado para cuantificar Maleato de Clorfeniramina.....	46
3.2.1.-	Fundamento.....	46
3.2.2.-	Procedimiento Analítico.....	46
3.3.-	Parámetros de la validación a evaluar .....	50
3.3.1.-	Especificidad .....	50
	Para el sistema:	
3.3.2.-	Linealidad del sistema .....	51
3.3.3.-	Precisión (evaluada como repetibilidad) .....	51
	Para el método:	
3.3.4.-	Linealidad .....	51
3.3.5.-	Exactitud .....	51
3.3.6.-	Precisión (evaluada como repetibilidad) .....	52
3.3.7.-	Precisión (evaluada como reproducibilidad) .....	52

## CAPITULO IV "RESULTADOS"

4.1.-	Parámetros de validación para determinación de Acetaminofén .....	53
4.1.1.-	Especificidad .....	53
	Para el sistema:	
4.1.2.-	Linealidad .....	56
4.1.3.-	Precisión (evaluada como repetibilidad) .....	59
	Para el método:	
4.1.4.-	Linealidad .....	60
4.1.5.-	Repetibilidad y Exactitud .....	64
4.1.6.-	Precisión (evaluada como reproducibilidad) .....	66
4.2.-	Parámetros de validación para determinación de Maleato de Clorfeniramina	
4.2.1.-	Especificidad .....	69
	Para el sistema:	
4.2.2.-	Linealidad .....	72
4.2.3.-	Precisión (evaluada como repetibilidad) .....	75
	Para el método:	
4.2.4.-	Linealidad .....	76
4.2.5.-	Repetibilidad y Exactitud .....	80
4.2.6.-	Precisión (evaluada como reproducibilidad) .....	82

## CAPITULO V "CONCLUSIONES"

5.1	Respecto a Acetaminofén .....	85
5.2.1	Especificidad.....	85
	Para el sistema	
5.2.2.-	Linealidad.....	85
5.2.3.-	Precisión.....	85
	Para el método:	
5.2.4.-	Linealidad.....	86
5.2.5.-	Repetibilidad.....	87
5.2.6.-	Exactitud.....	87
5.2.7.-	Reproducibilidad.....	87
5.3.-	Respecto a Maleato de clorfeniramina	
5.4.1.-	Especificidad .....	88
	Para el sistema:	
5.4.2.-	Linealidad .....	88
5.4.3.-	Precisión .....	89
	Para el metodo:	
5.4.4.-	Linealidad .....	89
5.4.5.-	Repetibilidad .....	89
5.4.6.-	Exactitud .....	90
5.4.7.-	Reproducibilidad .....	90

**CAPITULO VI " REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS" ..... 91**

**ANEXO I ..... 94**

---

CAPITULO I

INTRODUCCION

---

## INTRODUCCION.

El presente trabajo se refiere al análisis de un medicamento con acción analgésica, antipirética y antihistamínica, en cuya formulación se incluyen como principios activos acetaminofén, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de amantadina y clorhidrato de fenilpropanolamina.

El acetaminofén tiene efectos analgésicos y antipiréticos, sin embargo tiene efectos antiinflamatorios débiles. Se utiliza en este tipo de preparaciones porque además, es un estimulante del sistema nervioso central que atenúa las propiedades del antihistamínico que en este caso es el maleato de clorfeniramina.

Los analgésicos son agentes que alivian el dolor actuando en el sistema nervioso central para elevar el umbral del dolor sin perturbar la conciencia ni alterar otras modalidades sensoriales.

Los antipiréticos son fármacos que reducen la temperatura corporal excesiva.

Los compuestos que bloquean en forma competitiva las acciones de la histamina en los receptores específicos se denominan antihistamínicos. Los efectos de la histamina sobre el músculo liso bronquial e intestinal pueden ser prevenidos por los antihistamínicos clásicos.

El maleato de clorfeniramina compite con la histamina por los sitios receptores  $H_1$ , en células efectoras. Evita, pero no anula, las respuestas mediadas por histamina.

En este trabajo se presenta el desarrollo y validación de métodos analíticos indicadores de control de calidad, para cuantificar Acetaminofén y Maleato de Clorfeniramina en cápsulas, que también contienen Clorhidrato de Amantadina y Clorhidrato de Fenilpropanolamina.

Es indispensable llevar a cabo la validación de las técnicas analíticas desarrolladas, pues de esta manera se certifica la validez de los métodos de análisis empleados .

Se evaluaron los siguientes parámetros para cada una de las técnicas analíticas que se proponen:

Para el sistema:

Linealidad

Repetibilidad

Para el método:

Linealidad

Precisión (Repetibilidad y Reproducibilidad)

Exactitud.

Los datos obtenidos en cada una de las determinaciones, fueron sometidos a un análisis estadístico, para demostrar la confiabilidad de los resultados.

## 1.1 OBJETIVOS.

- \* Desarrollar métodos para cuantificar Acetaminofén y Maleato de Clorfeniramina en cápsulas que además contienen Clorhidrato de Amantadina y Clorhidrato de Fenilpropanolamina.
  
- \* Efectuar la validación de los métodos analíticos desarrollados, evaluando los parámetros correspondientes a especificidad, linealidad, precisión (repetibilidad y reproducibilidad), exactitud.
  
- \* Comprobar que cada uno de los métodos de análisis propuestos son específicos, precisos, exactos y lineales.

## CAPITULO II

### GENERALIDADES

---

**2.1 MONOGRAFIA DE ACETAMINOFEN** (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,14,19,23)**1. NOMBRE QUIMICO:**

P.- Acetamidofenol, p-acetaminofenol, N-aceti-p-aminefonol, p-hidroxiacetanilida, 4'-hidroxiacetanilida, p-acetilaminofenol, N-(4-hidroxifenil)acetamida, 4'-hidroxiacetanilida.

**2.- NOMBRE GENERICO**

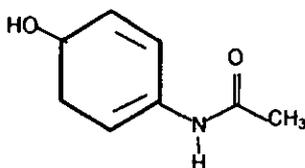
Acetaminofén, Acetofenum, Paracetamol.

**3.- SINONIMOS**

Abensanil, Acamol, Acetalgin, Amadil, Anafton, Apamida, Calpol, Cetadol, Dirox, Dymadon, Emeril, Febrilix.

**4.- FORMULA CONDENSADA**

$C_8H_9NO_2$

**5.- FORMULA DESARROLLADA****6.- MASA MOLECULAR**

151.17

**7.- DESCRIPCION**

Polvo cristalino blanco, inodoro, tiene un sabor ligeramente amargo.

### **8.- SOLUBILIDAD**

Soluble 1 en 70 en agua, 1 en 20 en agua hirviendo, 1 en 7 en alcohol, 1 en 13 en acetona, 1 en 50 en cloroformo, 1 en 40 en glicerol, 1 en 10 en alcohol metílico, 1 en 9 en propilenglicol.

Insoluble en éter, soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

### **9.- pH**

Una solución saturada tiene un pH cercano de 6.

### **10.- INTERVALO DE FUSION**

Entre 168 °C a 172 °C.

### **11.- CONTENIDO DE AGUA**

No mas de 0.5%

### **12.- RESIDUO DE LA IGNICION**

No más de 0.1%.

### **13.- CLORUROS.**

No más de 0.014%

Mezclar 1g de muestra con 25 ml. de agua filtrar y adicionar 1 ml. de ácido nítrico 2N y 1ml S.R. de nitrato de plata.; el filtrado no muestra más cloruros que los correspondientes a 0.20 ml de ácido clorhídrico 0.020 N.

**14.- SULFATOS.**

No más de 0.02%

Mezclar 1g con 25 ml de agua, filtrar, adicionar 2 ml de ácido acético 1N y 2ml de cloruro de bario TS. La mezcla no muestra más sulfatos que los correspondientes a 0.20 ml de ácido sulfúrico 0.02 N.

**15.- SULFUROS**

Transferir 2.5g de muestra a un vaso de 50 ml Adicionar 5 ml de alcohol y 1 ml de ácido clorhídrico 3N. Humedecer un pedazo de papel filtro con acetato de plomo o humedecer un pedazo de papel de prueba de acetato de plomo con agua, ponerlo sobre el vaso de manera que el papel cuelgue sin rozar las paredes del vaso, tapar inmediatamente éste y calentar justo casi a la ebullición. No debe haber coloración o manchas en el papel de prueba.

**16.- METALES PESADOS <sup>(10)</sup>**

Método II. Máximo 0.001%

**17.- SUSTANCIAS FACILMENTE CARBONIZABLES <sup>(10)</sup>**

Disolver 0.50g en 5ml de ácido sulfúrico T.S. La solución no tiene más color que el fluido A.

**18.- P-AMINOFENOL LIBRE**

Transferir 5g a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver en 75 ml de una mezcla de volúmenes iguales de metanol y agua. Adicionar 5 ml de solución alcalina de nitroferrocianuro (preparada disolviendo 1g de Nitroferrocianuro de sodio y 1g de carbonato de sodio anhidro en 100 ml de agua), aforar con la mezcla de volúmenes iguales de metanol y agua, mezclar, dejar reposar por 30 minutos y filtrar. Preparar de manera similar una solución de p-aminofenol solución de referencia, a una concentración de 2.5 µg/ml.

Determinar las absorbancias de las dos soluciones en un espectrofotómetro adecuado a 710 nm en celdas de 1cm, usando como blanco de referencia, 5 ml de una solución alcalina de nitroferrocianuro en 100 ml de una mezcla de volúmenes iguales de metanol y agua.

La absorbancia de la solución con la muestra problema, no excede a la de la solución de referencia correspondiendo a no más de 0.005% de p-aminofenol

### 19.- P-CLOROACETANILIDA

Transferir 1g a un tubo de centrifuga de 15 ml, adicionar 5ml de éter agitar mecánicamente por 30 minutos y centrifugar a 1000 r.p.m. por 15 minutos o hasta que se obtenga una separación clara.

Aplicar sobre una placa de cromatografía 200  $\mu$ l de líquido sobrenadante en porciones de 40  $\mu$ l hasta obtener una mancha sola de 10 mm de diámetro.

Similarmente aplicar 40  $\mu$ l de una solución de referencia en éter conteniendo 10  $\mu$ g de p-cloroacetanilida por mililitro y dejar secar las manchas.

Desarrollar el cromatograma en una cámara saturada con un sistema de disolventes consistente en una mezcla de hexano y acetona (75:25) hasta que el disolvente haya recorrido las tres cuartas partes de la longitud de la placa. Sacar la placa y dejar que se evapore el disolvente. Localizar las manchas en el cromatograma, utilizando luz ultravioleta; cualquier mancha obtenida en la zona de corrimiento de la solución de prueba debe tener un valor de Rf correspondiente a la mancha obtenida en la zona de corrimiento de la solución de referencia y no debe ser mayor en intensidad y tamaño que la mancha principal obtenida en la referencia, lo cual corresponde a no más de 0.001% de p-cloroacetanilida.

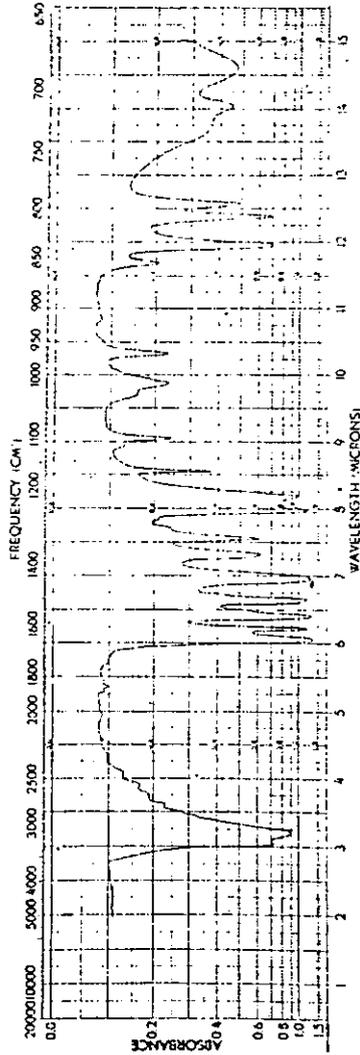
## 20.- IDENTIFICACION

### 20.1 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

El espectro de infrarrojo de acetaminofén en una dispersión de KBr se muestra en la siguiente figura, el cual ha sido determinada en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 580 B.

La interpretación del espectro es la siguiente

FRECUENCIA	ASIGNADO
800 - 860	Unión CH fuera del plano inclinado del anillo de p-bencen substituido.
1440	
1505	Vibraciones cromático
1560	
1651	Enlace C=O
3160	Enlace O-H
3324	Enlace N-H



Espectro de infrarrojo de Acetaminofen en KBr

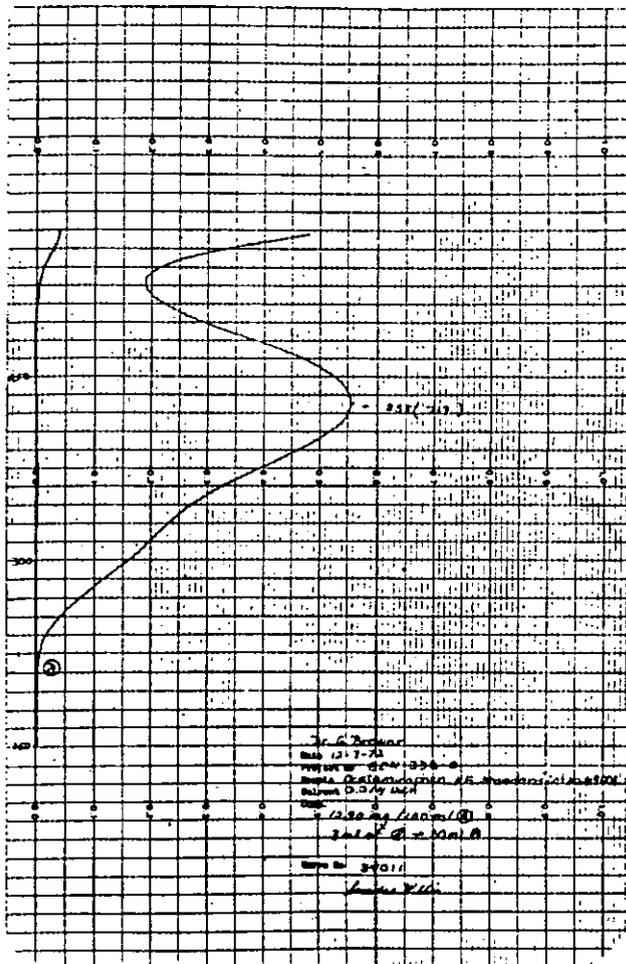
## 20.2 ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

El espectro de U.V. del acetaminofén ha sido determinado en un gran número de solventes.

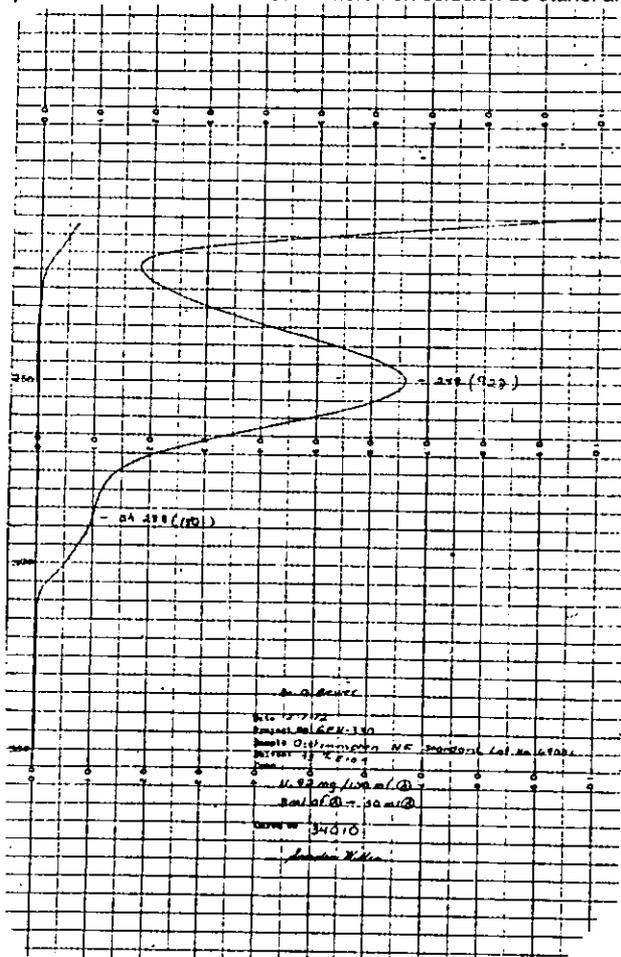
Se presentan los espectrogramas obtenidos en solución de NaOH 0.01 N y en etanol al 95%. En la siguiente tabla se señalan las longitudes de onda en que el acetaminofén presenta máximos de absorbanza en algunos disolventes neutros:

Disolvente	Banda K	Banda B
Metanol	248 - 249 nm	
Etanol(Abs.)	249 - 250 nm	Cerca de 290 nm
N-butanol	250 nm	
iso-propanol	250 nm	
Ciclohexano	244-245 nm	
Ciclohexano	278 nm	
Eter (anhidro)	247 nm	Cerca de 283 nm
Agua	242.5 - 243.5 nm	Cerca de 283 nm

Espectro de Ultravioleta de Acetaminofén en solución de hidróxido de sodio 0.01 N.



Espectro de Ultravioleta de Acetaminofén en solución de etanol al 95 %.



### 20.3 REACCION DE COLORACION

A 10 ml de una solución 1 en 100, adicionar 1 gota de cloruro férrico T.S, se produce un color violeta-azul.

### 21.- VALORACION

Disolver aproximadamente 120 mg de Acetaminofén exactamente pesado en 10 ml de metanol en un matraz volumétrico de 500 ml, diluir con agua hasta el volumen y mezclar, transferir 5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, llevar al volumen con agua y mezclar. Determinar simultáneamente las absorbancias de esta solución y de una solución de Acetaminofén sustancia de referencia, en el mismo medio a una concentración de 12 µg/ml, en celdas de 1 cm a la longitud de máxima absorbancia de aproximadamente 244 nm, en un espectrofotómetro adecuado, usando agua como blanco.

Calcular el por ciento de pureza de  $C_8H_9NO_2$  por medio de la fórmula:

$$\% \text{ de acetaminofén} = \frac{ABS(mta)}{ABS(std)} \times \frac{pza \text{ std}}{100} \times \frac{W(std)}{W(mta)} \times \frac{Fd(Mta)}{Fd(std)} \times 100$$

Donde:

ABS (Mta) = Absorbancia de la solución de la muestra

ABS (Std) = Absorbancia del la solución de la sustancia de referencia

PZA (Std) = Pureza de la sustancia de referencia

W (Std) = Peso de la sustancia de referencia

W (Mta) = Peso de la muestra

Fd (Mta) = Factor de dilución muestra

Fd (Std) = Factor de dilución de la sustancia de referencia

### 22.- CONDICION DE ALMACENAJE

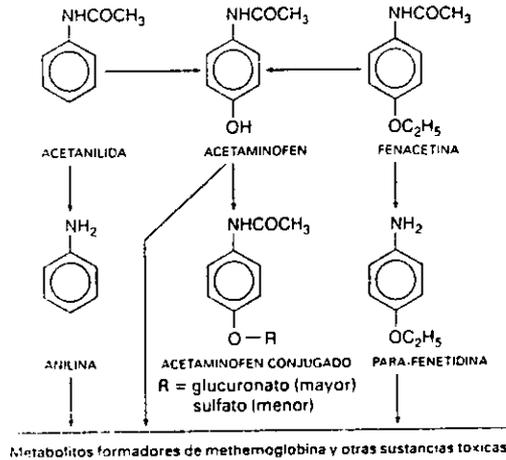
Cuñete de cartón reforzado con cierre hermético, en lugar fresco y seco.

### 23.- PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

El acetaminofén posee efectos analgésicos y antipiréticos muy similares a los de la aspirina. Sin embargo, tiene únicamente acción antiinflamatoria débil. Los metabolitos menores contribuyen en grado sumo a los efectos tóxicos de este fármaco. El acetaminofén es el metabolito activo de la fenacetina, un analgésico derivado de la anilina. El acetaminofén es un fármaco eficaz que puede utilizarse en vez de la aspirina como analgésico-antipirético. Es bien tolerado y no genera muchos de los efectos colaterales de la aspirina y puede obtenerse sin receta, razón por la cual ha ocupado un sitio destacado como analgésico casero común.

No se ha explicado de manera adecuada la razón por la que el acetaminofén constituye un analgésico y un antipirético eficaz, pero un antiinflamatorio débil. Puede demostrarse un efecto contra la inflamación en modelos de animales, sin embargo sólo a dosis que rebasan muchísimo las necesarias para obtener analgesia. El hecho de que el acetaminofén no posea actividad antiinflamatoria puede atribuirse a que constituye un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxido que aparecen en lesiones inflamatorias. Aún más, el fármaco en cuestión no inhibe la activación de neutrófilos como lo hacen otros antiinflamatorios no esteroideos.

Las relaciones entre los fármacos de este grupo y sus metabolitos se muestran en la siguiente figura. La actividad antipirética de ellos reside en su estructura aminobenceno. La introducción de otros radicales en el grupo hidroxilo del para-aminofenol y en el grupo amino libre de la anilina aminora la toxicidad sin pérdida de su acción antipirética. Los mejores resultados se logran con los ésteres de alquil fenólicos, como la fenacetina, y con las amidas (como el acetaminofén y la fenacetina).



## 24.- FARMACODINAMICA.

No se ha aclarado los mecanismos y el sitio de acción, y pueden estar en relación con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el Sistema Nervioso Central (SNC).

+ **Acción antipirética:** Se cree que el acetaminofén ejerce su efecto antipirético mediante acción directa sobre el centro hipotalámico regulador del calor, para bloquear sus efectos de pirógenos endógenos. Esto produce aumento de la evaporación de calor a través de sudación y vasodilatación.

+ **Acción analgésica:** Su efecto analgésico puede estar en relación con una elevación del umbral del dolor.

## 25.- FARMACOCINETICA.

+ **Absorción** : El acetaminofén se absorbe rápida y completamente a través de vías digestivas. Las concentraciones máximas en el plasma ocurren en ½ a 2 horas, es ligeramente más rápida para los preparados líquidos.

+ **Distribución** : El fármaco está unido en un 25 % a las proteínas. Las concentraciones plasmáticas no se correlacionan bien con el efecto analgésico, pero correlacionan con la toxicidad. En las sobredosis agudas, los valores plasmáticos de 300 µg/ml a las 4 horas posinyección o de 50 µg/ml a las 12 horas posinyección, coinciden con la hepatotoxicidad.

+ **Metabolismo** : Cerca de 90 a 95 % se metaboliza en el hígado.

+ **Excreción** : Se excreta en la orina. La vida media promedio de eliminación varía de 1 a 4 horas, En la sobredosis aguda, la prolongación de la vida media de eliminación, está en correlación con los efectos tóxicos. La vida media de más de 4 horas se relaciona con necrosis hepática; la mayor de 12 horas coincide con coma.

## 26.- CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.

El acetaminofén está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este compuesto. El fármaco debe administrarse con cautela a los pacientes con anemia o enfermedad hepática o renal, porque se ha sabido que induce estos trastornos; y a los pacientes con antecedentes de enfermedad Gastro intestinal (GI), aumento de riesgo de hemorragia GI o disminución de la función renal. El acetaminofén puede enmascarar los signos y síntomas de infección aguda (fiebre, mialgias, eritema); los pacientes con alto riesgo de infección (como los diabéticos) se valorarán muy cuidadosamente.

## 27.- INTERACCIONES

El uso concomitante del acetaminofén, puede potenciar los efectos de anticoagulantes trombolíticos, aunque este efecto parece ser clínicamente insignificante. Los antiácidos y los alimentos retardan y disminuyen la absorción del acetaminofén. La combinación de cafeína y de acetaminofén puede aumentar el efecto terapéutico del acetaminofén. El uso concomitante de fenotiacinas y acetaminofén en dosis altas pueden producir hipotermia.

## 28.- EFECTOS EN LAS PRUEBAS DE DIAGNOSTICO.

El acetaminofén puede causar resultado positivo falso para la prueba del ácido 5-hidroxiindolacético (A-5 HIA) en la orina.

## 29.- REACCIONES ADVERSAS.

+ Hemáticas: hemorragia inusitada, cansancio o debilidad, anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, metahemoglobinemia.

+ Sistema Nervioso Central (SNC): cambios mentales, estupor, confusión, agitación (con dosis tóxicas), debilidad.

+ Ojos, oídos, nariz, y garganta (OONG): ardor faríngeo sin explicación.

+ Gastro Intestinal (GI): náuseas, vómito, diarrea, calambres abdominales, dolor abdominal, pérdida del apetito.

+ Genitourinario (GU): orina hemorrágica o turbia, dificultad o dolor para la micción, disminución súbita del volumen de orina.

+ Hepáticas: daño hepático grave (dosis tóxicas).

+ Dérmicas: exantema, urticaria, comezón, laceraciones inusitadas, eritema.

+ Otras: hipoglucemia, ictericia, fiebre inexplicable.

## 30.- SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO.

Entre las manifestaciones clínicas de sobredosis están cianosis, anemia ictericia, erupciones cutáneas, fiebre, emesis, estimulación del SNC, delirio, metahemoglobinemia

que progresa a depresión, coma, colapso vascular, convulsiones y muerte. La intoxicación por acetaminofén se desarrolla en etapas:

**Etapa 1** (12 a 24 horas después de la ingestión): náuseas, vómitos, diaforesis, anorexia.

**Etapa 2** (24 a 48 horas después de la ingestión): mejoría clínica, aunque hay elevación de las pruebas de funcionamiento hepático.

**Etapa 3** (72 a 96 horas después de la ingestión): máxima hepatotoxicidad.

**Etapa 4** (7 a 8 días después de la ingestión): recuperación.

Para tratar la sobredosis tóxica de acetaminofén, vaciar el estómago de inmediato induciendo emesis con jarabe de ipecacuana si el paciente está consciente, o por lavado gástrico. Por sonda nasogástrica administre carbón activado. La acetilcisteína oral (mucomyst) es un antídoto específico para la intoxicación por acetaminofén y es más eficaz si se comienza de 10 a 12 horas después de la ingestión, aunque puede ayudar si se administra dentro de 24 horas después de la ingestión.

### 31.- VIAS DE ADMINISTRACION.

Oral y rectal

### 32.- DOSIS.

Adultos y niños mayores de 11 años: 325 a 650 mg orales o por vía rectal, cada 4 horas , según se necesite.

La dosis máxima no debe exceder de 4 g diarios. Para el tratamiento a largo plazo no deberá ser mayor de 2.6 g diarios.

**2.2 MONOGRAFIA DE MALEATO DE CLORFENIRAMINA.** (1,2,3,4,5,7,9,10,11,23)

**1.- NOMBRE QUIMICO**

(RS)-3-(4-clorofenil)-3-(2-piridil)propildimetilamina.

Maleato de 2-[p-cloro- $\alpha$ -[2-(dimetilaminoetil)bencil] piridina]

**2.- NOMBRE GENERICO**

Maleato de clorfeniramina . Maleato de clorfenamina.

**3.- SINONIMOS**

Fortamino, Fendextro, Polaminin.

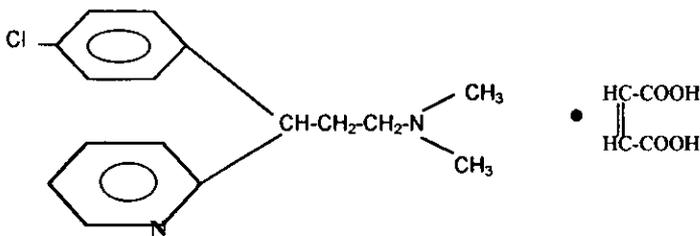
**4.- FORMULA CONDESADA**

$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

**5.- MASA MOLECULAR**

390.85

**6. FORMULA DESARROLLADA**



**7.- DESCRIPCION**

Polvo blanco y cristalino, inodoro.

### **8.- SOLUBILIDAD**

Soluble en agua, soluble en alcohol y cloroformo, parcialmente soluble en éter y benceno

### **9.- pH**

La solución al 1 % m/v presenta un pH entre 4.0 y 5.0

### **10.- INTERVALO DE FUSION**

Entre 130°C y 135°C

### **11.- PERDIDA AL SECADO**

No más de 0.5%. Secar durante 3 horas a 105°C.

### **12.- RESIDUO DE LA IGNICION**

No más de 0.2%

### **13.- COMPUESTOS RELACIONADOS <sup>(10)</sup>**

#### **PREPARACION DE LA MUESTRA**

Disolver cerca de 200mg de maleato de clorfenamina en 5 ml de cloruro de metileno y mezclar.

#### **SISTEMA CROMATOGRAFICO**

El cromatógrafo de gas es equipado con un detector de ionización de flama y columnas de vidrio de 1.2m x 4mm conteniendo 3% de fase G3 en soporte S1AB. La temperatura de la columna es mantenida a cerca de 190°C y el punto de inyección y el detector son mantenidos a una temperatura cercana a 250°C.

El gas acarreador es helio seco, la velocidad del fluido debe ser ajustado para obtener un tiempo de retención de 4 a 5 minutos para el pico principal.

Registrar el cromatograma de la preparación de la muestra y determinar el área del pico como se menciona en el procedimiento. El factor del pico del Maleato de Clorfenamina es no mayor de 1.8

## PROCEDIMIENTO

Inyectar un volumen (cerca de 1  $\mu$ l) de la preparación de la muestra. Correr el cromatograma para un tiempo total de no menos que un par de veces el tiempo de retención del pico de Clorfenamina y medir las áreas de todos los picos.

El área relativa total de todos los picos extraños (excepto el pico del disolvente) no excede al 2%

## 14.- IDENTIDAD

14.1 Disolver 500 mg de la muestra en 25 ml de agua, agregar 2.0 ml de S.R. concentrada de hidróxido de amonio, extraer la mezcla con 4 porciones de 25 ml cada una de cloroformo y una porción de 50 ml de hexano, descartar los extractos orgánicos.

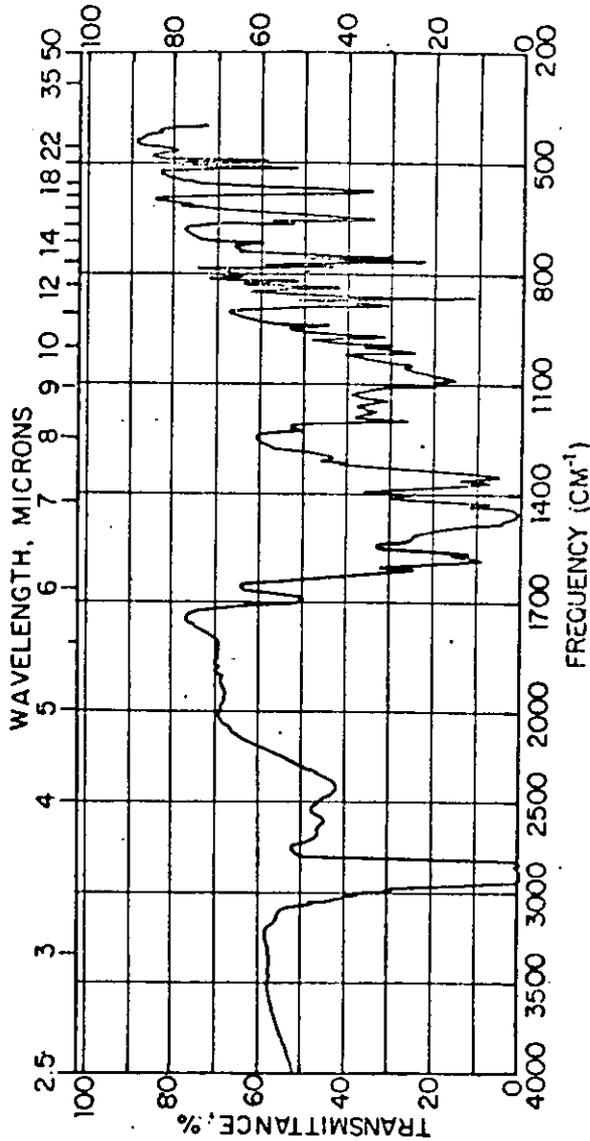
Acidificar la solución acuosa con ácido sulfúrico diluido a un pH entre 2 y 3, enfriar y extraer con 50 ml de éter.

Filtrar el extracto etéreo a través de una pequeña porción de sulfato de sodio anhidro y evaporarlo en B.V. con la ayuda de una corriente de aire, hasta cerca de 5 ml. Evaporar los 5 ml restantes con la ayuda de una corriente de aire y sin calor.

Secar el residuo durante 2 horas a 40°C con vacío. El residuo de ácido maleico así obtenido, funde entre 128°C y 133°C.

14.2 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

El siguiente espectro de infrarrojo de maleato de clorfeniramina fue obtenido en Nujol en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 180.



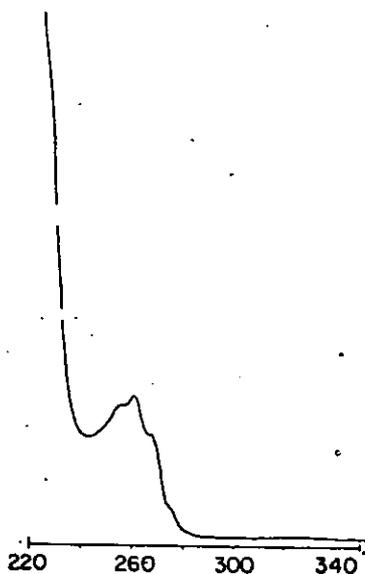
Espectro de infrarrojo de Maleato de Clorfeniramina obtenida en Nujol.

La interpretación del espectro, es la siguiente:

FRECUENCIA	ASIGNADO
3090-3010(w)	Unión C-N aromáticos e insaturados
2700-2400(m, uvr)	Unión N+ N
1705(m)	Unión C=O
1620(m), 1570(s)	Unión C=C aromático C=N
1584(s)	Unión C=O, aromático c=N y C-O carboxilato
1359(s)	Unión C-O carboxilato
886(m), 860(s)	Maleato

### 14.3 ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

El espectro de ultravioleta de maleato de clorfeniramina fue obtenido en metanol y se muestra en la sig. figura



Espectro de Absorción de Ultravioleta de Maleato de Clorfeniramina en metanol.

A continuación se presenta una tabla con las longitudes de onda en que presenta máxima absorción y datos de absorptividad molar en varios disolventes.

Disolvente	Maxima absorbancia	$\epsilon \times 10^{-3}$
CH <sub>3</sub> OH	261mm	5.38
0.1N NaOH (CH <sub>3</sub> OH)	261mm	5.63
0.1N HCl (CH <sub>3</sub> OH)	265mm	8.48
H <sub>2</sub> O	2615mm	5.76
1N NaOH(aq)	262mm	5.77
1N HCl(aq)	265mm	8.39
CHCl <sub>3</sub>	263mm	5.77

### 15.- VALORACION

Disolver cerca de 500mg de maleato de clorfenamina en 20ml de ácido acético glacial. Adicionar 2 gotas de cristal violeta S.R. y titular con S.V. de ácido perclórico 0.1N. Hacer las correcciones necesarias con un blanco. Cada ml de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 19.54mg de maleato de clorfenamina.

### 16.- CONDICION DE ALMACENAJE

Conservése en recipientes bien cerrados, pues es muy higroscópico

### 17.- FARMACODINAMICA.

**Acción antihistamínica:** Los antihistamínicos compiten con la histamina por los sitios receptores H<sub>1</sub> de la histamina en el músculo liso de los bronquios, vías GI, utero y vasos sanguíneos grandes; se unen a receptores celulares, evitando el acceso de la histamina, suprimiendo por tanto, los síntomas alérgicos inducidos por la histamina. No altera directamente a la histamina o su liberación.

## 18.- FARMACOCINETICA.

+ **Absorción:** La Clorfeniramina se absorbe bien desde la vía GI; su acción comienza en 30 a 60 minutos y llega a su máximo en 2 a 6 horas. El alimento en el estómago retarda la absorción, pero no afecta la biodisponibilidad.

+ **Distribución:** La Clorfeniramina se distribuye ampliamente en el cuerpo; el fármaco se une a proteínas en un 72 %.

+ **Metabolismo :** El fármaco se metaboliza en gran parte en las células de la mucosa GI y en el hígado (efecto de primer paso).

+ **Excreción:** La vida media de la Clorfeniramina en adultos es de 12 a 43 horas y de 10 a 13 horas en niños; el medicamento y sus metabolitos se excretan en la orina.

## 19.- CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.

La Clorfeniramina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a esta medicación, a los antihistamínicos con estructuras químicas similares, como la dexclorfeniramina, bromfeniramina o la triprolidina; durante un ataque asmático agudo, porque espesan las secreciones bronquiales; y en aquellos pacientes que en las 2 semanas anteriores han tomado inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).

Los antihistamínicos se usarán con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado; en aquellos con obstrucción piloroduodenal o de la vejiga, por sus manifiestos efectos anticolinérgicos; en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión o hipertiroidismo por el riesgo de palpitaciones y taquicardia; y en los que padezcan enfermedad renal, diabetes, asma bronquial, retención urinaria o úlceras pépticas estenosantes.

Los antihistamínicos no se usarán durante el embarazo (especialmente en el tercer trimestre) o durante la lactancia. Los antihistamínicos han causado convulsiones y otras reacciones graves, especialmente en lactantes prematuros.

## **20.- INTERACCIONES.**

Los inhibidores de la MAO interfieren con la detoxificación de la clorfeniramina y de esa manera prolongan e intensifican sus efectos depresores centrales y anticolinérgicos; puede presentarse sedación aditiva cuando los antihistamínicos se administran junto con otros depresores del SNC, como alcohol, barbitúricos, tranquilizantes, somníferos o fármacos ansiolíticos .

La clorfeniramina aumenta los efectos de la adrenalina y puede disminuir los efectos de las sulfonilureas, y contrarresta parcialmente la acción anticoagulante de la heparina.

## **21.- EFECTOS EN LAS PRUEBAS DE DIAGNOSTICO.**

Se requiere suspender la clorfeniramina 4 días antes de las pruebas cutáneas para diagnóstico de tipo alérgicos; los antihistamínicos pueden evitar, reducir o enmascarar la respuesta positiva de la prueba cutánea.

## **22.- REACCIONES ADVERSAS.**

+ SNC: estimulación , sedación, letargo, mareo, vértigo, trastorno de la coordinación, excitabilidad.

+ CV: hipotensión, palpitaciones.

+ GI: anorexia, náuseas, estreñimiento, malestar epigástrico, vómitos, sequedad bucal y faríngea .

+ GU: retención urinaria.

+ Respiratorias: espesamiento de secreciones bronquiales.

+ Dérmicas: urticaria, erupción.

### 23.- SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO.

Las manifestaciones clínicas de sobredosis pueden incluir ya sea depresión del SNC (sedación, reducción de la vigilancia mental y colapso cardiovascular) o bien estimulación del SNC (insomnio, alucinaciones, temblores y convulsiones). Son comunes en especial en los niños, síntomas de tipo atropínico, como sequedad bucal, piel enrojecida, pupilas fijas y dilatadas, y síntomas GI.

La sobredosis se trata induciendo emesis con jarabe de ipecacuana (en el paciente consciente), seguida de carbón activado para reducir absorción adicional; si está inconsciente o fracasa la ipecacuana, se procede al lavado gástrico. La hipotensión se trata con vasopresores y las convulsiones se controlan con diazepam o fenitoína. No se deben administrar estimulantes. Se recomienda la administración de cloruro de amonio o de vitamina C para acidificar la orina, pues así se promueve la excreción del medicamento.

### 24.- VIA DE ADMINISTRACION.

Oral.

### 25.- DOSIS.

Adultos y niños de 12 años o mayores:

4 mg en tabletas o jarabe cada 4 a 6 horas; u 8 a 12 mg en tabletas de liberación prolongada 2 a 3 veces al día. La dosis máxima es de 24 mg/día.

Niños de 6 a 11 años:

2 mg en tabletas o jarabe cada 4 o 6 horas; o 1 tableta de 8 mg de liberación prolongada en 24 horas. La dosis máxima es de 12 mg/día.

Niños de 2 a 5 años:

1 mg de jarabe cada 4 a 6 horas. La dosis máxima es de 4 mg/día.

---

## 2.5 VALIDACION DE METODOS ANALITICOS (10,18,19,20,21,23,24,25,26)

### DEFINICION

La validación de un método analítico se define como el proceso por el que se establece mediante estudios de laboratorio, que las características de capacidad del método cumplen los requerimientos para las aplicaciones analíticas deseadas. Las características de capacidad se expresan en términos de parámetros analíticos que al ser evaluados a través de un análisis estadístico, permiten demostrar la confiabilidad del método analítico y que éste cumple con su propósito. El término "Validación" sugiere una actividad que toma lugar después de que se ha desarrollado el procedimiento analítico de medición.

### LINEAMIENTOS GENERALES

En 1991 se publicó, a través del Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos Para la Salud, DIGECIS(SSA), una guía que comprende los requisitos mínimos para la validación de métodos analíticos. En dicha guía se encuentran las definiciones, criterios, fórmulas y ejemplos de lo mínimo necesario para considerar un método validado.

Es importante no perder de vista que la validación de un método analítico es sólo una parte de un programa de validación que integra a proveedores, proceso, personal, áreas, sistemas y todo aquello que de una manera u otra participa en la elaboración de un producto que debe cumplir únicamente un requisito:

### CALIDAD

La importancia de la calidad en los medicamentos es un tema que no se pone a discusión. En general, la situación actual del control de calidad de los medicamentos puede considerarse satisfactoria. Sin embargo, siempre es posible mejorar y facilitar dicho control a través de las Buenas Prácticas de Manufactura y de las verificaciones

analíticas de los procedimientos involucrados en la manufactura y del producto terminado.

En lo que a verificaciones analíticas se refiere, la metodología empleada para controlar procesos y productos ha venido avanzando a grandes pasos tanto científica como tecnológicamente. A pesar de ésto, no debe olvidarse que un resultado analítico sólo nos acerca al verdadero valor, ya que no es posible tener la certeza plena de que el resultado es la verdad absoluta. La validación nos permite conocer sobre qué margen de error estamos trabajando y "controlar" dicho error.

Así como se entiende y se acepta que un buen producto es resultado de un buen proceso y de que ambos deben probarse y controlarse para asegurar la calidad del producto, de la misma manera es necesario asegurar la calidad en el laboratorio, en el que todos los métodos analíticos y los procedimientos constituyen los procesos que deben controlarse para asegurar la calidad de los resultados. Este control de los métodos analíticos y los procedimientos se logra mediante la validación.

## ESTRATEGIA PARA LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

El proceso de validación de un método analítico puede ser esquematizado de la siguiente manera:



### Consideraciones generales

La selección de un método analítico es el primer paso para establecer una metodología analítica. El químico debe conocer perfectamente lo que se pretende medir o cuantificar y conocer la precisión y exactitud requeridas, sin perder de vista el aspecto económico y

la disponibilidad de los recursos en la aplicación del método seleccionado. Definir por qué se eligieron ciertas condiciones analíticas es parte del desarrollo del método. La validación del método desarrollado implica demostrar a través de estudios de laboratorio que las características especificadas del método cumplen los requerimientos para las aplicaciones analíticas deseadas y en este punto nos encontramos nuevamente con la definición de la validación del Método Analítico.

Como se puede observar en el diagrama, antes de iniciar la validación propiamente dicha de un método y después de desarrollarlo, es importante demostrar su especificidad para evitar, en lo posible, dar marcha atrás cuando se ha avanzado en la validación del método.

Si el método no es específico, es necesario regresar al punto de partida, es decir, al desarrollo del mismo y tratar de modificar el método en la medida de lo posible para eliminar o separar las interferencias que lo hacen inespecífico.

El error total de un método puede representarse de la siguiente manera:

Error total = (error sistemático + error aleatorio )

Los errores aleatorios son inherentes a cualquier método y son la variación permitida para el mismo.

Sin embargo, los errores sistemáticos son errores que deben corregirse y eliminarse.

El error total es una expresión de la exactitud del método y, por lo tanto, su valor debe ser pequeño y ser aportado principalmente por el error aleatorio.

Pueden existir muchas fuentes de errores sistemáticos en química analítica. De acuerdo a Wilson, se clasifican en 4 categorías:

- 1) Sistema / Calibración.
- 2) Interferencia directa.
- 3) Constantes.
- 4) Proporcionales.

Las fuentes de error 1 y 2 no son detectables mediante procesos estadísticos y por lo tanto no existen técnicas para corregirlos.

Su presencia solo puede sospecharse por un análisis experimental directo o por el conocimiento de la historia de la muestra. Sin embargo, las fuentes de error 3 y 4 pueden detectarse por técnicas de diagnóstico estadístico, se puede cuantificar su magnitud y por lo tanto sus valores pueden utilizarse para hacer correcciones en el método.

Un error proporcional es resultado de un cambio relativo significativo en la respuesta de la sustancia por unidad de concentración de la misma, positiva o negativa, atribuible a un parámetro del sistema de medición, del procedimiento o del método, y cuya magnitud es constante en todos los niveles de concentración de la sustancia.

La determinación de la linealidad es una manera de descubrir si existen errores constantes o proporcionales en el método, tratar de descubrirlos y eliminarlos.

Es conveniente evaluar la tolerancia del método propuesto

. Si un método analítico no tiene controles para hacerlo más tolerante, puede ser menos aplicable. Desde luego ésto depende del uso que se le vaya a dar al método.

## REQUISITOS PARA LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

En la USP 23 establece que el tipo de información que se requiere para la validación de un método analítico dado dependerá de la naturaleza de dicho método, por lo que los procedimientos de ensayo más comunes los clasifica como sigue:

**Categoría I.-** Métodos analíticos para la cuantificación de los principales componentes (incluyendo fármacos y preservativos) en productos farmacéuticos terminados.

**Categoría II.-** Métodos analíticos para la determinación de impurezas en fármacos o productos de degradación, en el producto farmacéutico terminado, incluyendo ensayos cuantitativos y pruebas límites.

**Categoría III.-** Métodos analíticos para la determinación de las características de comportamiento del producto (por ejemplo, disolución o liberación de fármacos).

Para cada una de estas categorías los requisitos de validación necesarios son diferentes. La tabla I lista dichas variables.

	CATEGORIA			
	I	II		III
		CUANTITATIVO	PRUEBA DE LIMITE	
PRECISION	SI	SI	NO	SI
EXACTITUD	SI	SI	*	*
LIMITE DE DETECCION	NO	NO	SI	*
LIMITE DE CUANTIFICACION	NO	SI	NO	*
ESPECIFICIDAD	SI	SI	SI	*
RANGO	SI	SI	*	*
TOLERANCIA	SI	SI	SI	SI
LINEALIDAD	SI	SI	NO	*

\* PUEDE O NO REQUERIRSE DEPENDIENDO DE LA NATURALEZA DEL ANALISIS PARTICULAR

La validación incluye dos partes:

1) Sistema:

Linealidad

Precisión (Repetibilidad)

**2) Método:**

Especificidad

Linealidad

Exactitud

Precisión (Repetibilidad y Reproducibilidad)

**ESPECIFICIDAD***DEFINICION.*

Se define como la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente la sustancia de interés en presencia de otros componentes de la muestra.

La especificidad de un método se expresa frecuentemente como el grado de desviación de los resultados del análisis de muestras conteniendo impurezas adicionales, productos de degradación, compuestos químicos relacionados o ingredientes del placebo, comparados con los resultados del análisis de muestras que no contienen dichas sustancias.

En otras palabras se trata de garantizar que el método sea aplicable en forma específica al analito en estudio, sin importar los excipientes o productos de degradación que estén presentes.

El parámetro de especificidad se puede evaluar de dos formas, una es para métodos indicativos de control de calidad y otro para métodos indicadores de estabilidad; la aplicación de uno o de otro va a depender del objetivo del método. En este caso al ser un método indicativo de control de calidad se procederá como sigue:

|

*DETERMINACION*

Con el método propuesto:

Analizar placebos del producto que contengan todos los componentes de las formulaciones excepto el principio activo que se analiza.

Analizar una solución de sustancia de referencia y una solución de la muestra problema.

*CRITERIO DE ACEPTACION*

- Verificar que no haya interferencia de los excipientes, con respecto al principio activo. La absorbancia registrada en las soluciones del placebo debe ser despreciable y los espectrogramas de la solución de la sustancia de referencia y de la solución problema deben ser semejantes.

**PRECISION***DEFINICION*

Grado de cercanía entre resultados analíticos individuales obtenidos al aplicar repetidamente el método a varias muestras de la misma muestra homogénea.

En otras palabras, la precisión se refiere a la distribución de los resultados individuales del análisis alrededor de su promedio.

,La precisión se evalúa como Repetibilidad y como Reproducibilidad

**REPETIBILIDAD***DEFINICION*

Se evalúa el grado de la concordancia obtenido entre determinaciones independientes de una misma preparación, realizadas bajo las mismas condiciones experimentales.

*DETERMINACION.*

El análisis se realiza por sextuplicado de una misma preparación (sustancia de referencia en sistema y placebo adicionado con el analito, en método), al 100 %, que debe corresponder al punto medio de las curvas de linealidad del sistema y del método.

*CALCULAR.*

El coeficiente de variación (C.V)

*CRITERIO DE ACEPTACION*

- El coeficiente de variación para el porcentaje de recobro debe ser  $\leq 1.5\%$  para el sistema y  $\leq 3.0\%$  para el método (límite propuesto para técnicas espectrofotométricas)
- El porcentaje de recobro deberá estar dentro del 97.0-103.0 %  
(Límite propuesto para técnicas espectrofotométricas)

**REPRODUCIBILIDAD***DEFINICION*

Manifiesta la concordancia entre determinaciones independientes de una muestra homogénea del material que se esté analizando bajo diferentes condiciones, pues se introducen factores de variación, respecto a días, analistas, equipos, por lo cual se realizan estas determinaciones en diferentes días y con diferentes analistas y / o equipos.

*DETERMINACION*

Se determina en forma independiente y por triplicado por cada analista y en cada día, empleando una sustancia de referencia de la misma naturaleza del ingrediente activo de la muestra.

Los análisis se realizan en diferentes días y por 2 analistas; del placebo cargado al 100%, que debe de ser el punto medio de las curvas de calibración de la linealidad del sistema y del método.

#### *CALCULAR.*

El coeficiente de variación.

Los resultados de reproducibilidad se sujetan a un diseño factorial de dos factores o dos niveles y a un tratamiento estadístico de análisis de varianza para obtener el coeficiente de variación; donde se generan las F correspondientes a las dos fuentes de variación analíticas, días y analistas.

#### *CRITERIO DE ACEPTACION*

- El coeficiente de variación total debe ser  $\leq 3.0 \%$
- Si  $F_{\text{Calculada}} < F_{\text{Tablas (g.l.d., g.l.d; 0.975)}}$ , el método es reproducible por los analistas.
- Si  $F_{\text{día}} < F_{\text{día (g.l.d., g.l.a-d; 0.975)}}$ , el método analítico es reproducible en distinto día por un mismo analista.

## **EXACTITUD**

#### *DEFINICION*

Se define como la concordancia entre un resultado analítico y el valor verdadero.

La exactitud puede expresarse como el porcentaje de recobro obtenido de cantidades conocidas de la sustancia adicionadas a placebo de la muestra

#### *DETERMINACION*

El análisis se realiza por sextuplicado, de un placebo adicionado de una concentración conocida de la sustancia que se analiza, simulando las condiciones de la muestra. La concentración resultante de estas preparaciones debe ser del 100%. Las muestras deben prepararse de manera independiente y se cuantifica contra una preparación de la sustancia de referencia.

*CÁLCULOS*

La exactitud se evalúa por medio del modelo probabilístico "t de Student" y el cálculo del intervalo de confianza para la media y/o a través del cálculo del coeficiente de variación para el porcentaje de recobro.

*CRITERIO DE ACEPTACION*

- Si  $|t_{cat}| < t_{tab}(n-1, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 100 %, entonces se acepta  $H_0$  y se concluye que el valor de la media que se obtiene en forma experimental, no es significativamente diferente del 100 %
- El valor del coeficiente de variación para el porcentaje de recobro, debe de ser  $\leq 3.0$  % para técnicas espectrofotométricas.
- El porcentaje de recobro deberá estar dentro del 97.0-103.0 %

**LINEALIDAD***DEFINICION*

La linealidad de un método analítico es su capacidad para asegurar que los resultados analíticos obtenidos directamente o bien, mediante una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo.

La linealidad se expresa generalmente en términos de la varianza alrededor, de la pendiente de la línea de regresión calculada de acuerdo a una relación matemática establecida de los resultados del análisis, de muestras con concentraciones variables de la sustancia.

## Linealidad del sistema

Es la relación que se establece mediante una recta que se obtiene al evaluar una propiedad física, química o biológica, en función de la cantidad del fármaco presente. Indica que la respuesta obtenida es proporcional a la concentración.

La linealidad del sistema se determina al realizar el análisis del fármaco, utilizando un mínimo de cinco concentraciones diferentes, incluyendo el 100%. Los valores que representan la concentración de fármaco utilizado y los resultados de las respuestas obtenidas, se tratan por el método de mínimos cuadrados para evaluar la correlación lineal entre los datos.

### *CRITERIOS DE ACEPTACIÓN*

- El coeficiente de correlación ( r ) debe ser menor o igual a 0.99
- El coeficiente de determinación ( r<sup>2</sup>) debe ser mayor o igual a 0.98.
- El coeficiente de variación deberá ser menor a 1.5 %

## Linealidad del método

Estas pruebas se realizan en placebos cargados a diferentes concentraciones.

Es una relación representada por una recta, la cual se establece al evaluar la cantidad recuperada del placebo del fármaco en estudio y la cantidad adicionada de dicho fármaco.

La línea recta que se obtiene a través de este tratamiento estadístico, está definida por la ecuación siguiente

$$y = mx + b$$

$$y = \text{Cantidad recobrada}$$

$x$  = Cantidad adicionada

$b$  = Ordenada al origen

$m$  = Pendiente

En ausencia de errores, la línea recta de regresión tiene una pendiente de 1, un intercepto de 0 y un coeficiente de correlación de 1.

Esto indica que todos los puntos caen sobre la línea. Sin embargo, en la práctica esto no ocurre, aún cuando los errores sistemáticos se eliminan, los errores aleatorios provocan que el procedimiento analítico no proporcione resultados en concordancia exacta para todas las muestras.

La presencia de errores aleatorios en el método analítico, lleva a la dispersión de los puntos alrededor de la línea recta, y a una desviación ligera de la pendiente y el intercepto calculados, de la unidad y cero respectivamente.

Para conocer si los valores de la pendiente y el intercepto que se obtienen en forma experimental, son significativamente diferentes de los valores considerados como teóricos, se aplican pruebas de  $t$  y se establecen los límites de confianza para  $m$  y  $b$ .

Este parámetro se determina al realizar el análisis de muestras de placebos adicionados con cantidades conocidas, del fármaco de interés y que corresponden a un mínimo de tres concentraciones diferentes, incluyendo el 100 %.

#### *CRITERIOS DE ACEPTACION*

- La pendiente ( $m$ ) de la línea de regresión debe ser estadísticamente igual a 1. Si  $|t_{\text{cal}}| < t_{\text{tab}}(n-1, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 1, entonces se acepta  $H_0$  y se concluye que el valor de la pendiente que se obtiene en forma experimental, no es significativamente diferente de 1.

- La ordenada al origen (b) de la línea de regresión debe ser estadísticamente igual a 0. Si  $|t_{\text{cal}}| < t_{\text{tab}}(n-1, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 0, entonces se acepta  $H_0$  y se concluye que el valor de la ordenada al origen que se obtiene en forma experimental, no es significativamente diferente de 0.
- El coeficiente de correlación (r) debe ser mayor o igual a 0.99
- El coeficiente de determinación ( $r^2$ ) debe ser mayor o igual a 0.98.
- El coeficiente de variación deberá ser menor o igual a 3.0 %.
- Los porcentajes recuperados deberán estar dentro del 97.0 – 103.0 %.
- Si  $F_{\text{regresión}} > F_{\text{regresión tab}}(g.l.r., g.l.er.; 0.975)$ , entonces existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada. Si  $F_{\text{falta de ajuste}} > F_{\text{falta de ajuste tab}}(g.l.fa., g.l.ep.; 0.975)$ , entonces existe falta de ajuste a la relación lineal simple, cantidad adicionada, propiedad medida.

**NOTA:**

Los cálculos para cada uno de los parámetros se presentan en el anexo 1

---

CAPITULO III

DESARROLLO  
EXPERIMENTAL

---

### 3.0 DESARROLLO DE METODOS ANALITICOS PARA CUANTIFICAR ACETAMINOFEN Y MALEATO DE CLORFENIRAMINA.

Los métodos analíticos para la cuantificación de Acetaminofén y de Maleato de Clorfeniramina, se desarrollaron en cápsulas que presenta la siguiente formulación.

Maleato de clorfeniramina	3 mg
Clorhidrato de fenilpropanolamina	15 mg
Clorhidrato de amantadina	50 mg
Acetaminofén	300 mg
Excipiente c.b.p.	1 cápsula.

### 3.1 METODO DESARROLLADO PARA CUANTIFICAR ACETAMINOFEN.

#### 3.1.1 FUNDAMENTO.

El método de cuantificación del Acetaminofén propuesto se basa en la determinación espectrofotométrica en la región del U.V. a una longitud de onda de 248 nm, utilizando como disolvente etanol, ya que en esta longitud de onda, el Acetaminofén presenta máximo de absorbancia.

#### 3.1.2 PROCEDIMIENTO ANALITICO

##### a) Reactivos:

Etanol R.A.

##### b) Preparación de la solución de la sustancia de referencia.

Transferir cerca de 24 mg de acetaminofén sustancia de referencia, exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 100 ml, añadir 50 ml de etanol absoluto, agitar hasta disolución y llevar al volumen con el mismo disolvente. Pasar una alícuota de 1ml

de la solución obtenida a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar al volumen con etanol absoluto, concentración final (c.f.) = 2.4 µg/ml.

c) Preparación de la solución problema.

Determinar el peso promedio del contenido de las cápsulas. Preparar una muestra representativa mezclando el contenido de 20 cápsulas.

Transferir el equivalente de 150 mg de acetaminofén, a un matraz volumétrico de 100 ml, añadir 80 ml. de etanol absoluto y agitar durante 20 minutos llevar al volumen con el mismo disolvente, filtrar, desechar los primeros ml del filtrado y transferir una alícuota de 1 ml de la solución filtrada a un matraz volumétrico de 25 ml. y llevar al volumen con etanol absoluto, Transferir una alícuota de 1 ml de la solución filtrada a un matraz volumétrico de 25 ml. y llevar al volumen con etanol absoluto. (c.f.= 2.4 µg/ml.).

d) Procedimiento:

Determinar las absorbancias de la solución de la sustancia de referencia y de la solución problema en un espectrofotómetro adecuado, a una longitud de onda de 248 nm. , utilizando como blanco de ajuste etanol absoluto.

e) Cálculos.

$$\frac{A_p}{A_{st}} = \frac{C \times FD \times \bar{X}}{C \times FD \times \bar{X}}$$

\_\_\_\_\_ mg de acetaminofén/cápsula.

M

Donde:

- $A_p$  = Absorbancia de la la solución de la muestra problema.  
 $A_{st}$  = Absorbancia de la solución de la sustancia de referencia.  
 $C$  = Concentración de la solución de la sustancia de referencia en la solución final, expresada en mg/ml.  
 $FD$  = Factor de dilución de la muestra problema.  
 $\bar{x}$  = Peso promedio de las cápsulas, expresado en mg.  
 $M$  = Cantidad de la muestra en mg.

### 3.2 METODO DESARROLLADO PARA CUANTIFICAR MALEATO DE CLORFENIRAMINA.

#### 3.2.1 FUNDAMENTO.

El método de valoración del Maleato de Clorfeniramina propuesto, se basa en la reacción colorimétrica que se produce al tratar una solución ligeramente ácida que contenga algún derivado de piridina, con bromuro de cianógeno, seguido de la adición de anilina, obteniéndose un cromógeno de color amarillo. La reacción probablemente se debe a la apertura del anillo de piridina por la acción del bromuro de cianógeno seguido del acoplamiento del intermediario formado con anilina para obtener el compuesto colorido que presenta un máximo de absorbancia a 478 nm.

La naturaleza exacta de la reacción es desconocida.

#### 3.2.2. PROCEDIMIENTO ANALITICO

a) Soluciones reactivo.

1. Solución amortiguadora de ácido sulfanílico.

Transferir 2.5 g. de ácido sulfanílico y 4 g de acetato de sodio anhidro a un matraz erlenmeyer de 250 ml, adicionar 40 ml de agua destilada, agitar hasta disolución

completa y llevar a un volumen de 175 ml con alcohol etílico al 96 % adicionándolo lentamente para evitar precipitación de la solución.

Mantener el reactivo en refrigeración en frasco color ámbar,

## 2. Agua de Bromo.

**PRECAUCION:** Esta solución es extremadamente tóxica, por lo cual es necesario trabajar en la campana de extracción usando goggles , mascarilla y guantes de cirujano para su manipulación. Se prepara, transfiriendo 3 ml de solución de bromo en un matraz de 100 ml y llevando al aforo con agua; dejar reposar por 24 hrs., antes de usarla y guardarla protegida de la luz.

## 3. Solución de bromuro de cianógeno.

Transferir 20 ml de agua de bromo en un vaso de precipitado de 100 ml, y adicionar gota a gota con agitación una solución de cianuro de potasio (KCN) "MUY TOXICO" al 10 % p/v, hasta decoloración de la solución que inicialmente es rojiza. Una vez decolorada, está lista para su uso.

Esta solución debe ser de preparación reciente.

### b) Preparación de la solución de la Sustancia de Referencia.

Transferir cerca de 25 mg de Maleato de Clorfeniramina Sustancia de Referencia exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 25 ml, disolver con agua destilada y aforar. Transferir una alícuota de 2 ml de la solución obtenida a un matraz volumétrico de 100 ml, y llevar al volumen con el mismo disolvente, concentración final (c.f.) = 120 µg/ml.

### c) Preparación de la solución problema.

Determinar el peso promedio del contenido de las cápsulas, preparar una muestra representativa mezclando el contenido de 20 cápsulas, pesar y transferir el equivalente a 2 mg de maleato de clorfeniramina , a un matraz volumétrico de 100 ml , adicionar 90

ml de agua destilada y agitar durante 20 minutos. Llevar al volumen con agua destilada, filtrar y desechar los primeros mililitros del filtrado.

d) Procedimiento.

Transferir 5 ml de la solución de la sustancia de referencia, 5 ml de la solución problema y 5 ml de agua destilada (blanco) a matraces volumétricos de 25 ml

Con los 3 matraces, proceder como a continuación se indica:

Agregar 16.5 ml de solución amortiguadora de ácido sulfanílico.

Aforar al volumen de 25 ml con la solución de bromuro de cianógeno

Colocar en la obscuridad durante 30 minutos.

Determinar las absorbancias de la solución de la sustancia de referencia y de la solución problema en un espectrofotómetro adecuado a 478 nm, después de exactamente 30 minutos de haber agregado la solución de bromuro de cianógeno, utilizando como referencia la solución del "Blanco" preparado.

e) Cálculos.

$$\frac{A_p}{A_{st}} \times C \times FD \times \bar{X}$$

Ast

\_\_\_\_\_ mg de maleato de clorfeniramina/cápsula.

M

Donde:

$A_p$  = Absorbancia de la la solución de la muestra problema.

$A_{st}$  = Absorbancia de la solución de la sustancia de referencia.

$C$  = Concentración de la solución de la sustancia de referencia en la solución final, expresada en mg/ml.

- FD = Factor de dilución de la muestra problema.  
 $\bar{X}$  = Peso promedio de las cápsulas expresado en mg.  
M = Cantidad de la muestra en mg.

### 3.3 PARAMETROS DE LA VALIDACION A EVALUAR.

Los criterios de aceptación o rechazo de los parámetros analíticos evaluados fueron establecidos considerando las recomendaciones propuestas en la Guía Oficial de Validación de métodos analíticos editado por la Secretaría de Salud y el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos.

Los parámetros que se evaluaron para validar cada uno de los métodos fueron los siguientes .

Para el sistema:

Linealidad

Precisión (evaluada como repetibilidad)

Para el método:

Especificidad

Linealidad

Precisión (evaluada como repetibilidad y reproducibilidad)

#### 1.- Especificidad.

Para acetaminofén:

Se realizó un barrido espectrofotométrico en un intervalo de longitudes de onda entre 220 y 320 nm., de las soluciones obtenidas, al aplicar el método en las siguientes muestras:

- Sustancia de Referencia
- Muestra problema
- Placebo

Para Maleato de Clorfeniramina:

Se realizó un barrido espectrofotométrico en un intervalo de longitudes de onda entre 350 y 550 nm de las soluciones obtenidas al aplicar el método en las siguientes muestras.

- Sustancia de referencia
- Muestra problema
- Placebo.

## **2.- Linealidad del sistema.**

Se prepararon cinco soluciones de referencia, según el caso, de acetaminofén y de maleato de clorfeniramina en un intervalo de concentraciones comprendido entre 80 y 120% , considerando como 100 % la concentración señalada en el procedimiento del método analítico . El análisis se realizó por duplicado para cada concentración. Se construyó una curva de calibración de concentración vs absorbancia.

## **3.- Repetibilidad del sistema.**

Se llevó a cabo realizando el análisis por sextuplicado según el caso, de la solución de referencia de acetaminofén y de la solución de referencia de maleato de clorfeniramina correspondiente al 100 %.

## **4.- Linealidad del método**

Se determinó analizando placebos cargados independientemente de acetaminofén y placebos cargados independientemente de maleato de clorfeniramina, con 3 concentraciones diferentes, incluyendo el 100 %, y haciendo los análisis por triplicado, el mismo analista y bajo las mismas condiciones de operación, obteniéndose el porcentaje de recuperación de cada uno de los niveles.

**5.- Exactitud y precisión (evaluada como repetibilidad) del método**

Se determinó analizando, 6 placebos cargados de manera independiente de acetaminofén y de maleato de clorfeniramina con la cantidad necesaria de la sustancia de interés para obtener la concentración del 100 %. Esto se realizó bajo las mismas condiciones de operación utilizando el método propuesto, obteniéndose el porcentaje de recuperación de las 6 muestras.

**6.- Repetibilidad del método**

Se llevó a cabo analizando según el caso, seis muestras diferentes de un placebo al que se le adicionó acetaminofén y de otro placebo al que se le adicionó maleato de clorfeniramina, en concentraciones del 100 % .

**7.- Reproducibilidad del método**

Se realizó por 2 analistas, valorando por triplicado, en dos días diferentes, muestras de placebos a la que se les adicionó, según el caso, acetaminofén y maleato de clorfeniramina, en una concentración del 100%.

---

## CAPITULO IV

## RESULTADOS

---

#### 4.1 PARAMETROS DE VALIDACION PARA DETERMINACION DE ACETAMINOFEN.

##### 4.1.1 ESPECIFICIDAD.

En la tabla No. 1 se presentan los resultados de la evaluación de la especificidad (método indicador de control de calidad)

Muestra	Replica	Absorbancia $\lambda = 248 \text{ nm.}$
Placebo	1	DESPRECIABLE
Muestra	1	0.216
	2	0.214
S.R*	1	0.223

\* Solución de Acetaminofén sustancia de referencia.

TABLA 1. RESULTADOS DE LA ESPECIFICIDAD DEL METODO

En las figura No. 1 y No. 2 se presentan los espectrogramas obtenidos para evaluar especificidad del método. En la figura No 1 se muestran los espectrogramas obtenidos después de aplicar el método a las siguientes muestras:

Solución de Referencia

Placebo cargado al 100% de Acetaminofén (por duplicado).

En la figura No. 2 se presenta el espectrograma obtenido después de aplicar el método al placebo cargado con todos los componentes de la formulación excepto Acetaminofén.

Analizando los datos de la tabla No.1 y los espectrogramas obtenidos, se deduce que el método propuesto, para la determinación de acetaminofén en las cápsulas en estudio es específico, ya que cumple con los criterios de aceptación que a continuación se mencionan :

✱ El placebo cargado con todos los componentes de la formulación excepto Acetaminofén, no presenta absorbancia a 248 nm, lo cual indica que los excipientes y los demás principios activos de la formulación no interfieren al aplicar el método propuesto.

✱ Al efectuar el procedimiento del método analítico propuesto para la valoración de acetaminofén en la solución de referencia y el placebo cargado al 100% de Acetaminofén, se encuentra que los espectrogramas obtenidos, son semejantes pues presentan un máximo de absorbancia a 248 nm, (que es la longitud de onda reportada en la literatura para el Acetaminofén), además de que las absorbancias son cercanas, lo que permite afirmar que el método propuesto es específico.

## ESPECIFICIDAD DEL METODO.

Figura No. 1

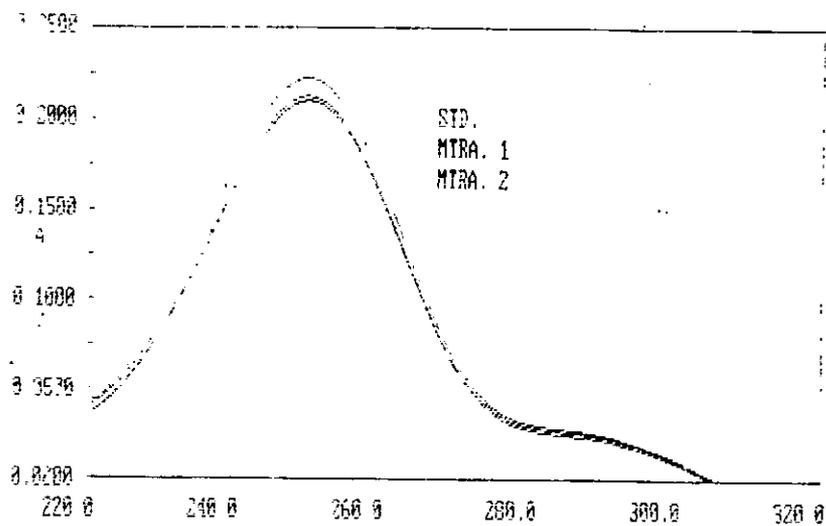
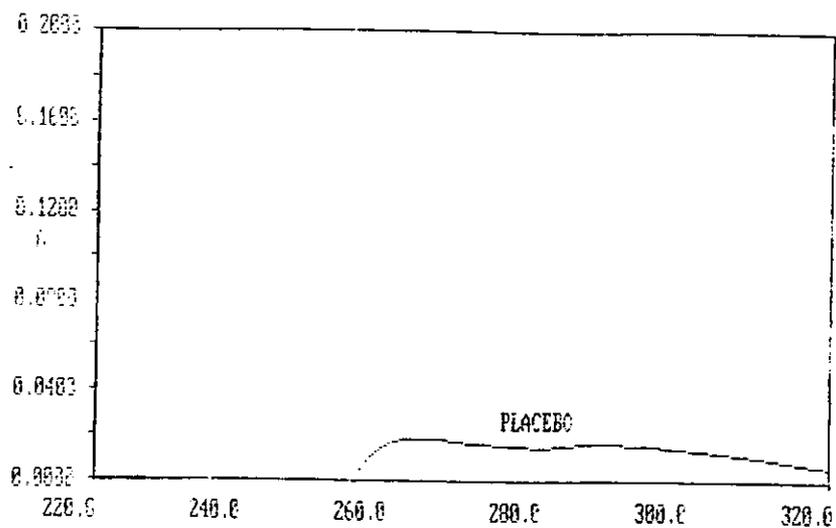


Figura No.2



## PARA EL SISTEMA.

## 4.1.2 LINEALIDAD

En la tabla No. 2 se presentan los resultados obtenidos para la linealidad del sistema, y en la tabla No. 3, los datos de la regresión lineal de los datos obtenidos.

Concentración		Absorbancia	Factor de Respuesta. Abs/conc.
%	$\mu\text{g/ml}$		
80	1.92	0.178	0.0927
	1.92	0.180	0.0937
90	2.16	0.199	0.0921
	2.16	0.201	0.0930
100	2.4	0.228	0.0950
	2.4	0.230	0.0958
110	2.76	0.258	0.0934
	2.76	0.255	0.0923
120	2.88	0.269	0.0934
	2.88	0.270	0.0937

TABLA No. 2 RESULTADOS DE LA LINEALIDAD DEL SISTEMA.

Promedio de concentración ( $\mu\text{g/ml}$ )	Promedio de absorbancias	Resultados de regresión lineal
1.92	0.179	
2.16	0.200	
2.4	0.229	$r = 0.9973$
2.76	0.256	$r^2 = 0.9947$
2.88	0.269	

TABLA No 3 RESULTADOS DE LA REGRESION LINEAL.

Desviación estándar = $1.14 \times 10^{-3}$
Promedio del factor = 0.0935
Coefficiente de variación = 1.2 %

Analizando los resultados anteriores, se puede decir que el sistema de medición es lineal ya que el coeficiente de variación, de correlación y de determinación cumplen con los criterios de aceptación tal como se muestra a continuación:

✳ El coeficiente de correlación ( $r$ ).

El coeficiente de correlación obtenido experimentalmente fue de 0.997 por lo tanto cumple con el criterio de aceptación que indica que  $r \geq 0.99$ .

✳ El coeficiente de determinación ( $r^2$ ).

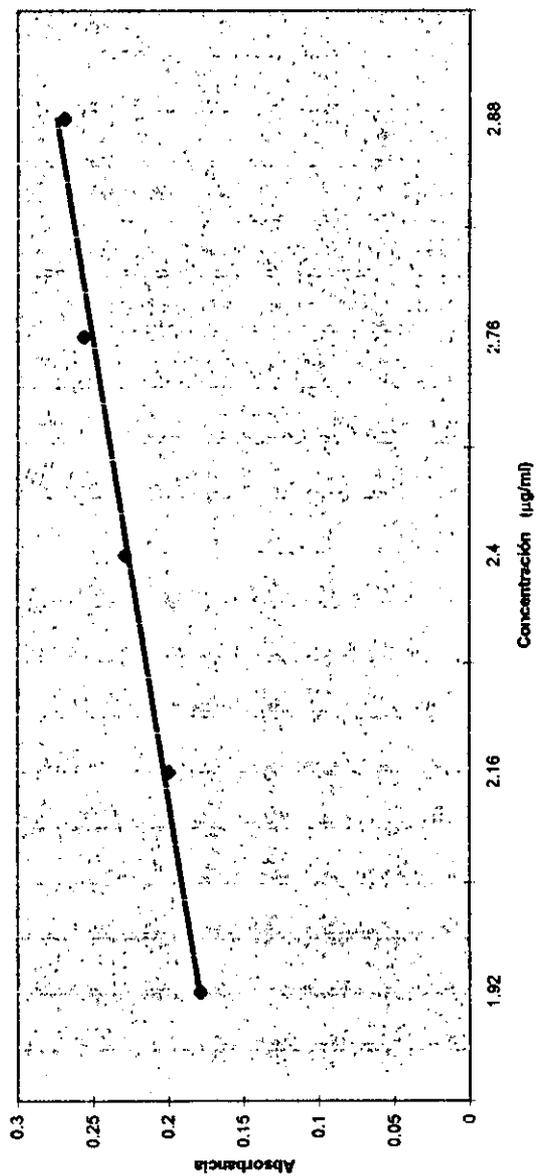
El coeficiente de determinación obtenido experimentalmente cumple con el criterio de aceptación  $r^2 \geq 0.98$  y el valor obtenido experimentalmente fue de 0.99.

✳ El coeficiente de variación .

El coeficiente de variación obtenido 1.2 % es menor que 1.5 %, que es el establecido.

En la gráfica se observa la tendencia lineal de los datos.

### LINEALIDAD DEL SISTEMA



GRAFICA No. 1 LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA ACETAMINOFEN.

#### 4.1.3 PRECISION (EVALUADA COMO REPETIBILIDAD)

La tabla No. 4 Muestra los resultados obtenidos para la evaluación de la precisión del sistema.

Replica No.	Respuesta Absorbancia
1	0.233
2	0.230
3	0.233
4	0.230
5	0.230
6	0.228

TABLA No. 4 RESULTADOS DE LA PRECISION DEL SISTEMA.

#### COEFICIENTE DE VARIACION.

Desviación estándar = $1.97 \times 10^{-3}$
Coefficiente de variación = 0.85 %
Promedio de la respuesta = 0.230

Analizando los resultados anteriores, se puede decir que el sistema de medición es preciso ya que el coeficiente de variación, cumple con los criterios de aceptación, tal como se muestra a continuación:

✱ Coeficiente de variación .

El coeficiente de variación obtenido 0.9 % es menor que 1.5%, que es el límite establecido.

## PARA EL METODO.

## 4.1.4 LINEALIDAD.

En la tabla No. 5 se presentan los resultados obtenidos de la cantidad adicionada de acetaminofén a placebos, la cantidad encontrada y el porcentaje correspondiente, para la linealidad del método. En la tabla No. 6 se muestran los resultados de la regresión lineal de los datos obtenidos.

Concentración		Cantidad adicionada (mg)	Cantidad recuperada (mg)	Porciento recuperada
%	$\mu\text{g/ml}$			
80	1.92	120.0	120.80	100.67
		120.0	117.72	98.10
		120.0	118.95	99.13
100	2.40	150.0	150.12	100.08
		150.0	149.47	99.64
		150.0	149.47	99.64
120	2.88	180.0	177.44	98.57
		180.0	180.0	100.00
		180.0	178.72	99.29

NOTA: En la columna del porciento se refiere al 100 % del análisis.

TABLA No. 5 RESULTADOS DE LA LINEALIDAD DEL METODO.

Promedio de cantidad adicionada (mg)	Promedio de cantidad encontrada (mg).	Resultados de regresión lineal.
120	119.15	$b = 0.2794$
150	149.68	$m = 0.9927$
180	178.72	$r = 0.9991$ $r^2 = 0.9982$

TABLA No. 6 RESULTADO DE LA REGRESION LINEAL

A continuación se muestran los resultados, de las pruebas estadísticas realizadas:

◆ Ordenada al origen:

$t_{cal} = 0.0048$

$t_{tab}(8, 0.975) = 2.3060$

Intervalo de confianza =  $0.2794 \pm 131.58$

Límite superior = 131.85

Límite inferior = -131.30

◆ Pendiente:

$t_{cal} = -0.3775$

$t_{tab}(8, 0.975) = 2.3060$

Intervalo de confianza =  $0.9927 \pm 0.0445$

Límite superior = 1.0372

Límite inferior = 0.9481

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calculada	F tablas
Regresión	1	5316.83	5316.83	2617.83	12.25
error de regresión	7	14.22	2.031		
falta de ajuste	1	-137081.84	-137081.84	-5.99	5.99
error puro	6	137096.06	22849.39		

TABLA No 7 TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA.

Analizando los resultados anteriores se deduce que el método de medición es lineal, puesto que la ordenada al origen, la pendiente y los coeficientes de determinación y correlación cumplen con los criterios de aceptación como se señalan a continuación.

✳ Ordenada al origen (b).

Como  $|t_{\text{cal}}| < t_{\text{tab}}(8, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 0, entonces se acepta  $H_0$ , y se considera que el valor de la ordenada al origen obtenida en forma experimental, no es significativamente diferente de 0.

✳ Pendiente (m)

Como  $|t_{\text{cal}}| < t_{\text{tab}}(8, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 1, entonces se acepta  $H_0$ , y se considera que el valor de la pendiente obtenida en forma experimental, no es significativamente diferente de 1.

✳ Coeficiente de correlación (r)

El coeficiente de correlación obtenido experimentalmente fue de 0.9992 por lo tanto cumple con el criterio de aceptación que indica que  $r \geq 0.99$

✳ Coeficiente de determinación ( $r^2$ ).

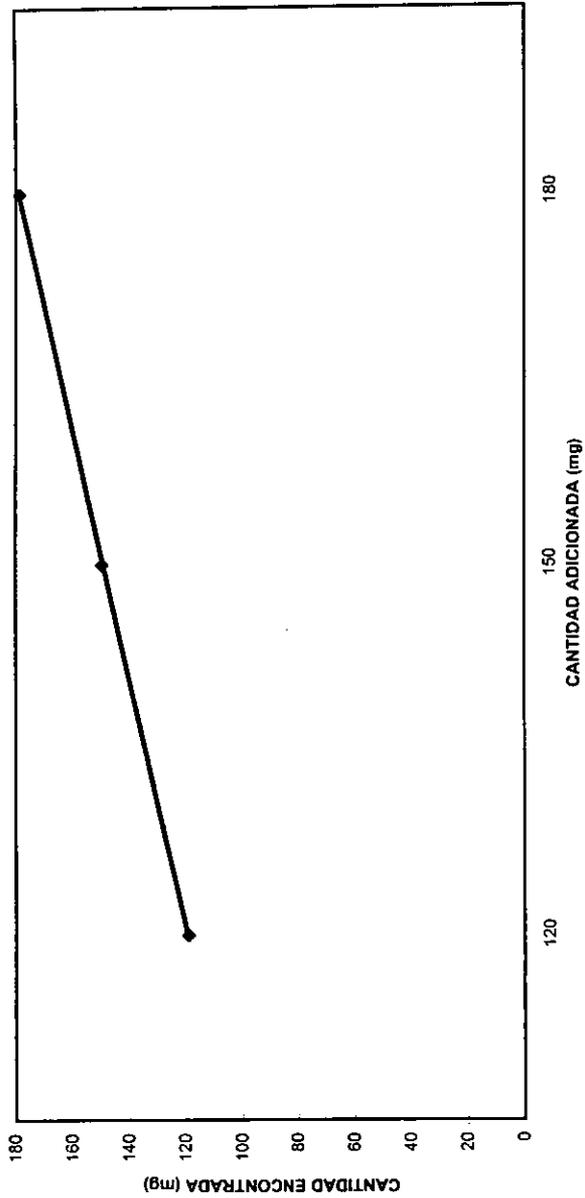
El coeficiente de determinación obtenido experimentalmente cumple con el criterio de aceptación ( $r^2 \geq 0.98$ ) y el valor obtenido experimentalmente fue de 0.9985.

✳ Análisis de varianza.

Como  $F_{\text{rcal}} \geq F_{\text{Rtab}}(g.l.r., g.l.er., 0.01)$  y  $F_{\text{Fcal}} < F_{\text{FAtab}}(g.l.fa., g.l.ep., 0.05)$  el modelo lineal es correcto para describir la relación entre la cantidad adicionada y la cantidad encontrada.

En la gráfica se observa la tendencia lineal de los datos

LINEALIDAD DEL METODO



GRAFICA No. 2 LINEALIDAD DEL METODO PARA ACETAMINOFEN

#### 4.1.5 REPETIBILIDAD Y EXACTITUD DEL METODO

La tabla No. 8 muestra los datos que son utilizados para la evaluación de estos parámetros.

Replica No.	Cantidad adicionada (mg)	Cantidad encontrada (mg)	Porcentaje Recuperado
1	150.0	149.64	99.64
2	150.0	150.12	100.08
3	150.0	149.47	99.64
4	150.0	150.12	100.08
5	150.0	149.47	99.64
6	150.0	149.47	99.64

TABLA No. 8 DATOS PARA DETERMINAR LA EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL METODO.

#### REPETIBILIDAD.

Coefficiente de variación:

Desviación estándar = 0.23
Coefficiente de variación = 0.2%
Promedio del % de recobro = 99.78%

Al analizar los resultados, se deduce que el método es repetible ya que :

✳ El coeficiente de variación obtenido 0.2% es menor que 1.5 %, que es el límite establecido.

## EXACTITUD.

Valores individuales de % recobro.

99.64
100.08
99.64
100.08
99.64
99.64

A continuación se muestran los resultados, de las pruebas estadísticas realizadas.

$$t_{\text{cal}} = -2.373$$

$$t_{\text{tab}}(5, 0.975) = 2.5706$$

$$\text{Intervalo de confianza} = 99.78 \pm 0.2382$$

$$\text{Límite superior} = 100.01$$

$$\text{Límite inferior} = 99.54$$

Al analizar los resultados, se deduce que el método es exacto puesto que:

- ✱ Los resultados del porcentaje de recobro se encuentra entre 97.0-103.0 %.
- ✱ Al evaluar el valor de la media obtenida en forma experimental, se encuentra que  $|t_{\text{cal}}| < t_{\text{tab}}(5, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 100 %, por lo que se acepta  $H_0$ , lo que indica que la media no es significativamente diferente del 100%.

## 4.1.6. REPRODUCIBILIDAD.

Esta parámetro se determinó en un lote comercial, y se realizó el análisis por 2 analistas en dos días diferentes, por triplicado.

## Resultados del ANALISTA No. 1

Porcentaje de Recobro del Analista 1
99.17
101.70
99.78

TABLA No. 9 RESULTADOS DEL PORCIENTO DE RECOBRO DEL ANALISTA No.1

Desviación estándar = 1.32
Coefficiente de Variación = 1.3%
Promedio del % de recobro = 100.21%

## Resultados del ANALISTA No. 2

Porcentaje de Recobro del Analista 2
100.42
99.25
99.39

TABLA No. 10 RESULTADOS DEL PORCIENTO DE RECOBRO DEL ANALISTA No. 2

Desviación estándar = 0.64
Coefficiente de Variación = 0.6%
Promedio del % de recobro = 99.68%

Cálculo del coeficiente de variación de los 2 analistas.

Analista No.	Por ciento de recobro
1	99.17
	101.70
	99.78
2	100.42
	99.25
	99.39

TABLA No. 11 RESULTADOS DEL PORCIENTO DE RECOBRO DE LOS 2 ANALISTAS.

Desviación estándar = 0.97
Coefficiente de Variación = 1.0%
Promedio del % de recobro = 99.95%

## CRITERIO DE ACEPTACION

✱ Coeficiente de variación:

El coeficiente de variación para el analista No. 1 es de 1.3%, es menor que el 3.0 %, que es el establecido para métodos espectrofotométricos.

✱ El coeficiente de variación para el analista No. 2 es de 0.6%, es menor que el 3.0 %, que es el establecido para métodos espectrofotométricos.

✱ El coeficiente de variación de los dos analistas es de 1.0%, es menor que el 3.0 %, que es el establecido para métodos espectrofotométricos.

## 4.2 PARAMETROS DE VALIDACION PARA DETERMINACION DE MALEATO DE CLORFENIRAMINA.

### 4.2.1 ESPECIFICIDAD.

En la tabla No. 12 se presentan los resultados de la evaluación de la especificidad (método indicador de control de calidad)

Muestra	Replica	Absorbancia $\lambda = 478 \text{ nm.}$
Placebo	1	DESPRECIABLE
Muestra	1	0.100
S.R*	1	0.112

• Solución de Maleato de clorfeniramina sustancia de referencia

TABLA No. 12 RESULTADOS DE LA ESPECIFICIDAD DEL METODO.

En las figura No. 3 y No. 4 se presentan los espectrogramas obtenidos para evaluar especificidad del método. En la figura No 3 se muestran los espectrogramas obtenidos después de aplicar el método a las siguientes muestras:

Solución de Referencia

Placebo cargado al 100% de Maleato de Clorfeniramina.

En la figura No. 4 se presenta el espectrograma obtenido después de aplicar el método al placebo cargado con todos los componentes de la formulación excepto Maleato de Clorfeniramina.

Analizando los datos de la tabla No.12 y los espectrogramas obtenidos, se deduce que el método propuesto, para la determinación de Maleato de Clorfeniramina en las cápsulas en estudio es específico, ya que cumple con los criterios de aceptación que a continuación se mencionan :

✘ El placebo cargado con todos los componentes de la formulación excepto Maleato de Clorfeniramina, no presenta absorbancia a 478 nm, lo cual indica que los excipientes y los demás principios activos de la formulación no interfieren al aplicar el método propuesto.

✘ Al efectuar el procedimiento del método analítico propuesto para la valoración de Maleato de Clorfeniramina en la solución de referencia y el placebo cargado al 100% de Maleato de Clorfeniramina, se encuentra que los espectrogramas obtenidos, son semejantes pues presentan un máximo de absorbancia a 478 nm, (que es la longitud de onda reportada en la literatura para el Maleato de Clorfeniramina), además de que las absorbancias son cercanas, lo que permite afirmar que el método propuesto es específico.

## ESPECIFICIDAD DEL METODO.

Figura No. 3

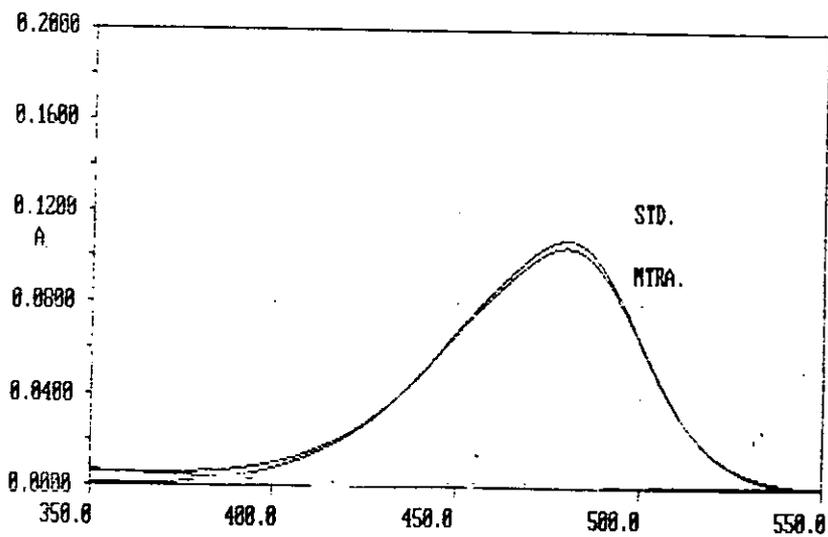
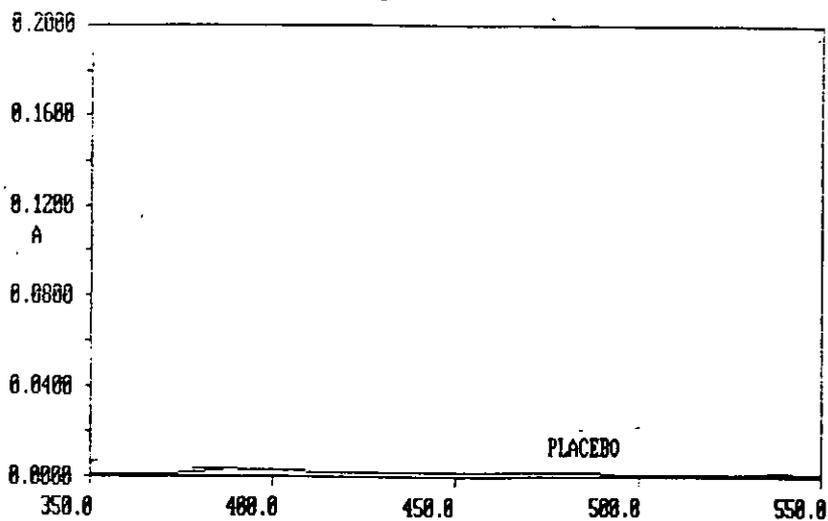


Figura No.4



## PARA EL SISTEMA.

## 4.2.2 LINEALIDAD

En la tabla No. 13 se presentan los resultados obtenidos en la linealidad del sistema, y en la tabla No. 14, los resultados de la regresión lineal de los datos obtenidos.

Concentración		Absorbancia	Factor de Respuesta Abs/conc.
%	$\mu\text{g/ml}$		
80	3.2	0.112	0.0350
	3.2	0.110	0.0343
90	3.6	0.126	0.0350
	3.6	0.124	0.0344
100	4.0	0.139	0.0347
	4.0	0.140	0.0350
110	4.4	0.150	0.0340
	4.4	0.152	0.0345
120	4.8	0.166	0.0345
	4.8	0.170	0.0354

TABLA No. 13 RESULTADOS DE LA LINEALIDAD DEL SISTEMA.

Promedio de concentración ( $\mu\text{g/ml}$ )	Promedio de absorbancias	Resultados de regresión lineal
3.2	0.111	
3.6	0.125	
4.0	0.139	$r = 0.9986$
4.4	0.151	$r^2 = 0.9973$
4.8	0.168	

TABLA No 14 RESULTADOS DE LA REGRESION LINEAL.

Desviación estándar = $3.92 \times 10^{-4}$
Promedio del factor = 0.0347
Coefficiente de variación = 1.1 %

Analizando los resultados anteriores, se puede decir que el sistema de medición es lineal ya que el coeficiente de variación, de correlación y de determinación cumplen con los criterios de aceptación tal como se muestra a continuación:

✱ El coeficiente de correlación ( $r$ ).

El coeficiente de correlación obtenido experimentalmente fue de 0.9986 por lo tanto cumple con el criterio de aceptación que indica que  $r \geq 0.99$ .

✱ El coeficiente de determinación ( $r^2$ ).

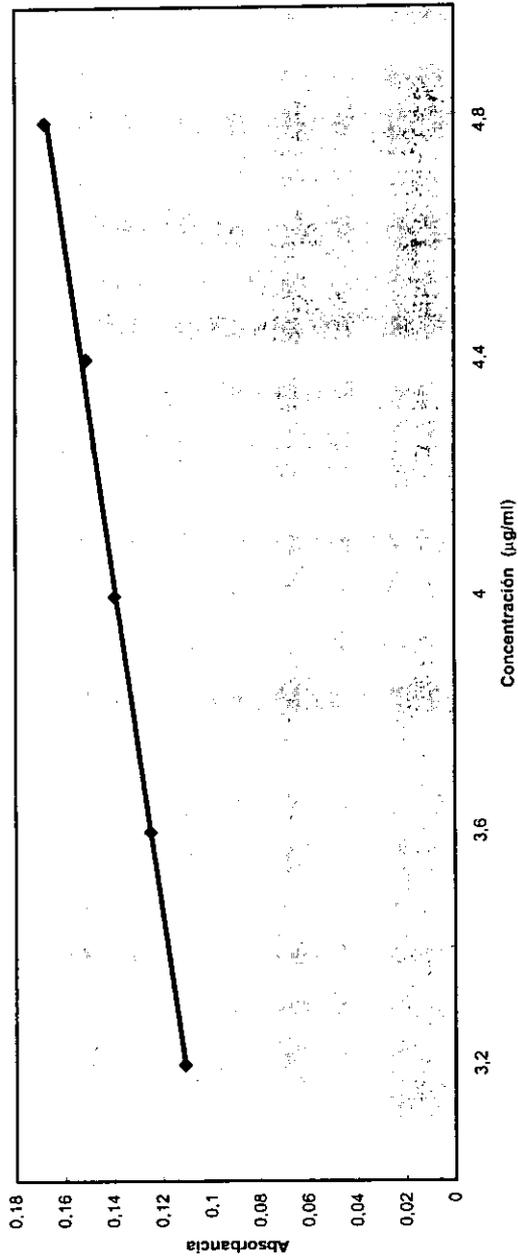
El coeficiente de determinación obtenido experimentalmente cumple con el criterio de aceptación  $r^2 \geq 0.98$  y el valor obtenido experimentalmente fue de 0.99.

✱ El coeficiente de variación .

El coeficiente de variación obtenido 1.1 % es menor que 1.5 %, que es el establecido.

En la gráfica se observa la tendencia lineal de los datos

**LINEALIDAD DEL SISTEMA**



**GRAFICA No.3 LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA MALEATO DE CLORFENIRAMINA**

### 4.2.3 PRECISION (EVALUADA COMO REPETIBILIDAD)

La tabla No. 15 muestra los resultados obtenidos para la evaluación de la precisión del sistema.

Replica No.	Respuesta Absorbancia
1	0.135
2	0.138
3	0.137
4	0.138
5	0.139
6	0.137

TABLA No. 15 RESULTADOS DE LA PRECISION DEL SISTEMA

#### COEFICIENTE DE VARIACION.

Desviación estándar = $1.36 \times 10^{-3}$
Coefficiente de variación = 1.0%
Promedio de la respuesta = 0.137

Analizando los resultados anteriores, se puede decir que el sistema de medición es preciso ya que el coeficiente de variación, cumple con los criterios de aceptación, tal como se muestra a continuación:

✳ Coeficiente de variación .

El coeficiente de variación obtenido 1.0% es menor que 1.5 %, que es el límite establecido.

## PARA EL METODO:

## 4.2.4 LINEALIDAD

En la tabla No. 16 se presentan los resultados obtenidos de la cantidad de maleato de clorfeniramina adicionado a placebos, la cantidad encontrada y el porcentaje correspondiente, para la linealidad del método, y en la tabla No. 16, se muestra los resultados de la regresión lineal de los datos obtenidos.

Concentración		Cantidad adicionada (mg)	Cantidad recuperada (mg)	Porciento recuperado
%	µg/ml			
80	3.2	1.6	1.57	98.42
		1.6	1.59	99.34
		1.6	1.59	99.34
100	4.0	2.0	1.98	98.81
		2.0	2.00	100.26
		2.0	1.99	99.53
120	4.8	2.4	2.38	99.09
		2.4	2.36	98.51
		2.4	2.39	99.67

TABLA No 16 RESULTADOS DE LA LINEARIDAD DEL METODO.

Promedio de cantidad adicionada (mg)	Promedio de cantidad encontrada (mg).	Resultados de regresión lineal.
1.6	1.58	$b = 4.2 \times 10^{-4}$
2.0	1.99	$m = 0.992$
2.4	2.38	$r = 0.9994$ $r^2 = 0.9988$

TABLA No. 17 RESULTADOS DE LA REGRESION LINEAL

A continuación se muestran los resultados, de las pruebas estadísticas realizadas:

◆ Ordenada al origen:

$$t_{\text{cal.}} = 5.5 \times 10^{-4}$$

$$t_{\text{tab.}}(8, 0.975) = 2.3060$$

$$\text{Intervalo de confianza} = 4.2 \times 10^{-4} \pm 1.7502$$

$$\text{Límite superior} = 1.7506$$

$$\text{Límite inferior} = -1.7498$$

◆ Pendiente:

$$t_{\text{cal.}} = -7.8 \times 10^{-3}$$

$$t_{\text{tab.}}(8, 0.975) = 2.3060$$

$$\text{Intervalo de confianza} = 0.9920 \pm 0.4704$$

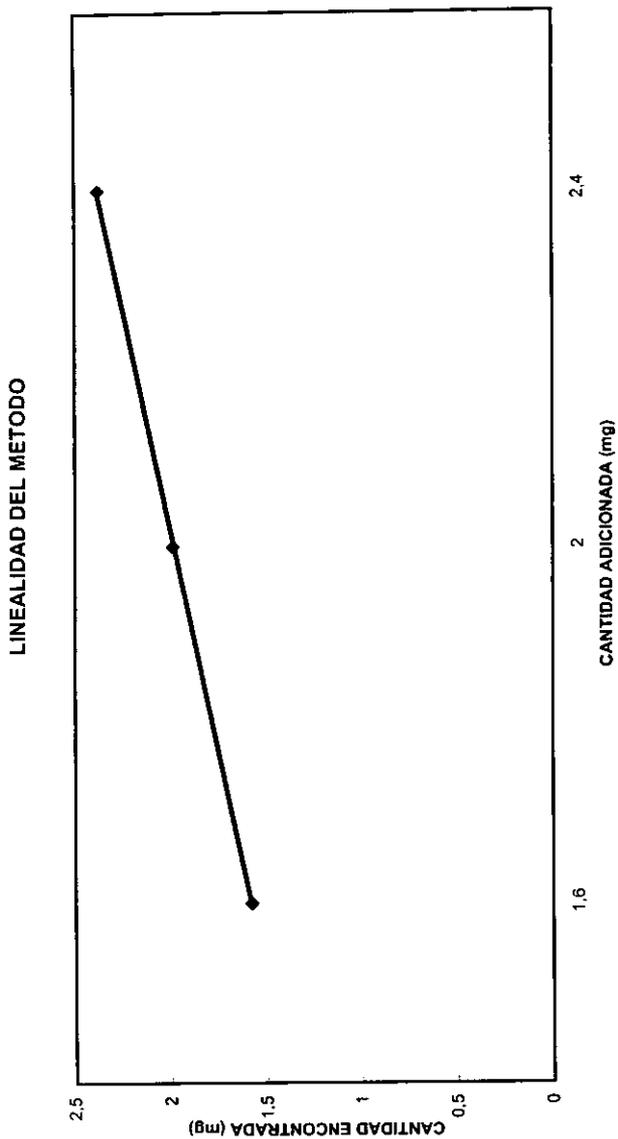
$$\text{Límite superior} = 1.4624$$

$$\text{Límite inferior} = 0.5215$$

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calculada	F tablas
Regresión	1	0.9816	0.9816	6033.03	12.25
error de regresión	7	$1.1 \times 10^{-3}$	$1.6 \times 10^{-4}$		
falta de ajuste	1	69.8215	69.82	-6.0034	5.99
error puro	6	-69.8200	-11.63		

TABLA No 18 TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA.

En la gráfica se observa la tendencia lineal de los datos



GRAFICA No. 4 LINEALIDAD DEL METODO PARA MALEATO DE CLORFENIRAMINE

Analizando los resultados anteriores se deduce que el método de medición es lineal, puesto que la ordenada al origen, la pendiente y los coeficientes de determinación y correlación cumple con los criterios de aceptación como se señalan a continuación.

✳ Ordenada al origen (b).

Como  $|t_{cal}| < t_{tab}(8, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 0, entonces se acepta  $H_0$ , y se considera que el valor de la ordenada al origen obtenida en forma experimental, no es significativamente diferente de 0.

✳ Pendiente (m)

Como  $|t_{cal}| < t_{tab}(8, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 1, entonces se acepta  $H_0$ , y se considera que el valor de la pendiente obtenida en forma experimental, no es significativamente diferente de 1.

✳ Coeficiente de correlación (r)

El coeficiente de correlación obtenido experimentalmente fue de 0.9982 por lo tanto cumple con el criterio de aceptación que indica que  $r \geq 0.99$

✳ Coeficiente de determinación ( $r^2$ ).

El coeficiente de determinación obtenido experimentalmente cumple con el criterio de aceptación ( $r^2 \geq 0.98$ ) y el valor obtenido experimentalmente fue de 0.99.

✳ Análisis de varianza.

Como  $F_{Rcal} \geq F_{Rtab}(g.l.r., g.l.er., 0.01)$  y  $F_{Acal} < F_{Atab}(g.l.fa, g.l.ep., 0.05)$  el modelo lineal es correcto para describir la relación entre la cantidad adicionada y la cantidad encontrada.

#### 4.2.5 REPETIBILIDAD Y EXACTITUD DEL METODO.

En la tabla No 19 muestra los datos que son utilizados que son utilizados para la evaluación de estos parámetros.

Replica No.	Cantidad adicionada (mg)	Cantidad recuperada (mg)	Porcentaje recuperado
1	2.0	1.99	99.53
2	2.0	1.99	99.53
3	2.0	2.00	100.26
4	2.0	1.99	99.53
5	2.0	1.97	98.81
6	2.0	2.00	100.26

TABLA No 19 DATOS PARA DETERMINAR LA EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL METODO

#### REPETIBILIDAD.

Coefficiente de variación:

Desviación estándar = 0.55
Coefficiente de variación = 0.5%
Promedio = 99.65%

Al analizar los resultados, se deduce que el método es repetible ya que :

✱ El coeficiente de variación obtenido 0.5% es menor que 1.5 %, que es el límite establecido.

## EXACTITUD.

Valores individuales de % recobro.

99.53
99.53
100.26
99.53
98.81
100.26

A continuación se muestran los resultados, de las pruebas estadísticas realizadas.

$$t_{\text{cal}} = -1.0262$$

$$t_{\text{tab}}(5, 0.975) = 2.5706$$

$$\text{Intervalo de confianza} = 99.95 \pm 0.6261$$

$$\text{Límite superior} = 100.57$$

$$\text{Límite inferior} = 99.32$$

Al analizar los resultados, se deduce que el método es exacto puesto que:

✱ Los resultados del porcentaje de recobro se encuentran entre 97.0-103.0 %.

✱ Al evaluar el valor de la media obtenida en forma experimental, se encuentra que  $|t_{\text{cal}}| < t_{\text{tab}}(5, 0.975)$  y los límites de confianza incluyen al 100 %, por lo que se acepta  $H_0$ , lo que indica que la media no es significativamente diferente del 100%.

#### 4.2.6 REPRODUCIBILIDAD

Este parámetro se determinó en un lote comercial, y se realizó el análisis por 2 analistas en dos días diferentes, por triplicado.

##### Resultados del ANALISTA No. 1

Porcentaje de Recobro del Analista 1
99.63
99.26
99.98

TABLA No. 20 RESULTADOS DEL PORCIENTO DE RECOBRO DEL ANALISTA No. 1

Desviación estándar = 0.36
Coefficiente de Variación = 0.4%
Promedio = 99.62 %

##### Resultados del ANALISTA No. 2

Porcentaje de Recobro del Analista 2
100.50
100.31
99.95

TABLA No. 21 RESULTADOS DEL PORCIENTO DE RECOBRO DEL ANALISTA No. 2

Desviación estándar = 1.37
Coefficiente de Variación = 1.3 %
Promedio del % de recobro = 100.93%

Cálculo del coeficiente de variación de los 2 analistas.

Analista No.	Porcentaje de recobro
1	99.63
	99.26
	99.98
2	102.5
	100.31
	99.95

TABLA No. 22 RESULTADOS DEL PORCIENTO DE RECOBRO DE LOS DOS ANALISTAS

Desviación estándar = 1.148
Coefficiente de Variación = 1.1 %
Promedio del % de recobro = 100.27%

### CRITERIO DE ACEPTACION

✱ El coeficiente de variación

El coeficiente de variación para el analista No. 1 es de 0.4% es menor que el 3.0 %, que es el establecido para métodos espectrofotométricos.

✖ El coeficiente de variación para el analista No. 2 es de 1.3%, es menor que el 3.0%, que es el establecido para métodos espectrofotométricos.

✖ El coeficiente de variación de los dos analistas es de 1.1%, es menor que el 3.0 %, que es el establecido para métodos espectrofotométricos.

---

## CAPITULO V

## CONCLUSIONES

---

## 5.1 RESPECTO AL ACETAMINOFEN

Se desarrolló un método espectrofotométrico indicador de Control de Calidad, para cuantificar Acetaminofen en cápsulas, que también contienen Maleato de Clorfeniramina, Clorhidrato de Amantadina y Clorhidrato de Fenilpropanolamina.

5.2. Basándose en los resultados obtenidos al efectuar las pruebas para validar el procedimiento analítico propuesto para la determinación de acetaminofén, en las cápsulas estudiadas, se plantean las siguientes conclusiones:

### 5.2.1 ESPECIFICIDAD .

El método propuesto para la valoración de acetaminofén, en cápsulas, es específico, ya que el placebo presentó una absorbancia despreciable, lo que indica que no hay interferencia significativa por parte de las sustancias presentes en la formulación para la determinación de acetaminofén.

Así mismo, los espectrogramas de absorción obtenidos después de efectuar el procedimiento analítico en la sustancia de referencia y en las cápsulas, fueron semejantes, lo cual corrobora que la absorbancia de la muestra problema, es debida únicamente al acetaminofén.

### PARA EL SISTEMA.

#### 5.2.2 LINEALIDAD.

El sistema, para el método propuesto para valorar acetaminofén en cápsulas es lineal, ya que en la gráfica No. 2 se muestra la tendencia lineal del sistema al valorar acetaminofén, sustancia de referencia, en un intervalo de concentraciones entre el 80% y el 120%, considerando como el 100% la concentración señalada en el procedimiento del método analítico.

En cuanto a el coeficiente de correlación obtenido experimentalmente fue mayor de 0.99 por lo que se afirma que existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la propiedad medida.

### 5.2.3 PRECISION.

El sistema, para el método propuesto para valorar acetaminofén en cápsulas es repetible, ya que en las pruebas realizadas con la sustancia de referencia, se obtuvo un coeficiente de variación menor de 1.5 %.

### PARA EL METODO

### 5.2.4 LINEALIDAD.

El método propuesto para valorar acetaminofén en cápsulas es lineal ya que en la gráfica No. 1 se muestra la linealidad del método, en un intervalo de concentraciones del 80, 100, y 120 %; ésto quedó comprobado con los valores obtenidos para el coeficiente de correlación que fue mayor a 0.99, y el coeficiente de determinación, mayor de 0.98.

Además al analizar las pruebas de t de student, se encontró que los valores obtenidos de la ordenada al origen y de la pendiente, no son significativamente diferentes de 0 y de 1 respectivamente.

También se pudo observar que en el análisis de varianza la  $F_{Real}$  es mayor que la  $F_{Tab}$ . Y la  $F_{Acal}$  fue menor que la  $F_{A_{lab}}$ , por lo que podemos concluir que existe una relación altamente significativamente entre la cantidad adicionada y la cantidad encontrada.

#### 5.2.5 REPETIBILIDAD.

El método propuesto es repetible , ya que en las pruebas realizadas en las mismas condiciones, con el placebo cargado con acetaminofén al 100%, se obtuvo un coeficiente de variación menor al 3.0% que es el límite establecido para métodos espectrofotométricos.

#### 5.2.6 EXACTITUD.

El método propuesto es exacto, ya que, los resultados en las pruebas realizadas con placebo cargado con acetaminofén al 100 %, demuestran que en las pruebas de t de student aplicadas, el valor de la media experimental no es significativamente diferente del 100 %, además el coeficiente de variación obtenido en las determinaciones fue menor de 3.0 %.

#### 5.2.7 REPRODUCIBILIDAD.

El método propuesto es reproducible, ya que los resultados del coeficiente de variación de cada uno de los analistas y de los 2 analistas juntos fue menor al 3.0% que es el límite establecido para métodos espectrofotométricos.

### 5.3 RESPECTO AL MALEATO DE CLORFENIRAMINA.

Se desarrolló un método espectrofotométrico indicador de Control de Calidad, para cuantificar maleato de clorfeniramina en cápsulas, que también contienen, acetaminofén, clorhidrato de amantadina y clorhidrato de fenilpropanolamina.

5.4 Basándose en los resultados obtenidos al efectuar las pruebas para validar el procedimiento analítico propuesto para la determinación de Maleato de clorfeniramina, en las cápsulas estudiadas, se plantea las siguientes conclusiones:

#### 5.4.1 ESPECIFICIDAD .

El método propuesto para la valoración de maleato de clorfeniramina, en cápsulas, es específico, ya que el placebo presentó una absorbancia despreciable, lo que indica que no hay interferencia significativa por parte de las sustancias presentes en la formulación para la determinación de maleato de clorfeniramina.

Así mismo, los espectrogramas de absorción obtenidos después de efectuar el procedimiento analítico en la sustancia de referencia y en las cápsulas, fueron semejantes, lo cual corrobora que la absorbancia de la muestra problema, es debida únicamente al maleato de clorfeniramina

### PARA EL SISTEMA

#### 5.4.2 LINEALIDAD .

El sistema, para el método propuesto para valorar maleato de clorfeniramina en cápsulas es lineal, ya que en la gráfica No. 4 se muestra la tendencia lineal del sistema al valorar maleato de clorfeniramina, sustancia de referencia, en un intervalo de concentraciones entre 80% y 120%, considerando como 100% la concentración señalada en el procedimiento del método analítico.

En cuanto a el coeficiente de correlación obtenido experimentalmente fue mayor de 0.99 por lo que se afirma que existe una relación altamente significativa entre la cantidad adicionada y la propiedad medida.

#### 5.4.3 PRECISION .

El sistema, para el método propuesto para valorar maleato de clorfeniramin en cápsulas es repetible, ya que en las pruebas realizadas con la sustancia de referencia, se obtuvo un coeficiente de variación menor de 1.5 %..

#### PARA EL METODO

#### 5.4.4 LINEALIDAD.

El método propuesto para valorar maleato de clorfeniramina en cápsulas es lineal ya que en la gráfica No. 3 se muestra la linealidad del método, en concentraciones del 80, 100 y 120%, ésto quedó comprobado con los valores obtenidos para el coeficiente de correlación que fue mayor a 0.99, y el coeficiente de determinación mayor de 0.98.

Además al analizar las pruebas de t de student, se encontró que los valores obtenidos de la ordenada al origen y de la pendiente, no son significativamente diferentes de 0 y de 1 respectivamente.

También se pudo observar que en el análisis de varianza la  $F_{Rcal}$  es mayor que la  $F_{Rtab}$ . Y la  $F_{FAcal}$  fue menor que la  $F_{FAtab}$ , por lo que podemos concluir que existe una relación altamente significativamente entre la cantidad adicionada y la cantidad encontrada.

#### 5.4.5 REPETIBILIDAD.

El método propuesto es repetible , ya que en las pruebas realizadas en las mismas condiciones, con el placebo cargado con maleato de clorfeniramina, se obtuvo un coeficiente de variación menor al 3.0 % que es el límite establecido para métodos espectrofotométricos.

#### 5.4.6 EXACTITUD.

El método propuesto es exacto, ya que, los resultados en las pruebas realizadas con el placebo cargado con maleato de clorfeniramina al 100% demuestran que en las pruebas de t de student aplicadas, el valor de la media experimental no es significativamente diferente del 100 %, además el coeficiente de variación obtenido en las determinaciones fue menor de 3.0 %.

#### 5.4.7 REPRODUCIBILIDAD.

El método propuesto es reproducible, ya que los resultados del coeficiente de variación de cada uno de los analistas y de los 2 analistas juntos fue menor al 3.0% que es el límite establecido para métodos espectrofotométricos.

#### 5.5 CONCLUSION FINAL.

Se cumplió con el objetivo del trabajo, pues se desarrollaron y validaron los métodos para cuantificar acetaminofén y maleato de clorfeniramina en las cápsulas estudiadas.

---

CAPITULO VI

REFERENCIAS  
BIBLIOGRAFICAS

---

REFERENCIAS  
BIBLIOGRAFICAS

- 1.- LITTER M. COMPENDIO DE FARMACOLOGÍA 4 a. EDICIÓN  
EDITORIAL EL ATENEO, ARGENTINA (1988) p.p. 1310, 1349, 1353.
- 2.- KATZUNG, G.B PHARMACOLOGY EXAMINATION & BOARD REVIEW.  
3 TH. EDITION, APPLETON & LANGE, USA (1993) p.p 630, 631.
- 3.- GOODMMAN & GILMAN A. Y COLS. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA  
TERAPEUTICA, 8ª EDICIÓN, EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, MÉXICO (1991)  
, p.p 73, 641.
- 4.- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. SECRETARÍA DE  
SALUD COMISIÓN PERMANENTE DE LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS  
UNIDOS MEXICANOS. 6ª EDICIÓN MÉXICO (1994) p.p. 468-469, 1324-1325
- 5.- BRITISH PHARMACOPOEIA 1993 Vol. I, UNITED KINGDOM (1993) p.p 147, 483
- 6.- REMINGTONS PHARMACEUTICAL SCIENCES. 18 TH EDITION EDIT. MACK  
PUBLISHING COMPANY U.S.A. (1990) p.p 11090
- 7.- SUSAN BUDAVARI THE MERCK INDEX AN ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL,  
DRUGS, AND BIOLOGICALS. 11 EDITION. MERCK & CO., INC., U.S.A. (1989) p.p. 6,  
364
- 8.- DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS. 44ª . EDICIÓN. MÉXICO  
(1998) p.p 368, 558,615,1742,1746..

- 9.- MARTINDDALE \* THE EXTRA PHARMACOPEIA 30ª EDICIÓN (1992) p.p 1431, 1748.
- 10.- USP. 23 THE UNITED STATES PHARMACOPEIA  
NF 18 THE NATIONAL FORMULARY  
OFFICIAL FROM JANUARY 1, 1995. p.p 16, 17, 351.
- 11.- KLAUS FLOREY . ANALYTICAL PROFILES OF DRUG SUBSTANCES.  
ACADEMIC PRESS INC. VOLUMEN 3, p.p 1-109
- 12.- KLAUS FLOREY. ANALYTICAL PROFILES OF DRUG SUBSTANCES. ACADEMIC  
PRESS INC. VOLUMEN 14, p.p 551-596.
- 13.- HIGUCHI, T. AND BODIN, J.I. "PHARMACEUTICAL ANALISIS, EDIT JOHN  
WILEY & SONS U.S.A. (1961) p.p 432, 433.
- 14.- GUÍA PROFESIONAL DE MEDICAMENTOS. MANUAL PARA MÉDICOS,  
ODONTÓLOGOS Y FARMACÉUTICOS. TRADUCCIÓN SEGÚN LA EDICIÓN 1991  
POR Q.F.B. Ma. DEL ROSARIO CARSOLO PACHECO. EDITORIAL. EL MANUAL  
MODERNO. S.A DE C.V. MÉXICO, D.F. p.p 198, 351.
- 15.- COMITÉ DE ELABORACION DE GUIAS OFICIALES DE VALIDACION.  
VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS. SECRETARÍA DE SALUD - COLEGIO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS. MÉXICO, 1991 p.p 1- 54.
- 16.- PHARMA NEWS. ACTUALIZACION EN TECNOLOGIA FARMACEUTICA.  
PROCEDIMIENTOS DE VALIDACION, PARAMETROS Y CRITERIOS DE  
ACEPTACION. VOL. 1 No. 6, MEXICO (1990)

17.- SEMINARIO DE VALIDACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA, MAYO, (1994). FACULTAD DE QUÍMICA U.N.A.M.

18.- TESIS "DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR CAFEÍNA EN UN JARABE QUE TAMBIÉN CONTIENE ACETAMINOFÉN, MALEATO DE CLORFENIRAMMINA Y CLORHIDRATO DE FENILPROPANOLAMINA".

JOSE ALEJANDRO FRIAS HURTADO. 1995.

19.- BARBARA MCUAN.

MANUAL DE CONSULTA PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD. EL MANUAL MODERNO S.A DE C.V.

p.p 146-148 , 498-499.

20.- JOURNAL OF VALIDATION TECHNOLOGY.

VALIDATION OF ANALYTICAL METHODOLOGY.

VOL. 3 NUMBER 3 MAY 1997 p.p. 275-280.

21.- GUIDELINE FOR SUBMITTING SAMPLES & ANALITICAL DATA FOR METHODS VALIDATION , FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. USA.

22.-WAYNE WD. BIOESTADISTICA.

3ª EDICION, EDITORIAL LIMUSA , 1990.

23.- CLARK E.G. INSOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS 2ª EDITION, THE FARMACEUTICAL PRESS 1986. p.p. 255,465-466.

---

## ANEXO I

---

# ANEXO I

## LINEARIDAD DEL SISTEMA Y DEL METODO.

1.- Transformaciones matemáticas utilizadas en el análisis de regresión, para determinar la linealidad del sistema y del método.

a) Cálculo para la pendiente (m) de la línea de regresión.

$$m = \frac{Nt (\Sigma xy) - (\Sigma x) (\Sigma y)}{Nt (\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2}$$

b) Cálculo para la ordenada al origen (b) de la línea de regresión.

$$b = \frac{\Sigma y - m \Sigma x}{Nt}$$

c) Cálculo para el coeficiente de determinación ( $r^2$ )

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

d) Cálculo para el coeficiente de regresión (r)

$$r = (r^2)^{1/2}$$

Donde :

N = Número de datos

x = Cantidad adicionada del fármaco

y = Cantidad encontrada del fármaco.

e) Cálculos preliminares para el coeficiente de variación:

Calcular para cada punto de la linealidad del sistema el siguiente factor:

$$F = \frac{\text{Propiedad medida (y)}}{\text{conc. de la dilución de la solución patrón (x)}}$$

Cálculos finales para el coeficiente de variación:

$$DE = \left[ \frac{N(\Sigma F^2) - (\Sigma F)^2}{N(N-1)} \right]^{1/2}$$

2.- Para conocer si los valores obtenidos experimentales son estadísticamente diferentes a los considerados como teóricos, se aplican pruebas de t y se establecen los límites de confianza para m y para b.

Las hipótesis y las expresiones para la "t de student" son:

a) Ordenada al origen.

$$H_0 : b = \beta \quad \beta = 0$$

$$H_1 : m \neq \beta$$

$$t \text{ cal.} = \frac{b - \beta}{S_{yx} \left[ \frac{\Sigma x^2}{n \Sigma (X_1 - X)} \right]^{1/2}}$$

Desviación Estandar en la dirección y ( $S_{y/x}$ )

$$S_{y/x} = \left[ \frac{\sum (Y_1 - \bar{Y}_1)^2}{n - 2} \right]^{1/2}$$

b) Pendiente:

$$H_0: m = \alpha \quad \alpha = 1$$

$$H_1: m \neq \alpha$$

$$t_{\text{cal.}} = \frac{[(m - \alpha) [S_x] [(n - 1)^{1/2}]]}{S_{y/x}}$$

3.- Intervalos de confianza:

a) Desviación estándar para la ordenada al origen ( $S_b$ )

$$S_b = S_{y/x} \left[ \frac{\sum x_1^2}{n [\sum (X_1 - \bar{X})^2]} \right]^{1/2}$$

b) Desviación Estándar para la pendiente ( $S_m$ )

$$S_m = \frac{S_{y/x}}{[\sum (X_1 - \bar{X})^2]^{1/2}}$$

c) Límite de confianza para la ordenada al origen:

$$L C_b = b \pm [ t \text{ tab } (n - 2, 0.975) ] [S_b]$$

d) Límite de confianza para la pendiente:

$$L C_m = M \pm [ t \text{ tab } (n - 2, 0.975) ] [S_m]$$

Donde :

$m$  = valor de la pendiente experimental

$\alpha$  = valor de la pendiente teórica = 1

$b$  = valor de la ordenada al origen experimental

$\beta$  = valor de la ordenada al origen teórico = 0

$X_1$  = Cantidad adicionada

$Y_1$  = Cantidad encontrada del fármaco

$\bar{X}$  = Media de las cantidades adicionadas

$S_x$  = Desviación Estándar de las cantidades adicionadas

$N$  = Número de replicas (propiedad medida) de cada dilución

$t$  = Número de diluciones

$n$  = Número de determinaciones

$Y_1$  = Los valores de  $Y_1$  son los puntos sobre la línea de regresión calculada y corresponden a los valores individuales de  $X_1$ .

Los valores de  $Y_1$  para un valor dado de  $X_1$  son fácilmente calculados de la ecuación de regresión lineal.

4.- Construcción de la tabla de Análisis de la Varianza:

- a)  $SCr = \text{Suma de cuadrados de regresión.}$   
 $SCr = (m)(\Sigma xy) + (b)(\Sigma y) - (\Sigma y)^2 / n$
- b)  $SCer = \text{Suma de cuadrados del error de regresión.}$   
 $SCer = \Sigma y^2 - (m)(\Sigma xy) - (b)(\Sigma y)$
- c)  $SCep = \text{Suma de cuadrados del error puro.}$   
 $SCep = \Sigma y^2 - (\Sigma y^2) / r$
- d)  $SCfa = \text{Suma de cuadrados de la falta de ajuste.}$   
 $SCfa = SCer - SCep$

**TABLA I**

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F exp.	F tab 0.05*
Regresión	1	SCr	SCr	$F_r = \frac{MCr}{Mcer}$	$F = \frac{gl \text{ num}}{gl \text{ den}}$
Error de regresión	n - 2	SCer	$\frac{SCer}{g.l.e.r}$		
Falta de ajuste	(n-2) - t(r-1)	SCfa	$\frac{SCfa}{g.l.f.a}$	$F_{fa} = \frac{M_{cfa}}{M_{cep}}$	$F = \frac{gl \text{ num}}{gl \text{ den}}$
Error puro	t ( r - 1 )	SCep	$\frac{SCep}{g.l.e.p}$		

t = Número de concentraciones

r = Número de replicaciones por concentración.

n = rt = Número de pares ordenados.

\* F 0.05 = Los valores de F0.05 se obtienen de la tabla de F, localizando el cruce del valor de los grados de libertad (gl) del numerador horizontalmente y el valor de los grados de libertad del denominador verticalmente, para una  $\alpha = 0.05$ .

**REPETIBILIDAD**

Ecuaciones matemáticas para la evaluación de la repetibilidad.

- 1) Determinación de la media ( $\bar{Y}$ ) de los resultados

$$\bar{Y} = \frac{\sum Y_i}{N}$$

2) Determinación de la desviación estándar de los resultados:

$$S = \left[ \frac{N (\sum y^2) - (\sum y)^2}{N (N - 1)} \right]^{1/2}$$

3) Determinar el coeficiente de variación:

$$C.V = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

## EXACTITUD

Ecuaciones matemáticas para la evaluación de la exactitud al 100% del método.

- 1) Cálculo del porcentaje de recobro ( R ) en cada una de las muestras.
- 2) Cálculo de la media aritmética del porcentaje de recobro (  $\bar{R}$  ).

$$\bar{R} = \frac{\sum R_i}{N}$$

3) Cálculo de la desviación estándar del porcentaje de recobro.

$$S = \left[ \frac{N (\sum R^2) - (\sum R)^2}{N (N - 1)} \right]^{1/2}$$

4) Cálculo del coeficiente de variación.

$$C.V = \frac{S}{\bar{R}} \times 100$$

5) Cálculo para la determinación de " t de Student " para la media.

$$H_0: R = \mu$$

donde  $\mu = 100\%$

$$H_1: R \neq \mu$$

$$R - \mu$$

$$t \text{ cal.} = \frac{\quad}{\sigma y}$$

$$\sigma y$$

Donde :

$$\sigma y = S / (N)^{1/2}$$

Intervalo de confianza del porcentaje encontrado ( I.C )

$$I.C = R \pm t (n - 1, 0.975) (\sigma y)$$