

302927

**UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO**

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA UNAM

4  
209



**VALIDACION DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO  
PARA LA VALORACION DEL ACIDO PIPEMIDICO EN  
TABLETAS**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :  
**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

**P R E S E N T A :**

**OSVELIA GUTIERREZ HERRERA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

**VALIDACION DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO PARA LA VALORACION  
DEL ACIDO PIPEMIDICO EN TABLETAS**

1.-	OBJETIVO	1
2.-	CARACTERISTICAS DEL ACIDO PIPEMIDICO	2
	2.1. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS	2
	2.2. MECANISMO DE ACCION	3
	2.3. PROPIEDADES FISICAS	4
3.-	METODO DE OBTENCION DEL ACIDO PIPEMIDICO	7
	3.1. LUGAR DE ORIGEN	7
	3.2. METODO DE OBTENCION	7
4.-	VALORACION DEL ACIDO PIPEMIDICO EN TABLETAS	12
	4.1. ESPECIFICACIONES	12
	4.2. METODO DE VALORACION	13
5.-	VALIDACION	16
	5.1. INTRODUCCION	16
	5.2. OBJETIVO Y HERRAMIENTA	17
	5.3. JUSTIFICACION DEL PROCESO DE VALIDACION	18
	5.4. RESPONSABILIDADES	19
	5.5. DESCRIPCION GENERAL	20
	5.6. CRITERIOS DE ACEPTACION	27
	5.6.1 EXACTITUD	31
	5.6.2 PRECISION	37
	5.6.3 LINEARIDAD	39
	5.6.4 REPRODUCIBILIDAD	45
	5.6.5 SENSIBILIDAD	51
	5.6.6 ESPECIFICIDAD	53
6.-	CONCLUSIONES	54
7.-	BIBLIOGRAFIA	55

1. OBJETIVO

En base a programas definidos de aseguramiento de la calidad y a la necesidad constante de aumentar la eficiencia en la producción de medicamentos, en lo que se refiere a costos y calidad, la validación de métodos de prueba tiene como objetivo - demostrar con un sistema documentado, un determinado método de análisis utilizado en el control de calidad de un medicamento, avala la concentración de los principios activos con un grado de confiabilidad adecuado y definido.

Sabiendo que todos los análisis que se efectuen a un producto en cualquier forma - farmacéutica deben hacerse con métodos analíticos confiables o válidos; contando - para esto con métodos estadísticos o criterios de calidad que nos indiquen la :

- Exactitud
- Precisión
- Linealidad
- Sensibilidad
- Especificidad

Tomando como objetivo de la validación a nivel industrial el mantenimiento de un - programa de aseguramiento de la calidad, que empiece con la adquisición de las ma- terias primas la optimización de los procesos de fabricación, el control del produc- to terminado y la optimización de la maquinaria y herramienta de la planta logrando una reducción significativa de costos; a través de la implementación de costos por prevención, la disminución de costos de evaluación y corrección de fallas internas y externas. Es decir pasando el programa de calidad de la industria de una fase de control correctivo a una fase de control preventivo.

## 2. CARACTERISTICAS DEL ACIDO PIPEMIDICO

### 2.1. Propiedades Farmacológicas

Las infecciones bacterianas de las vías urinarias, han sido a través del tiempo uno de los principales problemas médicos, debido a su frecuencia, resistencia al tratamiento y a su tendencia a recidivar, por lo que han sido objeto de diversos estudios de tipo clínico farmacológico, bioquímico y terapéutico.

Este tipo de infecciones son peligrosas por su tendencia a causar enfermedades renales graves (tal como la pielonefritis) pudiendo también ser fuente de infección para el torrente sanguíneo.

Clinicamente se entiende por infección de las vías urinarias, la aparición de cantidades importantes de bacterias en la orina, considerándose la pielonefritis como una enfermedad resultante de los efectos inmediatos o tardíos de las infecciones del riñón.

En base a lo anterior se observa la importancia que tiene la incorporación de nuevos productos que como el ácido pipemidico complementen o mejoren las características de los ya existentes, demostrando en su aplicación, propiedades terapéuticas similares al ácido nalidixico y al ácido piromidico así como una mayor actividad contra germen Gram negativos del grupo de la Pseudomona aureoginosa que son resistentes al ácido nalidixico.

Su actividad antibacteriana en general es mayor que la del ácido nalidixico, del ácido piromidico, de la ampicilina y de la carbencilina esta actividad bactericida se debe a la inhibición de la síntesis de DNA bacteriano.

Las investigaciones del ácido pipemídico "in vitro" e "in vivo" indican que posee una significativa eficacia, aún en muy bajas concentraciones, contra numerosas.

Cepas bacterianas, en particular *Pseudomona tify*, *Escherichia coli*, *Salmonella tify*, *Kliesbsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* y una gran parte de la flora urinaria.

El ácido pipemídico no es tóxico, se absorbe rápidamente después de la administración oral, no muestra acumulación en el organismo ni inactivación, recobrándose en forma activa preferentemente en la orina y en menor medida en las heces. La concentración en la orina es elevada durante la primera hora después de administrado el medicamento, encontrándose un máximo en la quinta hora y presentándose notable mejora clínica a las 24 horas de su administración.

Su eficacia clínica se manifiesta con una rápida normalización del cuadro sintomático, y una significativa reducción de la temperatura corporal, del número de leucocitos hemáticos y una rápida disminución de los síntomas objetivos (hematuria, bacteriuria) y subjetivos (disuria, estranguria) etc.. La aceptación sistemática del fármaco (evaluada a través del control de los principales parámetros de Laboratorio) y de su función hepática y renal, se demuestra satisfactoriamente, confirmando su elevado índice terapéutico.

## 2.2. Mecanismo de Acción

El ácido pipemídico está desprovisto de efecto bactericida sobre bacterias en etapa no proliferante poseyendo por el contrario acción bactericida sobre la cepas en vías de multiplicación.

El ácido pipemídico ejerce su actividad antibacteriana bloqueando de manera electiva, la replicación del ácido desoxirribonucleico bacteriano.

Hipóticamente, podría sugerirse que el ácido pipemídico por su estructura química, ejerce un mecanismo competitivo con las bases pirimídicas del ácido desoxirribonucleico (DNA), bloqueando su replicación desde el inicio del proceso al inhibir la acción de la DNA polimerasa.

### 2.3. Propiedades Físicas

1.- Nombre Químico

Acido 8-etyl-5,8-dihidro-5-oxo-2-[1-piperazinil] pirido(2,3,d) piridina-6-Carboxilico.

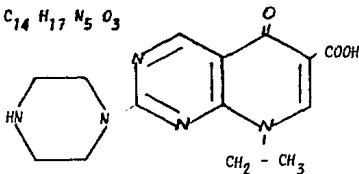
2.- Sinonimos

Acido 8-etyl-5-oxo-2-(piperazinil)-5,8-dihidro-pirido-(2,3-d)-pirimidin-6-carboxilico, - Acido pipemídico, pípram, ácido piperamico.

3.- Fórmula Empírica :

$C_{14} H_{17} N_5 O_3$

4.- Fórmula Desarrollada :



5.- Peso Molecular :

303.33

7.- Descripción :

Polvo blanco o ligeramente amarillento de sa bor amargo, inodoro, higroscópico que se ---

## 8.- Identificación :

obsurece lentamente con la luz.

- a) Espectro Ultravioleta
- b) Espectro Infrarrojo
- c) Cromatografía en capa fina.

## 8a. Absorción al U.V.

NaOH 0.1 N

Máxima de 272 nm  $E_1 \text{ cm} = 1540$

Mínima de 300 nm.

8b. Cromatografía en  
capa fina.

Soporte : Placas de Sílica Gel 60 HF 254

Sistemas de eluyentes : Alcohol isopropílico:

Acido fórmico : Agua. 40:20:10.

Rf = 0.610 - 0.613

## 8c. Absorción al Infrarrojo :

En pastillas de bromuro de potasio de una --  
concentración de 10 mcg se presentan los pi--  
eos característicos.

3400  $\text{cm}^{-1}$  (NH-OH)

1725  $\text{cm}^{-1}$  (C=O Grupo carboxílico)

1620  $\text{cm}^{-1}$  (C=C Grupo aromático)

1450  $\text{cm}^{-1}$  (C=N Grupo aromático)

1620  $\text{cm}^{-1}$  (C=O Grupo cetónico)

## 9.- Solubilidad :

Solución de hidróxido de sodio 0.1N

fácilmente soluble

Acetona - soluble

Solución de ácido clorhídrico 0.1N, metanol y  
cloroformo ligeramente soluble.

Agua y alcohol - muy ligeramente soluble.



10.- pH

6.9 - 7.1

Solución al 1 % a 25°C

11.- Rango de Fusión

247 - 260°C con descomposición

12.- Humedad Karl Fisher

Máximo 1.0 %

### 3.- METODO DE OBTENCION DEL ACIDO PIPEMIDICO

#### 3.1. Lugar de Origen

El compuesto fue sintetizado por M. Pesson y colaboradores en el laboratorio de investigaciones Roger Bellon de París.

Su denominación como ácido 8-etil - 5 - oxo - 2 (piperazinil-1) - 5 - 8 - dihidropiridino - (2,3 - d) pirimidin 6 - carboxílico.

Fue aprobada para la Farmacopea Francesa el 26 de julio de 1974. Apareciendo en 1978 en el diccionario Vidal con el sinónimo de Pipram, y registrado posteriormente en Italia por Milan Farma con el nombre de Pipemil. Caracterizándose por su actividad antibacteriana no sólo para gérmenes Gram Negativos, sino también para algunos Gram Positivos.

#### 3.2. Método de Obtención

El ácido pipemídico se obtiene por síntesis orgánica mediante los siguientes pasos de reacción :

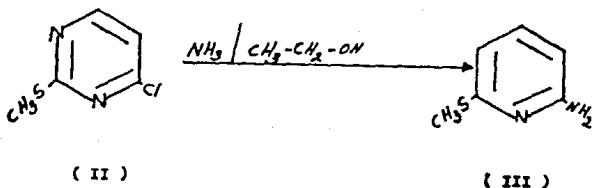
1.- Se hace reaccionar sulfato de S-metil-isotironio con la sal sódica del formil acetato de etilo en un medio ligeramente básico.

El producto de la reacción se separa por filtración y se purifica por cristalización usando metanol y agua.



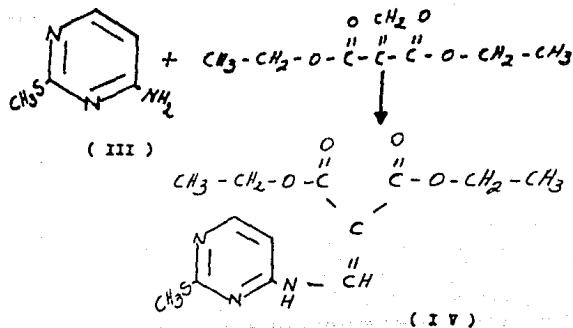
3.- Una mezcla del intermediario II con solución etanólica amoniacal - en exceso, se hace reaccionar en autoclave a 100°C.

El intermediario III se aísla por dilución con agua y se purifica por cristalización en éter etílico.

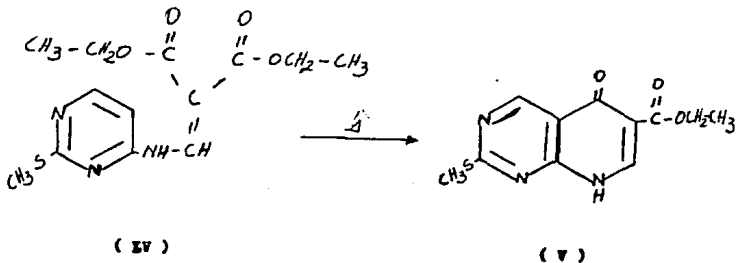


4.- Se hace reaccionar una mezcla equimolecular del intermediario III- y de Malonato de dietoximetileno etilo.

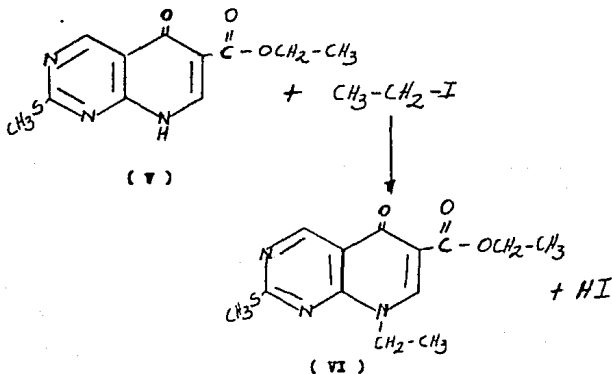
El intermediario IV se aísla por filtración y se purifica por cristalización en etanol.



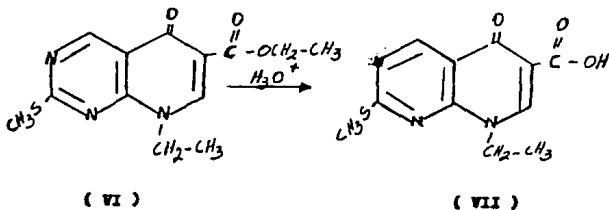
- 5.- El intermediario IV se cicliza con calentamiento, el producto obtenido (intermediario V) se separa por filtración y se purifica -- por cristalización en etanol.



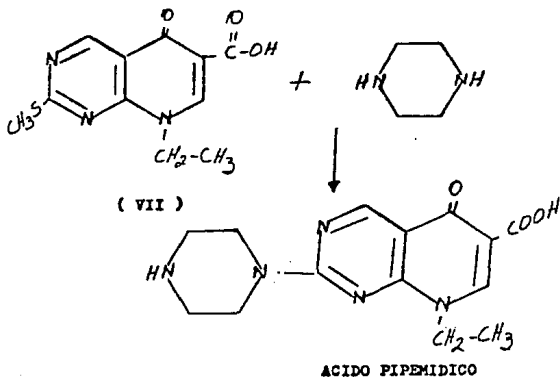
- 6.- Se etila el intermediario V con yoduro de etilo en dimetil formamida. El intermediario VI se aísla por dilución con agua y extracción. Se purifica por cristalización en etanol.



- 7.- El intermediario VI se somete a hidrólisis en medio ácido para obtener el intermediario VII, que se separa por filtración y se purifica por cristalización en metanol.



- 8.- El intermediario VII se hace reaccionar en dimetilformamida con piperazina en exceso; la mezcla de reacción se diluye con agua y se separa por filtración el ácido pipemídico, el cual se purifica por cristalización en dimetil-formamida (2)



## 4.- VALORACION DEL ACIDO PIPEMIDICO EN TABLETAS

## 4.1. Especificaciones

1.-	Descripción	Tableta redonda con una cara ranurada y la otra lisa.
2.-	Color	Amarillo Palido
3.-	Olor	Null
4.-	Sabor	Amargo
5.-	Peso Promedio	550 mg.
6.-	Variación de Peso	95 - 105 %
7.-	Diámetro	13.0 mm.
8.-	Espesor	4.0 - 4.5 mm.
9.-	Dureza	4.0 - 6.0 kgs.
10.-	Friabilidad	Máximo 0.8 % del peso de 20 tabletas
11.-	Humedad	Máximo 3.5 %
12.-	Desintegración	Máximo 15 minutos
13.-	Acido Pipemidico	400.0 mg.
14.-	Límites	95 - 105 %

#### 4.2. Método de Valoración

El fundamento del análisis espectrofotométrico, es la medición de la cantidad de luz absorbida por una solución que contiene disuelta una sustancia capaz de absorber radiaciones electromagnéticas a intervalos de longitud de onda definidos y estrechos, la longitud de onda de la sustancia es característica de configuración química y el poder de emisión radiante disminuye en relación a la concentración de las moléculas absorbentes o de iones encontrados en ese medio. Esos dos factores determinan la proporción de la energía total incidente que emerge.

Lo anterior está relacionado en una ley conocida como ley de Beer.

$$A \propto c$$

Donde :

A = Absorbancia

c = concentración

Equipo :

- Espectrofotómetro Beckman modelo 35
- Balanza Analítica Mettler H 31 AR
- Matraz volumétrico (100,50 ml)
- Pipetas volumétricas (5 ml)
- Barras Magnéticas
- Embudos de Filtración
- Papel filtro Whatman Nº 2



## Reactivos :

- Estandar secundario de Acido pipemídico
- Solución 0.1N de Hidroxido de sodio

## Procedimiento :

Pesar una muestra de polvo finamente pulverizada, equivalente a 100 mg. de ácido -- pipemídico {según peso promedio} depositarlo en un matraz volumétrico de 100 ml, -- agregar solución de hidroxido de sodio 0.1N, agitar mecánicamente durante 15 minutos aforar y filtrar.

Concentración Teórica 1 mg/ml

Del filtrado tomar exactamente medido 5 ml y llevarlo a un matraz volumétrico de -- 100 ml, aforar a la marca con hidroxido de sodio 0.1N, mezclar agitando durante 15 minutos.

Concentración Teórica 0.05 mg/ml

Se hace una última dilución tomando 5 ml y llevarlos a 50 ml con hidroxido de sodio 0.1N .

Concentración Teórica 0.005 mg/ml

Preparar un estandar en iguales condiciones que el problema.

Determinar la absorbancia de la solución estandar y de la solución problema a 272 nm utilizando hidroxido de sodio 0.1N como blanco para ajustar a cero el aparato.

## Cálculos :

$$\frac{A_p \times C_s \times A_{foros} \times F}{A_s \times alicuota \times m} = \text{g ácido pipemídico} / F$$

Donde :

$A_p$  = Absorbancia de la solución problema

$C_s$  = Concentración del estandar

$\bar{P}$  = Peso promedio de la tableta en gramos

$A_s$  = Absorbancia de la solución del estandar

$m$  = Peso de la muestra en gramos.

## 5.- VALIDACION

### 5.1. Introducción

Las regulaciones actuales de las buenas prácticas de manufactura (CGMP Current Good Manufacturing Practice) desprendidos en la legislación de la FDA (Food and Drug Administration U.S.) dan como requerimiento el proceso de validación y control de productos farmacéuticos.

Esta administración publicó en 1983 un review del proceso de validación de productos farmacéuticos que incluye las definiciones y los principios básicos.

Definiendo la validación como un programa que provee un alto grado de aseguramiento de, que un proceso específico cumple consistentemente con sus especificaciones y -- atributos de calidad predeterminados.

En México el Sector Salud creó la necesidad de regular los estudios de validación -- sobre una base lógica y realista, de acuerdo a las actuales posibilidades de la Industria Farmacéutica en México y teniendo como principal objetivo que los productos existentes en el mercado se mantengan en óptimas condiciones durante su vida útil, tomando en cuenta las especificaciones de almacenaje que aparecen en la leyenda -- autorizada.

Desarrollando para esto protocolos específicos que dependen de la forma farmacéutica teniendo en cuenta que el fabricante es el responsable de la validación del medicamento y las autoridades sanitarias son las encargadas de vigilar que esto se cumpla adecuadamente.

Para asegurar la uniformidad e integridad de un producto fabricado por lotes, es necesario la implementación de procedimientos que definan las pruebas de control en -- proceso o pruebas de análisis conducentes a definir en base a una muestra - - -

representativa del material en proceso, este debe ser sujeto a validación que evalúe el grado de variabilidad de las características representativas del material en proceso y del producto terminado.

## 5.2. Objetivo y Herramientas.

El proceso de validación tiene como objetivo efectuar una evaluación a través de la recolección y evaluación de datos de un proceso de fabricación, de preferencia cuando el proceso este en la fase de investigación integrándose en la fase de producción. Incluye necesariamente la evaluación del proceso, de materiales, equipos, -- sistemas, procedimientos y personal.

La evaluación de datos a través del estudio de la estadística nos permite entender el significado y la relación de los datos numéricos obtenidos, ayudando a evaluar - las observaciones, estructurando los datos en forma concisa.

El uso de procedimientos estadísticos para la toma de decisiones tiene considerables ventajas tales como :

- a) Nos permite hacer una descripción exacta de un problema
- b) Nos fuerza a tener definición y exactitud en los procedimientos y pensamientos.
- c) Proporciona datos estadísticos disponibles para sumarizar nuestros resultados en forma conveniente y significativa.
- d) Nos permite conocer las conclusiones generales
- e) Nos permite hacer predicciones
- f) Nos permite analizar algunos de los factores complejos y otros eventos desconocidos.

La base del control estadístico, es la completa y correcta utilización de las herramientas

mientas y la información que ellas nos proporcionan, ya que se basa en la toma de datos, los cuales deben ser recolectados en forma cuidadosa y exacta.

El propósito esencial al recolectar datos es que estos estén bien claros y que reflejen la verdad, si no es así, lo que sucederá es que se tendrán muchos datos, pero no se tomarán acciones.

En el caso de las muestras, éstas deben ser tomadas apegándose a los procedimientos de muestreo y preservación establecidos.

### 5.3. Justificación del Proceso de Validación en Métodos Analíticos.

Existen dos razones importantes para efectuar la validación de métodos de análisis en la industria farmacéutica, la primera y más importante es que el método de análisis es parte integral del sistema de control de calidad del producto. La segunda es que el sistema de prácticas de buena fabricación (CGMP) requiere la validación de los métodos de prueba.

Existen además una gran variedad de razones basadas en la confiabilidad del análisis como son la selección del proveedor, costo de adquisición, etc., que podrían ocasionar ahorros o problemas innecesarios.

Como parte del sistema de Control de Calidad la validación del método de análisis - esta incluido en el ciclo de control, el cual incluye los siguientes pasos:

- 1) Implementación de estándares
- 2) Apego a los estándares definidos
- 3) Toma de acciones correctivas adecuadas cuando no hay apego al estándar.
- 4) Plan de medidas preventivas para evitar desviaciones
- 5) Proyectos para el mejoramiento de los estándares.

Va que el método de valoración es parte integral de los estándares de calidad y --

control de fabricación de medicamentos los conceptos que justifican un programa de aseguramiento de calidad son aplicables al concepto de validación.

Estos conceptos tiene como fundamento el aseguramiento de la calidad del producto - un costo óptimo de fabricación.

#### 5.4. Responsabilidad

El proceso de validación incluye un equipo de trabajo formado por representantes de todas las áreas de la planta [Producción, Calidad, Ingeniería, Investigación y Desarrollo]; tomando en cuenta, el tipo de industria y su organización; un consultor -- externo.

Teniendo definida la estructura del grupo de validación es necesario asignar responsabilidades.

##### Producción

Es necesario que Producción asuma su responsabilidad y que entienda que la médula de la aplicación del aseguramiento de la calidad es el control en el sitio mismo de la producción durante los procesos de diseño y manufactura de manera que se impida calidad mediocre y tener que corregir después de elaborado el producto.

Los beneficios que resultan son mejor calidad de diseño y producto, reducción de -- costos de operación, reducción de pérdidas, reducción de pasos en la línea de producción y mejoramiento en la moral del trabajador.

##### Control de Calidad

Debe asumir su papel de auditor de calidad, estableciendo un sistema de calidad que implique una red de actividades técnicas y de procedimientos indispensables para poner en el mercado un producto que satisfaga determinados estándares de calidad y -- que comprenda el control del producto en el lugar mismo de su elaboración y conti--

nuando hasta el área de servicio de modo que la discrepancia con las especificaciones de calidad puedan ser corregidas evitando la fabricación de producto defectuoso.

#### Ingeniería

Debe ejecutar la planeación de la calidad estableciendo el armazón de todo el sistema del control de calidad de la compañía, diseñar y desarrollar el equipo de inspección y pruebas "in situ" con el fin de obtener medidas para el control del proceso; lo anterior da seguridad en la calidad que el producto enviado al mercado es bueno, y ayudando a obtener un costo óptimo para tales productos.

#### Investigación y Desarrollo

Apoya a todos los departamentos en el establecimiento, especificaciones, métodos de fabricación, pruebas de estabilidad, funcionabilidad y control de calidad en nuevos productos a través de pruebas piloto.

El equipo de trabajo formado, es responsable de la autoridad delegada por Dirección de la empresa, la cual debe asumir el papel de Líder apoyando y delegando autoridad a los departamentos involucrados.

#### 5.5. Descripción General

Los conceptos y fundamentos del proceso de validación son identificables en los conceptos de aseguramiento de calidad ya que ambos tienen como principio básico el obtener un producto que sea completamente satisfactorio para el consumidor.

Dentro de estas condiciones son importantes :

- 1.- El uso a que el producto se destina
- 2.- Su precio de venta.

a su vez dos condiciones se reflejan en otras cinco.

- 1.- Las especificaciones dimensionales y operativas de las características
- 2.- La vida útil y los objetivos de confiabilidad
- 3.- Los costos de ingeniería y fabricación
- 4.- Las condiciones bajo las cuales el producto es elaborado
- 5.- Los objetivos de instalación y mantenimiento.

no es práctico ni económico buscar perfección en esas condiciones y por esta razón se aceptan tolerancias.

Muchos de los costos de la calidad se consumen en corregir deficiencias o en vigilarlas, se ha demostrado que cuando se ha logrado una mejora en el nivel de la calidad de un producto los costos de operación se reducen.

Existen algunos factores que afectan la calidad del producto y su control es el objetivo del aseguramiento de calidad.

Existen 4 fuentes principales de error o variación en el proceso de fabricación, estas son :

- Materiales
- Mano de obra
- Máquinaria
- Método

fundándose en los requerimientos legales y en el cumplimiento de un programa de calidad el primer principio del proceso de validación es el diseñar un protocolo de qué y como las variables de un proceso van a ser monitoriadas, analizando únicamente



te una variable e cada paso del proceso de validación.

El alcance general del trabajo de validación está bien definido en los programas de calidad (CGMP); y el alcance de investigación depende del tipo de compañía.

En terminos graves los puntos a ser evaluados en un proceso de fabricación son:

Trabajo de Validación	Monitoreado por :
Personal	Responsabilidades, evaluaciones.
Area de Trabajo	Diseño, Construcción
Servicios	Agua influente, alumbrado, - sistemas de calentamiento/enfriamiento, limpieza, ventilación, disposición de sus - desechos sanitarios.
Equipo	Diseño, tamaño, localización, material de construcción, -- procedimientos de operación manuales, repuestos, mantenimiento, parámetros de operación, limpieza.
Materias primas y componentes	Control, pruebas, almacenaje, auditoria al vendedor.
Procedimientos	Procedimientos de operación-

instrucciones de fabricación, muestreo, cálculos de rendimiento, tiempo de proceso y límites de contaminación. -- reproceso.

#### *Empaques y Acondicionamiento*

Fecha de caducidad, contenedores, condiciones de almacena  
naje tipo.

#### *Comunicación*

Procedimientos generales.

#### *Controles de Laboratorio*

Pruebas, niveles de acepta  
ción, pruebas de estabilidad, pruebas de funcionabilidad, pruebas especiales, muestras de retención.

#### *Registros y Reportes*

En limpieza y uso de equipo, componentes, contenedores, - especificaciones, control de producción, revisión de regis  
tros de producción, laborato  
rio, registros de distribu  
ción y quejas de productos - rechazados.

Los formatos para la validación dependen en la industria farmacéutica, del tipo de proceso que se quiera validar.

En el caso de la validación de la forma farmacéutica en tabletas deben ser considerados numerosos factores.

La figura 1 y 2 representan los diagramas de flujo para la validación de procesos nuevos ya existentes.

Como una manera de proveer una posible guía (Rudolph F. de Stuart pharmaceutical) - propuso el siguiente formato, para comprimidos y tabletas recubierta.

a) Composición

Porque la razón de la presencia de cada ingrediente en la formulación

b) Validación de métodos de control incluye equipo de medición y control pruebas físicas y químicas.

c) Evaluación y selección del proceso.

Determina los pasos y necesidades del proceso a nivel piloto.

d) Peso de la tableta

En base a la selección del proceso justifica la concentración de los componentes de la fórmula.

e) Evaluación de equipo

Provee la capacidad del equipo para establecer el tamaño de lote, incluye la selección del personal más adecuado, el equipo más indicado para el proceso seleccionado y las necesidades de equipo para el proceso.

f) Evaluación del proceso.

Propiedades físicas de la mezcla, evaluación del proceso de compactación, evaluación de las tabletas en sus propiedades físicas, sus principios activos, el

Diagrama de bloques propuesto por Rudolph para la validación de procesos existentes.

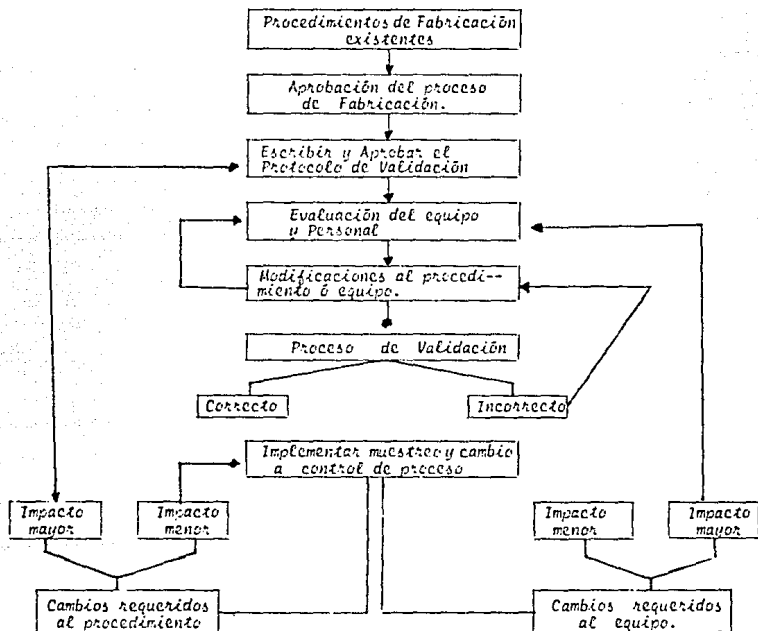
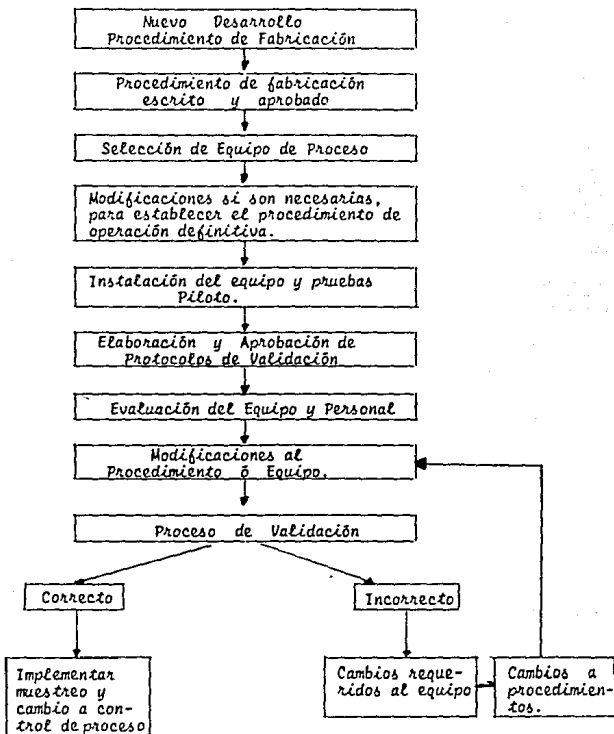


Diagrama de bloques propuesto por Rudolph P. Stuart para la validación de nuevos procesos.



## 5.6 CRITERIOS DE ACEPTACION

La validación del método analítico, se efectúa a través de herramientas estadísticas con el objeto de evaluar los siguientes criterios de aceptación.

- a) Exactitud
- b) Precisión
- c) Linealidad
- d) Reproducibilidad
- e) Sensibilidad
- f) Especificidad

Los cuidados que se deben tener para el desarrollo de cada uno de estos criterios, se consideran en las siguientes recomendaciones.

### a) Exactitud

Se deben analizar cuando menos 6 muestras (en nuestro caso 25) equivalentes - al material para el cual se está desarrollando el método, utilizando placebos en su preparación y simulando un nivel de concentración conocida.

Si se demuestra estadísticamente que el valor calculado de  $t$  en la prueba  $t$  de estudent en un nivel de confianza conocido (en nuestro caso 95 %) para  $n$ , grados de libertad (en nuestro caso 24) deberá ser menor el valor tabulado, para que el método se considere exacto.

### b) Precisión.-

Se establece como una medida de la repetición en todos los casos y de la -- reproducibilidad cuando sea conveniente expresada en términos de la desviación estándar; se determinará por el análisis estadístico de una cantidad no menor a 6 análisis repetidos (en nuestro caso 25 análisis).

Si uno ó más de los puntos son rechazados por estar más allá de los límites, deberán hacerse análisis adicionales hasta obtener 6 puntos dentro de los límites (debiendo se incluir en el método de validación todos los valores obtenidos). La incurrencia de más de un punto fuera de límites sugiere que el método necesita de revisión, si la precisión (repetición) utilizando la prueba F calculada en menos al valor F tabulando en un nivel de confianza (en nuestro caso 95 %) y n grados de libertad ( en -- nuestro caso 24) se puede considerar que el método es preciso.

c) Linealidad

La linealidad de una curva debe ser calculada por análisis triplicados (en -- nuestro caso quintuplicado) de muestras de referencia de concentraciones conocidas; por lo menos 3 niveles de concentración incluidos en el rango de detección de la prueba.

La curva de calibración elaborada con los datos obtenidos deberá incluir el cálculo para obtener la recta de regresión.

Si se demuestra mediante el cálculo estadístico del coeficiente de correlación, que -- éste es menor al valor encontrado, el método puede ser considerado lineal y en este -- caso podrá usarse un solo nivel de concentración como estándar de referencia en cada análisis.

En caso contrario, se tendrá que establecer una curva de calibración para el método.

d) Reproducibilidad

Se debe analizar cuando menos 6 muestras (en nuestro caso 10 muestras) por 3 laboratorios diferentes, utilizando distintos analistas y equipo. Si se demuestra estadísticamente que el valor de  $f$  calculado y comparado entre los 3 casos es menor -- al valor tabulado en un nivel de confianza (en nuestro caso 95%) y n grados de libertad (en nuestro caso 9) se considera que el método es reproducible.

e) *Sensibilidad*

La sensibilidad de un método analítico es determinada mediante la disminución progresiva de la concentración de la sustancia por determinar en un placebo hasta - que el rango de concentración detectado sea lineal con respecto a la absorbancia, - es decir que la absorbancia encontrada sea función de la concentración de la muestra y no debida al ruido o sensibilidad del equipo utilizado.

En algunas ocasiones la sensibilidad puede describirse en terminos de intervalo de - confianza.

f) *Especificidad*

Se deberá demostrar la especificidad de un método analítico analizando placebos que contengan los excipientes de la formulación del fármaco y adicionando además intencionalmente sustancias que se puede esperar que esten presentes debido a contaminaciones (metabolitos, sub productos de reacción) durante la fabricación o por la degradación del principio activo. Cuando no hay ningún efecto en los resultados por estas adiciones el método se considerará específico. Si existe algún efecto en los resultados este deberá reportarse junto con el nombre de la sustancia involucrada.

\* *Nota :*

Las definiciones más usadas de estos criterios son incluidas en el desarrollo estadístico de cada una de ellas.



Para el desarrollo de la validación del método analítico del ácido pipemídico se --  
prepararon 3 lotes en la forma farmacéutica tabletas, identificadas como:

Lote : L - 01

Lote : L - 02

Lote : L - 03

## 5.6.1 Exactitud

Es la concordancia entre un valor determinado experimentalmente y un valor de referencia.

## Cálculos de Exactitud

Lote : L-01

<u>mg. Agregados</u>	<u>mg. Recuperados</u>	<u>% de Recuperación</u>	<u>Diferencia</u>	$D_i - \bar{D}$	$(D_i - \bar{D})^2$
100.0	99.39	99.39	0.61	0.57	0.3249
100.0	100.41	100.41	- 0.41	- 0.44	0.1936
100.0	100.65	100.65	- 0.65	- 0.68	0.4624
100.0	99.89	99.89	0.11	0.07	0.0049
100.0	99.60	99.60	0.40	0.36	0.1296
100.8	101.55	100.74	- 0.75	- 0.78	0.6084
100.8	100.20	99.40	0.60	0.56	0.3136
100.8	101.38	100.57	- 0.58	- 0.61	0.3721
100.8	100.50	99.70	0.30	0.26	0.0676
99.8	100.16	100.36	- 0.36	- 0.39	0.1521
99.8	99.39	99.59	0.41	0.37	0.1369
99.8	100.11	100.31	- 0.31	- 0.34	0.1156
99.8	100.21	100.41	- 0.41	- 0.44	0.1936
99.8	99.39	99.59	0.41	0.37	0.1369
99.8	100.20	100.40	- 0.40	0.43	0.1849
99.8	100.65	100.85	- 0.85	- 0.88	0.7744
100.5	100.10	99.60	0.40	0.36	0.1296
100.5	100.32	99.82	0.18	0.14	0.0196
100.5	100.40	99.90	0.10	0.06	0.0036
100.5	100.16	99.66	0.34	0.30	0.0900
100.5	100.11	99.61	0.39	0.35	0.1225
100.3	100.21	99.91	0.09	0.05	0.0025
100.3	100.16	99.86	0.14	0.10	0.0100
100.3	99.89	99.59	0.41	0.37	0.1377
100.3	99.60	99.30	0.07	0.03	0.0009

$$\bar{D} = .035 \quad \bar{D} = 0.19$$

$$(D_1 - \bar{D})^2 = 4.688$$

$$Sd = \frac{(D_1 - \bar{D})^2}{n - 1}$$

$$Sd = \frac{4.688}{2T - 1}$$

$$0.1953 = 0.4419$$

$$T = \frac{3}{Sd} \quad n$$

$$t = \frac{0.035}{0.4419} \times 5 = 0.39$$

LOTE : L-02

<u>mg</u> <u>Agregados</u>	<u>mg.</u> <u>Recuperados</u>	<u>%</u> <u>Recuperacion</u>	<u>Diferencia</u>	<u>D<sub>1</sub> - D</u>	<u>(D<sub>1</sub> - D)<sup>2</sup></u>
99	98.7	99.7	0.3	0.288	0.0829
99	98.6	99.6	0.4	0.388	0.1505
99	98.8	99.8	0.2	0.188	0.0353
99	98.9	99.9	0.1	0.088	0.0077
99	98.8	99.8	0.2	0.188	0.0353
99.5	99.2	99.7	0.3	0.288	0.0829
99.5	99.4	99.9	0.1	0.088	0.0077
99.5	99.3	99.8	0.2	0.188	0.0353
99.5	99.1	99.6	0.4	0.388	0.1505
99.5	99.6	100.1	0.1	0.112	0.0125
100.0	100.4	100.4	-0.4	0.412	0.1697
100.0	99.6	99.6	0.4	0.388	0.1505
100.0	100.4	100.4	-0.4	0.412	0.1697
100.0	100.3	100.3	-0.3	0.312	0.0973
100.0	99.6	99.6	0.4	0.388	0.1505
100.5	100.8	100.3	-0.3	0.312	0.0973
100.5	100.1	99.6	0.4	0.388	0.1505
100.5	101.0	100.5	0.5	0.512	0.2621
100.5	99.9	99.4	0.6	0.588	0.3457
100.5	101.2	100.6	0.7	0.712	0.5069

101.0	100.6	99.6	-0.4	0.388	0.1505
101.0	100.8	99.8	-0.2	0.188	0.0353
101.0	101.6	100.6	-0.6	0.612	0.3745
101.0	101.4	100.4	-0.4	0.412	0.1697
101.0	100.4	99.4	0.6	0.612	0.3745

$$(D_1 - \bar{D})^2 = 3.69$$

$$Sd = \frac{3.69}{24} = 0.153 = 0.392$$

$$T = \frac{0.012}{0.392} \times 25 = \underline{0.15}$$

LOTE : L-03

<u>mg.</u> <u>Agregados</u>	<u>mg.</u> <u>Recuperados</u>	<u>%</u> <u>Recuperacion</u>	<u>Diferencia</u>	<u>(D<sub>1</sub> - D)</u>	<u>(D<sub>1</sub> - D)<sup>2</sup></u>
99.3	98.9	99.6	0.4	- 0.384	0.1474
99.3	99.1	99.8	0.2	- 0.184	0.0338
99.3	99.9	100.6	- 0.6	- 0.616	0.3794
99.3	99.7	100.4	- 0.4	- 0.416	0.1730
99.3	99.9	100.6	- 0.6	- 0.616	0.3794
99.6	100.0	100.4	- 0.4	- 0.416	0.1730
99.6	99.2	99.6	0.4	0.384	0.1474
99.6	99.9	100.3	- 0.3	- 0.316	0.0998
99.6	99.8	100.2	- 0.2	- 0.216	0.0466
99.6	99.2	99.6	0.4	0.384	0.1474
99.9	100.2	100.3	- 0.3	- 0.316	0.0998
99.9	99.5	99.6	0.4	0.384	0.1474
99.9	100.4	100.5	- 0.5	- 0.516	0.2662
99.9	99.3	99.4	0.6	0.584	0.3410
99.9	100.5	100.6	- 0.6	- 0.616	0.3794
100.2	99.9	99.7	0.3	0.284	0.0806
100.2	100.1	99.9	0.1	0.084	0.0070
100.2	100.0	99.8	0.2	0.184	0.0338
100.2	99.8	99.6	0.4	0.384	0.1474
100.2	100.3	100.1	- 0.1	- 0.116	0.0134

100.6	100.3	99.7	0.3	0.284	0.0806
100.6	100.2	99.6	0.4	0.384	0.1474
100.6	100.6	100.0	0.0	- 0.016	0.0002
100.6	100.5	99.9	0.1	0.084	0.0070
100.6	100.4	99.8	0.2	0.0040	0.0000

$$(\overline{D}_1 - \overline{D})^2 = 3.48$$

$$Sd = \frac{3.48}{24} = 0.145 = 0.381$$

$$T = \frac{0.016}{0.381} \times 5 = \underline{\underline{0.21}}$$

Valores obtenidos por cada lote

Lote : L-01 = 0.39

Lote : L-02 = 0.15

Lote : L-03 = 0.21

El valor tabulado de  $t$  en el nivel de confianza de 95 % para 24° de libertad es 2.06, ningún valor obtenido es mayor, por lo que se demuestra que el método es exacto.

### 5.6.2 Precisión

Grado de concordancia de mediciones repetidos de una misma propiedad, derivado de la desviación estandar estimada de una serie de mediciones y expresada en terminos de repetición y/o reproducibilidad.

Se calcula con la prueba F la cual está diseñada para calcular si existe una diferencia significativa entre dos series de datos se basa en el cálculo de la desviación estándar.

$$F = \frac{T_1}{T_2}$$

Donde :

$T_1$  = Es la desviación Stándar de los mcg. recuperados.

$T_2$  = Es la desviación Stándar de los mcg. agregados.

Cálculo de precisión L - 01

$$F = \frac{0.636}{0.367} = 1.73$$

D.S. mg. recuperados = 0.636

D.S. mg. agregados = 0.36

Cálculo de precisión L - 02

$$F = \frac{0.886}{0.707} = 1.25$$

D.S. mg. recuperados = 0.886

D.S. mg. agregados = 0.707



Cálculo de precisión L - 03

$$F = \frac{0.468}{0.453} = 1.03$$

D.S. mg. recuperados = 0.468

D.S. mg. agregados = 0.453

Valores obtenidos por cada lote

Lote L - 01 = 1.73

Lote L - 02 = 1.25

Lote L - 03 = 1.03

El valor tabulado de F en el nivel de confianza de 95 % para 24° de libertad es de 2.33 (ningún valor obtenido es mayor), por lo tanto el método es preciso.

## 5.6.3 Linealidad

Medición del grado en el que una curva de calibración se aproxima a una línea recta o del grado en el que la susceptividad es constante.

## Resultados Obtenidos

## LOTE L - D1

mcg agregados		mcg recuperados		absorbancia		% recuperación
5.02		5.03		0.754		100.38
5.05		5.06		0.759		100.24
5.03	X=5.02	4.99	X=5.03	0.748	X=0.754	99.33
5.01	T=0.013	5.04	T=0.022	0.756	T=0.003	100.68
5.02		5.03		0.754		100.38
4.22		4.19		0.628		99.38
4.23		4.19		0.628		99.23
4.22	X=4.23	4.25	X=4.22	0.687	X=0.643	100.87
4.28	T=0.023	4.29	T=0.038	0.643	T=0.022	100.26
4.22		4.21		0.631		99.92
3.60		3.60		0.540		100.03
3.60	X=3.60	3.61	X=3.60	0.541	X=0.540	100.31
3.60	T=0.016	3.60	T=0.004	0.540	T=0.004	100.01
3.64		3.61		0.541		99.39
3.60		3.60		0.540		100.03
2.20		2.18		0.327		99.24
2.20	X=2.19	2.20	X=2.19	0.330	X=0.328	100.01
2.19	T=0.01	2.19	T=0.012	0.328	T=0.001	100.37
2.19		2.18		0.327		99.89
2.20		2.20		0.330		100.35

mcg agregados	mcg recuperados	absorbancia	% recuperación
1.59	1.59	0.238	100.23
1.60	1.59	0.238	99.68
1.59	1.59	0.238	100.14
1.57	1.56	0.234	99.83
1.60	1.59	0.238	99.32

X Concentración	Y Absorbancia	Y <sup>2</sup>	X Y
5.03	0.754	0.568	3.790
4.22	0.643	0.413	2.713
3.60	0.540	0.291	1.944
2.19	0.328	0.107	0.718
1.58	0.237	0.056	0.374
16.62	2.502	1.437	9.539

$$m = 6.617$$

$$b = 0.0129$$

$$a = 0.9998$$

mcg agregados	mcg recuperados	Absorbancia	% Recuperación
5.0	5.01	0.751	100.2
5.0	5.03 $\bar{X} = 5.014$	0.754 $\bar{X} = 750$	100.24
5.0	5.02 $T = 0.024$	0.752 $T = 0.003$	100.68
5.0	4.97	0.745	99.38
5.0	4.04		100.87
4.5	4.49 $\bar{X} = 4.48$	0.673	99.92
4.5	4.51	0.676 $X = .672$	100.31
4.5	4.47 $T = 0.02$	0.670 $T = 0.003$	99.39
4.5	4.46	0.668	99.24
4.5	4.51	0.676	100.37
4.0	4.01	0.611	100.35
4.0	3.98 $X = 3.99$	0.606 $X = 608$	99.68
4.0	3.99 $T = 0.016$	0.608 $T = 0.0027$	99.83
4.0	4.01	0.611	100.25
4.0	3.97	0.604	99.25
3.5	3.51 $X = 3.49$	0.526	100.28
3.5	3.47	0.520 $X = .523$	99.14
3.5	3.51 $T = 0.018$	0.526 $T = 0.0028$	100.28
3.5	3.47	0.520	100.38
3.5	3.50	0.525	99.23
3.0	3.00	0.450	100.26
3.0	3.00 $X = 2.99$	0.450	100.03
3.0	3.00 $T = 0.009$	0.456	100.03
3.0	3.00	0.450 $X = .4496$	100.01
3.0	2.99	0.448 $T = .0008$	99.89

X Concentración Medía de c/punto	Y. Absorbancia Medía de c/punto	$y^2$	X Y	42
5.01	0.750	0.5625	3.7605	
4.48	0.672	0.4515	3.0105	
3.99	0.608	0.3696	2.4259	
3.49	0.523	0.2735	1.8252	
2.99	0.449	0.2016	1.3425	
X 19.964	Y 3.002	$y^2$ 1.8588	X Y 12.36	

$$m = 6.689$$

$$b = - 0.0241$$

$$r = 0.999$$

## Lote : L-03

mcg agregados	mcg recuperados	Absorbancia	% Recuperación
2.7	2.68	0.401	99.4
2.7	2.68	0.401	99.3
2.7	2.72 X=2.68	0.407 X=0.41	100.8
2.7	2.70 T=0.03	0.404 T=0.005	100.27
2.7	2.62	0.392	97.0
2.4	2.41	0.361	100.7
2.4	2.40	0.360	100.4
2.4	2.40 X=2.396	0.360 X=0.359	100.2
2.4	2.38 T=0.010	0.357 T=0.001	99.4
2.4	2.39	0.358	99.7
2.0	2.00	0.3	100.4
2.0	1.98	0.297	99.3
2.0	2.00 X=1.994	0.3 X=0.298	100.3
2.0	1.99 T=0.008	0.2985 T=0.001	99.9
2.0	2.0	0.3	100.0
1.7	1.68	0.252	99.3
1.7	1.69	0.253	99.83
1.7	1.70	0.255	100.23
1.7	1.70 Y=1.69	0.255 Y=0.253	100.38
1.7	1.68 T=0.009	0.252 T=0.001	99.33
1.5	1.49	0.223	99.5
1.5	1.49	0.223	99.9
1.5	1.50 Y=1.49	0.225 Y=0.223	100.3
1.5	1.49 T=0.006	0.223 T=0.0009	99.9
1.5	1.38	0.222	98.9

X Concentración Media de c/punto	Y absorbancia Media de c/punto	$y^2$	X Y
2.68	0.402	0.1616	1.077
2.39	0.359	0.1288	0.858
1.99	0.298	0.0888	0.593
1.69	0.253	0.0640	0.427
1.49	0.223	0.0497	0.332
X 10.24	Y 1.535	$y^2$ 0.493	XY 3.287

$$m = 4.636$$

$$b = 0.0107$$

$$r = 0.9999$$

Los valores de concentración calculados corresponden a los valores de concentración encontrados por lo que el método es lineal.

## 5.6.4. Reproducibilidad

Presición de un método expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones desarrolladas en diferentes laboratorios usando distintos analistas y equipos.

Se llevó a cabo el análisis por tres analistas diferentes, cada uno hizo el análisis diez veces, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Lote : L-01

Analista - a - Concentración %	Analista - b - Concentración %	Analista - c - Concentración %
100.50	100.80	101.10
100.50	100.80	101.10
101.66	99.90	100.00
101.66	99.90	100.00
100.60	99.80	100.40
100.90	99.50	101.30
100.90	101.50	99.20
100.80	101.02	99.80
99.99	101.10	99.40
n = 10	n = 10	n = 10
X = 100.89	X = 100.3	X = 100.23
T = 0.412	T = 0.6	T = 0.69
cv = 0.408	cv = 0.60	cv = 0.68

$$F_{a/b} = \frac{0.412}{0.6} = 0.68$$

$$F_{a/c} = \frac{0.412}{0.69} = 0.597$$



$$F b/a = \frac{0.6}{0.412} = 1.45$$

$$F b/c = \frac{0.6}{0.69} = 0.87$$

$$F c/a = \frac{0.69}{0.412} = 1.67$$

$$F c/b = \frac{0.69}{0.60} = 1.15$$

Lote : L-02

Analista a  
Concentración %

100.84  
99.84  
100.46  
99.98  
100.00  
100.05  
100.8  
100.6  
100.1  
99.8

n = 10

X = 100.227

T = 0.39

cv = 0.39

Analista b  
Concentración %

100.6  
100.9  
100.9  
100.8  
99.99  
99.9  
99.8  
99.5  
101.5  
101.02

n = 10

X = 100.49

T = 0.616

cv = 0.613

Analista c  
Concentración %

99.2  
99.2  
99.8  
99.4  
100.4  
100.0  
100.0  
100.0  
101.0  
101.0

n = 10

X = 100.01

T = 0.636

cv = 0.636

$$F_{a/b} = \frac{0.39}{0.616} = 0.633$$

$$F_{a/c} = \frac{0.39}{0.636} = 0.613$$

$$F_{b/a} = \frac{0.616}{0.39} = 1.58$$

$$F_{b/c} = \frac{0.616}{0.636} = 0.968$$

$$F c/a = \frac{0.363}{0.39} = 1.63$$

$$F c/b = \frac{0.636}{0.616} = 1.03$$

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

49

Lote : L-03

Analista - a -  
Concentración %

Analista - b -  
Concentración %

Analista - c -  
Concentración %

100.00

101.0

100.6

100.4

101.1

100.9

101.3

100.0

100.8

99.2

99.5

100.9

99.8

99.8

100.1

99.8

99.9

99.99

99.4

99.9

100.5

101.5

100.7

100.5

101.02

100.8

100.6

101.10

100.7

101.6

n = 10

n = 10

n = 10

X = 100.37

X = 100.34

X = 100.65

T = 0.8

T = 0.546

T = 0.428

cv = 0.8

cv = 0.544

cv = 0.426

$$F_{a/b} = \frac{0.8}{0.546} = 1.465$$

$$F_{a/c} = \frac{0.8}{0.428} = 1.869$$

$$F_{b/a} = \frac{0.546}{0.8} = 0.682$$

$$F_{b/c} = \frac{0.546}{0.428} = 1.275$$

$$F_{c/a} = \frac{0.428}{0.8} = 0.535$$

$$F_{c/b} = \frac{0.428}{0.546} = 0.783$$

## VALORES OBTENIDOS POR CADA LOTE

LOTE	- VALOR F -					
	a/b	a/c	b/a	b/c	c/a	c/b
L - 01	0.68	0.597	1.45	0.87	1.67	1.15
L - 02	0.63	0.613	1.58	0.968	1.63	1.03
L - 03	0.465	0.869	0.682	1.275	0.535	0.783

El valor tabulado de F en el nivel de confianza de 95 % por 9° de libertad es de 3.18 (ningún valor encontrado es mayor de 3.18), por lo tanto el método es Reproducible.

### 5.6.5 Sensibilidad (límite de detección)

Menor cantidad detectable del compuesto por analizar.

Se prepararon diferentes soluciones a diferentes pesos de muestra en Na OH 0.1N para determinar cual era la mínima cantidad de ácido pipemídico que detecta el método. Se observó que hasta una concentración de 1.3 mcg/ml la absorbancia fue cuantitativa ya que la concentración de 1.2 mcg/ml la lectura ya no fue cuantitativa.

Concentraciones de prueba.

$$a) \quad \frac{100 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 5 \text{ mcg/mL concentración final}$$

$$b) \quad \frac{84.4 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 4.22 \text{ mcg/mL Concentración Final}$$

$$c) \quad \frac{72 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 3.6 \text{ mcg/mL Concentración Final}$$

$$d) \quad \frac{88 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 2.2 \text{ mcg/mL Concentración Final}$$

$$e) \quad \frac{80 \text{ mg}}{250 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 1.6 \text{ mcg/mL Concentración Final}$$

$$f) \quad \frac{65 \text{ mg}}{250 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} = 1.3 \text{ mcg/mL Concentración Final}$$

hasta aquí la lectura de absorbancia encontrada es cuantitativa.

$$g) \quad \frac{120 \text{ mg}}{250 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 1.2 \text{ mcg/mL Concentración Final}$$

La lectura de absorbancia encontrada en este producto no fué cuantitativa.

Lectura calculada = 0.180

1.3 mcg/ml - 0.196 de absorbancia

1.2 mcg/ml - x = 0.180

Lectura encontrada = 0.162

% de variación

$\frac{0.162}{0.180} \times 100 = 90 \%$

0.180

El valor encontrado para la sensibilidad a 1.2 mcg rebasa el nivel de confianza de prueba (95 %). en el lote : L - 01, L - 02, L - 03.

#### 5.6.6 Especificidad del Método

Grado en que la medición se debe sólo a la sustancia por determinar y no a otras -- sustancias que puedan estar presentes en el material por analizar.

Se corrió el método con seis muestras de placebo de cada lote (L-01, L-02 y L-03), y no se obtuvo lectura en el espectrofotómetro en ningún caso por lo que el método es específico.



## 6.- CONCLUSIONES

La importancia de la validación de un método analítico radica en que éste es parte integral del sistema de control de calidad del producto, asegurando su uniformidad, integridad y contenido de principio activo. Con un grado de confiabilidad adecuado y definido.

Todos los análisis que se efectúen a un producto en cualquier forma farmacéutica, se deben hacer con métodos analíticos validados. La forma de validación dependerá de su futura aplicación, sin embargo en todos ellos es recomendable contar con parámetros estadísticos o criterios de calidad que nos indiquen la exactitud, precisión, linealidad, especificidad, sensibilidad (límites de detección) y especificidad del método que se está evaluando.

A través de este trabajo se observa que el método analítico del ácido pipemídico en tabletas utilizando la técnica espectrofotométrica (usando como disolvente hidróxido de sodio 0.1N, a una concentración de 5 mcg/ml a una longitud de onda de 272 nm) cumplió todas las pruebas estadísticas que se requieren oficialmente para validar un método analítico.

Fundándose en los requerimientos legales en el cumplimiento de un programa de calidad se establece que la base del proceso de validación es el diseño de un protocolo del que y el como las variables de un proceso van a ser evaluados.

Se debe aceptar que el proceso de validación va a verificar en primera instancia al laboratorio que produce un medicamento de que el producto que éste elaboró, tendrá el contenido de principio activo estipulado en su marbete y el producto estará en condiciones de cumplir con su objetivo terapéutico beneficiando de sobremana a los consumidores del medicamento.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Nalidixic, piromidic and pipemidic acids, Koch, H.C., Robert J, Jr; fant W. - [med. Cent. Univ.Cincinnati, Cincinnati OH 45267 USA]pharm. Int. 1980 1(6) 108-9 [eng]. A review With 9 refs.
- 2.- Pipemidic acid a new chemotherapeutic agent for urinary tract infections. Ma--charen, D.M. [afd Klin Bacteriol. Vrije Univ. 1081 HV Amsterdam Neth]. pharm. Weekol. 1983 page 1 118 (31) 613-16 [neth]. A review With 17 refs.
- 3.- Pipemidic acid rastrelli G.F. Corsini M. (serv. farm, Spedali aveli Brescia Italy). Boll. soc Ital farm. Osp. 1980 26 (6) 379-89 [Ital]\*A review With 16 refs.
- 4.- Lenhinger Albert L. bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y - función celular 5ª reedición pág. 1972.
- 5.- Orozco F. Análisis químico cuantitativo 3ª edición México, D.F. Porrúa 1956.
- 6.- Passon M.e Coll; C.R. Acad. Se Paris t. pp 278, 717, 1169, 1974.
- 7.- Caratterizzazione del l'ácido pipemidico F.ficichia. 11 farmaco, Ed. pr. - vol. 30, fase 4 pp 208-210, 1975.
- 8.- Process validation : practical applications to pharmaceutical products. Berry, I.R. pharmaceutical Sciences group may 12, 1987.
- 9.- Federal Register, Vol. 43-Nº 190, 9/29/78, pages 45013-45089. U.S Governmet Printing. office, Washington D.C.
- 10.- Guideline of general principles of process validation" Food and Drug Adminis--tration, Rockville, maryland (march 1983).
- 11.- "Process Validation concepts for drug products" PMA'S Validation advisory --

commettec.

Pharm Tech. 9(9), 78 [1985].

- 12.- Nash, R.A., *process validation for solid dosage forms, pharmaceutical technolgy* june 105-107 (1979)
- 13.- Youden, W.J., and Steener, E.H., *Statistical manual of the association of official analytical chemists, A.O.A.C., Washington, D.C. (1975).*
- 14.- *Validación de Métodos Analíticos (curso)*  
Alcantara P.S.; Sanchez R.J.  
Csebiofar AP septiembre 1988
- 15.- *Pharmaceutical process validation*  
Ed. by Loftus B. T. & Nash R.A.  
Marcel Dekker, Inc.
- 16.- Greer, W.J., *Organizing for Validation - Quality Assurance Stanpoint. Proceedings of the Pharmaceutical Manufacturers' Association Seminar Program on Validation of Solid Dosage Form Processes, Atlanta, Georgia (May 1980).*
- 17.- Meyer, R.J., *Validation of Products and Processes from a Production, Quality Control Viewpoint. Proceedings of the Pharmaceutical Manufacturers' Association Seminar Program on Validation of Solid Dosage Form Processes, Atlanta, - Georgia (May 1980).*
- 18.- Simms, L.L., *Validation of Existing Products by Statiscal Evaluation. Proceedings of the Pharmaceutical Manufacturers' Association Seminar Program on Validation of Solid Dosage Form Processes, Atlanta, Georgia (May 1980).*
- 19.- Primm, T.M., *Organizing for Validation-Engineering Division. Proceedings of --*

- the Pharmaceutical Manufacturers' Association Seminar Program on Validation - of Solid Dosage Form Processes, Atlanta, Georgia (May 1980).
- 20.- Federal Register, Department of Health, Education and Welfare; Food and Drug Administration, Human and Veterinary Drugs, Current Good Manufacturing Practices, Rockville, MD (September 29, 1978).
  - 21.- Loftus, B.E., Validation Protocol : The Bottom Line, Proprietary Association-Manufacturing Control Seminar, Cherry Hill, New Jersey, October 9, 1980.
  - 22.- Byers, T.E., Role of Product and Process Design in Assuring Quality, Good Manufacturing Practices Conference, Cherry Hill, New Jersey, February 1977.
  - 23.- Harpaz, D., Process Evaluation/Validation of Solid Dosage Forms, Phar. Tech. Conference, New York, N.Y., September 1981.
  - 24.- Berry, I.R., Process Validation of Raw Materials, Pharmaceutical Technology. - Feb., 39-39 (1981).
  - 25.- Spiller, B.A., Process Validation Program, Stuart Pharmaceuticals Internal Document, July 28, 1978.
  - 26.- Landes, J., Process Validation Concepts and Their Application to Overseas. Stat-A-Matrix Conference, Edison, New Jersey. (November 1981).
  - 27.- Youden, W.J., and Steiner, E.H., Statistical Manual of the Association of --- official Analytical Chemists, A.O.A.C., Washington, D.C. (1975).
  - 28.- Mandel, J., Interlaboratory Testing Techniques, ASQC - Chem. Div. Tech. Supplement, Milwaukee, EI (1978).
  - 29.- McGonigle, E.J., and Kaminski, E.E., Analytical Method Validation, Chemical--institute of Canada, April 29, 1980.

- 30.- Youden, W.J., and Steiner, E.H., *Statistical Manual of the Association of --- Official Analytical Chemists* (1975), p.5.
- 31.- *International Standard 5725 - 1981 E, Precision of test methods Determination of repeatability and reproducibility by interlaboratory tests*, International Organization for Standardization, Switzerland (1981).