



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**CUANTIFICACIÓN DEL METAMIZOL SÓDICO EN  
JARABES POR EL MÉTODO DE MÍNIMOS  
CUADRADOS PARCIALES**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

**PRESENTA:**

**ESTELA CLETO ZAVALA**

ASESOR: QFB. JOSÉ ANTONIO GARDUÑO ROSAS

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

**M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

U.N.A.M.  
ASUNTO: **VOTO APROBATORIO**  
ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN



**ATN: L.A. ARACELI HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**  
Jefa del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán.  
EXÁMENES PROFESIONALES

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el **Trabajo de Tesis**

**Cuantificación del metamizol sódico en jarabes por el método de mínimos cuadrados parciales**

Que presenta la pasante: **Estela Cleto Zavala**

Con número de cuenta: **099075642** para obtener el Título de: **Química Farmacéutica Bióloga**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de Enero de 2014.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
<b>VOCAL</b>	Dra. Raquel López Arellano	
<b>SECRETARIO</b>	Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M. en C. Miriam Aide Castillo Rodríguez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. I. Claudia Mariano Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional [art. 127].

HHA/mimgm

---

*AGRADECIMIENTOS:*

*A DIOS:*

Por estar conmigo en todo momento,  
por darme los padres y hermanos que tengo.

*A mis Padres:*

Apolonio Cleto† e Hilda Zavala,  
les agradezco la oportunidad de estudiar  
pese a las dificultades, me han dado lo mejor de sí.

*A mis Hermanos:*

Yurith, Maribel, Joel y Guadalupe,  
como muestra de afecto y respeto,  
deseando que logren sus triunfos a lo largo de sus vidas.

*A mi Esposo:*

Juan Carlos González,  
por su apoyo para la culminación de esta etapa.

*A mis Amigos:*

Giovana, Diana, Gabito, Mayra, Belem,  
Panchito, E. Adriana, Gabriela Patiño y Ángel R,  
gracias por su amistad, compañía, sinceridad y confianza.

*A la UNAM:*

La máxima casa de estudios  
que me abrigo para ser una profesionista.  
Gracias UNAM por ser la mejor sede de profesionistas.

---

*A la FES-C:*

Por haberme recibido  
y brindado un espacio para culminar la carrera de QFB.

*A mi Asesor:*

José Antonio Garduño, por su paciencia,  
tiempo y sobre todo apoyo  
para la culminación de este trabajo.

*A mis Sinodales:*

Les agradezco su tiempo para la  
revisión de mi tesis y por todas sus observaciones.

*A todos los Profesores de la carrera de QFB*

Gracias por su dedicación a la docencia,  
sobre todo por su preocupación  
por formar profesionistas de calidad.

---

## CONTENIDO

	Pág.
OBJETIVO GENERAL.....	1
OBJETIVOS PARTICULARES.....	3
CAPITULO I: GENERALIDADES.....	5
1.1 Métodos de calibración multivariante.....	6
1.1.1 Fundamento del método de Análisis de Multicomponentes.....	6
1.1.2 Regresión del componente principal.....	8
1.1.2.1 Análisis del Componente Principal (ACP).....	9
1.1.2.2 Algoritmo de Nipals para Análisis del Componente Principal (ACP).....	11
1.1.2.3 Ecuación de Regresión para (RCP).....	12
1.1.3 Mínimos Cuadrados Parciales (MCP).....	14
1.1.3.1 Algoritmo para MCP.....	15
a) Etapa de Calibración.....	15
b) Etapa de Predicción.....	18
1.1.3.2 Ventajas del método de MCP contra el método de RCP.....	19
1.2 JARABES	
1.2.1 Definición.....	20
1.2.2 Tipos de jarabes.....	20
1.2.3 Componentes de los jarabes.....	21
1.2.4 Formulación básica para un jarabe antihistamínico.....	22
1.2.5 Técnicas de preparación.....	22
1.2.5.1 Disolución en frío del azúcar.....	23
1.2.5.2 Disolución en caliente del azúcar.....	24
1.2.6 Clarificación.....	25
1.2.7 Pruebas de control para el producto terminado.....	25
1.2.7.1 Pruebas físicas.....	25
1.2.7.2 Pruebas químicas.....	26
1.2.7.3 Pruebas microbiológicas.....	26
1.3 GENERALIDADES DEL METAMIZOL SÓDICO	
1.3.1 Propiedades fisicoquímicas.....	27
1.3.2 Propiedades farmacológicas y usos.....	28
1.3.3 Farmacodinamia.....	28
1.3.4 Farmacocinética.....	28
1.3.5 Indicaciones terapéuticas.....	29
1.3.6 Contraindicaciones.....	29
1.3.7 Reacciones secundarias y adversas.....	29

1.3.8	Interacciones farmacológicas.....	30
1.3.9	Precauciones.....	30
1.3.10	Formas farmacéuticas y formulaciones.....	30
1.3.11	Dosis y vía de administración.....	31
1.3.12	Lista de los laboratorios que fabrican jarabes y otras formas farmacéuticas con Metamizol.....	31

## CAPITULO 2: DESARROLLO DEL MÉTODO ANALÍTICO

2.1	Instrumentos, equipos, material, reactivos, soluciones y sustancia de referencia.....	34
2.2	Diagrama 1. Preparación de la Solución Ácida 0.1 N.....	35
2.3	Diagrama 2. Preparación de la Solución Estándar de Metamizol Sódico 200 µcg /ml.....	36
2.4	Diagrama 3. Preparación de la Solución Estándar de Metilparabeno 14.4 µcg/ml.....	37
2.5	Diagrama 4. Preparación de la Solución Estándar de Propilparabeno 1.6 µcg /ml.....	38
2.6	Diagrama 5. Preparación de los sistemas para la Curva de Calibración.....	39
2.7	Diagrama 6. Preparación de las soluciones para la determinación de la linealidad y precisión del sistema.....	42
2.8	Diagrama 7. Preparación de las soluciones para la determinación de la linealidad del método.....	44
2.9	Diagrama 8. Preparación de las soluciones para la determinación de la exactitud y precisión del método.....	46
2.10	Diagrama 9. Preparación de las soluciones para la determinación de la Repetibilidad (interdía) y Reproducibilidad (interanalista) del método.....	48
2.11	Diagrama 10. Preparación de las soluciones para la determinación de la Tolerancia del método.....	49

## CAPITULO 3: VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

3	Validación del método analítico.....	53
3.1	Validación del sistema.....	53
3.1.1	Linealidad y precisión.....	53
3.2	Validación del método.....	55
3.2.1	Linealidad del Método.....	55
3.2.2	Exactitud y Precisión del Método.....	57
3.2.3	Reproducibilidad del método (interanalista) y Repetibilidad del Método(interdía).....	59
3.2.4	Tolerancia del Método.....	60

CONCLUSIONES.....	62
-------------------	----

ANEXOS.....	64
-------------	----

ABREVIATURAS.....	83
-------------------	----

BIBLIOGRAFÍA.....	85
-------------------	----

# OBJETIVO GENERAL:



# I. OBJETIVO GENERAL

1.1 Aplicar un método de Mínimos Cuadrados Parciales para cuantificar espectrofotométricamente el contenido químico de Metamizol Sódico en jarabe.

# OBJETIVOS

## PARTICULARES:

---

## II. OBJETIVOS PARTICULARES

Determinar la linealidad y Precisión del sistema en la Curva de Calibración del Método desarrollado por Mínimos Cuadrados Parciales.

Determinar si el método desarrollado por Mínimos Cuadrados Parciales es Lineal, empleando el jarabe Westepiron ®.

Determinar si el método desarrollado por Mínimos Cuadrados Parciales es exacto y preciso empleando el jarabe Westepiron ®.

Determinar si el método desarrollado por Mínimos Cuadrados Parciales es repetible (entre días) y reproducibles (entre analistas) empleando el jarabe Westepiron ®.

Determinar si el método desarrollado por Mínimos Cuadrados Parciales es tolerante (con diferentes concentraciones del medio de solución) empleando el jarabe Westepiron ®.

# CAPITULO 1: GENERALIDADES

## CAPITULO I: GENERALIDADES

### 1.1 MÉTODOS DE CALIBRACIÓN MULTIVARIANTE

La regresión es una técnica para analizar la relación entre una variable dependiente (Y) y una independiente (X), Por otro lado el análisis multivariante nos permite determinar la dependencia de la variable “X” con respecto a una o varias variables “Y”. Es por ello que la calibración multivariante es una herramienta de selectividad y confiabilidad en el análisis cuantitativo, en la determinación de componentes con diversas características y distinto métodos de análisis (espectroscopia de absorción en infrarrojo, espectroscopia de masas, espectroscopia de UV-Visible, resonancia magnética, electroforesis, etc...).<sup>(1,2,3,4)</sup>

Ventajas de la calibración multivariante:

- Mejora la precisión y exactitud para el método analítico empleado en comparación con la calibración univariante.
- Se puede cuantificar confiablemente y simultáneamente, varios componentes presentes en una muestra analítica en donde se conocen los espectros de los componentes puros de interés.
- Se puede cuantificar uno o varios componentes presentes en una mezcla siempre y cuando se cuente con una matriz de calibración correcta.
- Se analizan sistemas con interferencias químicas, aunque no sean definidas, sin necesidad de manipular excesivamente la muestra.
- Facilita la detección de muestras mal preparadas, presentes en la matriz de calibración.
- Es posible la eliminación de muestras que presente errores en las mediciones (mal ajuste del monocromador, variaciones de temperatura, etc).<sup>(2)</sup>

La calibración multivariante nos permite impulsar el desarrollo de nuevos métodos analíticos, así como mejorar la capacidad predictiva y confiabilidad de los métodos existentes. Hay que mencionar que en algunos casos la aplicación de métodos multivariante es menos empleado en algunas áreas que en otras.<sup>(1,2,3)</sup>

#### 1.1.1 FUNDAMENTO DEL MÉTODO DE ANÁLISIS DE MULTICOMPONENTES

Dentro del análisis cuantitativo se busca una relación lineal entre la medición y la concentración de un componente de interés. En espectroscopia, la ley de Beer es la relación entre la absorbancia y la concentración a una longitud de onda determinada ( $\lambda_1$ ).<sup>(5)</sup>

$$A = KC \quad (1.1)$$

Donde A = absorbancia

$\lambda$  = longitud de onda

**k** = absorptividad del componente

C = concentración de la muestra de interés

La ecuación anterior puede resolverse estudiando una sola muestra; sin embargo, ante las interferencias de ruido, error instrumental, error en la preparación de las soluciones, entre otros. Ante esto se recomienda analizar varias muestras de distinta concentración, realizar gráficos de los resultados obtenidos y estimar la línea recta que mejor agrupe los resultados por mínimos cuadrados, donde el error total de las absorbancias sea el mínimo. <sup>(2,5)</sup>

Mezcla de 2 componentes

$$A_1 = K_1 C_1 + e_1 \quad (1.2)$$

$$A_2 = K_2 C_2 + e_2 \quad (1.3)$$

Donde  $A_1$  y  $A_2$  son absorbancias a diferente longitud de onda,  $K_1$  y  $K_2$  son las absorptividades correspondientes a las longitudes de onda,  $C_1$  y  $C_2$  son las concentraciones respectivas,  $e_1$  y  $e_2$  son los errores residuales obtenidos a través de la línea ajustada por mínimos cuadrados y las absorbancias reales. <sup>(2,3,5)</sup>

Por otro lado es recomendable dar solución a cada ecuación de manera independiente mientras la absorbancia de un componente no interfiera con la absorbancia del otro (bandas bien resueltas). Debido a que la ley de Beer es aditiva, es posible resolver ecuaciones simultáneamente y así manejar el caso donde existe interferencia entre las dos absorbancias dentro de un espectro (bandas solapadas). <sup>(2)</sup>

$$A_1 = K_{11} C_1 + K_{21} C_2 + e_1 \quad (1.4)$$

$$A_2 = K_{12} C_1 + K_{22} C_2 + e_2 \quad (1.5)$$

El solucionar las ecuaciones simultáneas de forma manual es muy laborioso, sobre todo cuando hay más de dos componentes. Conceptualmente se mide la absorbancia a más de una longitud de onda para cada componente y se resuelven las ecuaciones respectivas siendo conveniente para datos reales con ruido, se promedian y el o los resultados son más exactos. Comúnmente se utilizan métodos matriciales para la resolución de ecuaciones simultáneas. En términos matriciales, las ecuaciones anteriores se expresan como:

$$A_{(n,j)} = K_{(m,j)} C_{(n,m)} + e_{(n,j)} \quad (1.6)$$

Dónde:

$n$  = número de disoluciones patrón o muestra.

$j$  = número de valores de longitud de onda.

$m$  = número de componentes.

Por ejemplo para dos muestras, dos componentes y dos longitudes de onda las ecuaciones son:

Para el espectro 1

$$A_{11} = K_{11} C_{11} + K_{21} C_{12} + e_{11} \quad (1.7)$$

$$A_{12} = K_{12} C_{11} + K_{22} C_{12} + e_{12} \quad (1.8)$$

Para el espectro 2:

$$A_{21} = K_{11} C_{21} + K_{21} C_{22} + e_{21} \quad (1.9)$$

$$A_{22} = K_{12} C_{21} + K_{22} C_{22} + e_{12} \quad (1.10)$$

O en notación matricial:

$$A = KC + E \quad (1.11)$$

Si se utiliza el álgebra matricial es fácil encontrar la expresión de las ecuaciones anteriores por computadora y plantear la matriz de calibración o matriz de coeficientes de absorptividad proporcionando una línea recta que ajusta los datos por mínimos cuadrados.<sup>(2)</sup>

Para resolver adecuada y confiable ecuaciones simultáneas por matrices existen métodos como:

- Regresión lineal múltiple (multiple lineal regression) RLM
- Mínimos cuadrados clásicos (classical least squares) MCC
- Mínimos cuadrados inversos (inverse least squares) o MCI
- Análisis del componente principal (principal component analyses) o ACP
- Regresión del componente principal (principal regression component) ó RCP
- Mínimos cuadrados parciales (partial least squares) ó MCP

El método de MCC en espectrofotometría es un método donde se utiliza el espectro completo y proporciona alta sensibilidad al promediar varios resultados; para ello se requiere conocer la concentración de todos los componentes de la mezcla, pero esto pocas veces se lleva a cabo en la práctica. El método de MCI permite esta situación, ya que utiliza pocos puntos de análisis, por su limitación en su número de frecuencias en el espectro al igual que en el método RLM<sup>(1,2)</sup>.

Por otro lado, RCP y MCP son los métodos de calibración multivariante más usados dentro de la química analítica y se aplican en el análisis cuantitativo de espectrofotometría UV-Visible, infrarrojo y cromatografía entre otros. Ambos métodos utilizan los mismos fundamentos y beneficios de la calibración inversa, donde se realiza una calibración para los componentes de interés de espectro completo y no es necesario conocer todos los componentes de la mezcla, evitándonos un proceso de separación.<sup>(2,3,4)</sup>

### 1.1.2 REGRESIÓN DEL COMPONENTE PRINCIPAL.

El método de RCP es un método de calibración multivariante que consta de dos pasos para el primer paso se utiliza el método de ACP y como segundo paso se lleva a cabo la regresión lineal múltiple.<sup>(2,3)</sup>

En la regresión lineal múltiple se deben conocer todos los componentes presentes en la mezcla, mientras que para el método de ACP seguido de una RCP no es necesario conocer todos los componentes solo se deben determinar el número de componentes significativos dentro de la mezcla. <sup>(3,4)</sup>

### 1.1.2.1 ANÁLISIS DEL COMPONENTE PRINCIPAL (ACP)

Es más común el uso de este método en donde las variables de la matriz de absorbancias colineales (lo anterior significa que la matriz A tiene tipos dominantes de variabilidad y hay dependencia de tipo lineal entre las variables A y c). <sup>(2,3)</sup>

En el ACP se manipula matemáticamente los datos de una matriz buscando el objetivo de representar la variación que se presenta en varias variables utilizando un mínimo de “factores” o componentes principales (CP), en donde el “factor” es la transformación de los datos donde el objetivo es reducir el número de dimensiones de los mismos. <sup>(2,3)</sup>

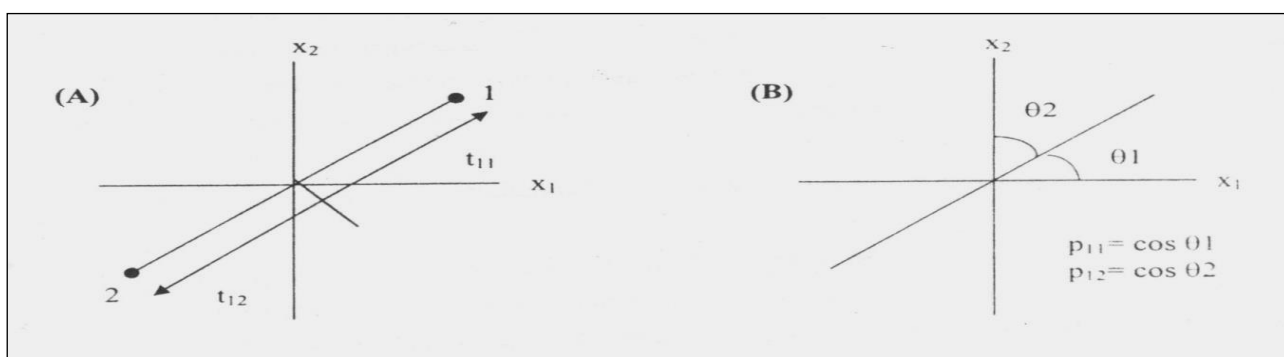
Brerenton y Haaland, en el ACP descomponen la matriz de absorbancias (matriz A) en dos matrices pequeñas, una se denomina indicador o “scores” (T) y la otra llamada de carga o “loading” (P), conteniendo a su vez uno o varios vectores  $T_h$  y  $p_h$  <sup>(2,3)</sup>

$$A = t_1 p_1' + t_2 p_2' + t_3 p_3' + \dots + t_h p_h' \quad (1.12)$$

O en notación matricial:

$$A = TP' \quad (1.13)$$

Cuando se utilizan más de tres longitudes de onda, no es fácil mostrar lo que significan los vectores  $t_h$  y  $p_h$ , así que para poder explicarlos se toma un ejemplo donde solo hay dos longitudes de onda (dos variables), Tal como se muestra en la figura 1.1.



**Fig. 1.1** En esta figura se representan los CP en el caso de dos variables: (A) Los “scores” ( $t_h$ ) representan la distancia o proyección que existe entre los puntos a través de esta línea (1-2) sobre la dirección del CP; (B) Los “loading” ( $p_h$ ) son el coseno del ángulo de la dirección del vector de la línea recta. Los datos fueron centrados.



Mientras más longitudes de onda se utilicen, los datos de la calibración estarán dentro de un espacio multidimensional donde el número de dimensiones será igual al número de longitudes de onda (número de variables). Si existe únicamente un componente de interés los espectros obtenidos a diferentes longitudes de onda formaran una línea recta, debido a que la intensidad de cada espectro está directamente relacionada con la concentración de este componente. Si en la calibración se encuentran dos componentes, idealmente dos CP deben ser calculados y 2 líneas rectas serán formadas y así sucesivamente.<sup>(2,3)</sup>

La matriz indicador o “score” (T) tiene las siguientes características:

- El número de filas de la matriz indicador debe ser igual al número de filas que tiene la matriz c, usualmente el número de muestras o disoluciones patrón de la calibración.
- El número de columnas debe ser igual al número de factores significativos en los datos y puede ser cualquier número igual o mayor a 1. Idealmente este valor debe ser igual al número de componentes presentes en las muestras de la calibración, sin embargo algunos factores como el ruido y la posible semejanza x entre los espectros, puede cambiar o aumentar este número. Cada columna corresponde a un componente principal.
- Las sumas de cuadrados de los elementos de cada columna de la matriz T es igual a un número llamado “valor propio”.

La matriz de carga o “loading” (P) presenta las siguientes propiedades:

- El número de columnas debe ser igual al número de columnas presentes en la matriz de las absorbancias, es decir el número de longitudes de onda. El número de filas es igual al número de factores significativos para los datos. Cada fila corresponde a un componente principal.
- La suma de cuadrados de los elementos de cada columna debe ser igual a 1.

Cada componente principal se caracteriza por:

- 1 vector indicador o “score”,  $t_h$ .
- 1 vector de carga o “loading”,  $p_h$

$$g_h = \sum t_h^2 \quad (1.14)$$

Para mejorar el resultado al emplear el método de análisis de componentes principales frente al método de regresión lineal múltiple, se debe utilizar por lo menos  $m + 1$  longitudes de onda (para la regresión lineal múltiple el número de longitudes de onda es igual al número de componentes presentes en la mezcla, en el análisis de componentes principales debe ser mayor el número de longitudes de onda que el número de componentes); o de lo contrario, los resultados obtenidos por el análisis de componentes principales serán los

mismos que por regresión lineal múltiple siempre y cuando se conozcan todos los componentes principales en la matriz de calibración.<sup>(2,3,4)</sup>

### 1.1.2.2 ALGORITMO NIPALS PARA EL ANALISIS DEL COMPONENTE PRINCIPAL (ACP)

Este algoritmo extrae un solo componente a la vez, obteniendo el primer componente principal de los espectros en el orden de importancia a la varianza presente en la calibración. Una vez que se ha determinado el primer componente principal, se remueve de cada espectro de la calibración y el proceso se repite hasta obtener el número de componentes principales que deben ser calculados, además se utiliza para descomponer la matriz A y obtener las matrices T y P'.<sup>(1)</sup>

El algoritmo Nipals es el siguiente:

PASO 1: Pre-tratamiento de los datos, centrar A. La medida del espectro de calibración se sustrae a cada valor de la matriz A.

PASO 2: Tomar una columna de esta matriz (la columna que presente la mejor suma de cuadrados) y llamarla como  $t_h$  inicial.

PASO 3: Calcular el vector de carga,  $p_h'$

$$\text{Modelo: } A = t_h p_h' \quad (1.15)$$

$$\text{Solución: } p_h' = (t_h' A) / \Sigma t_h^2 \quad (1.16)$$

Idealmente se tiene que  $t_h p_h' = A$ , así que, multiplicando cada lado de la ecuación por  $t_h'$  se obtiene:  $t_h' t_h p_h' = t_h' A$ . Reordenando se obtiene:  $\Sigma t_h^2 p_h' = t_h' A$

PASO 4: Normalizando  $p_h'$ :

$$p_h' \text{ nueva} = p_h' \text{ anterior} / ||p_h' \text{ anterior}|| \quad (1.17)$$

Al resolver esta operación se obtiene que la suma de cuadrados del vector de carga sea igual a 1.

PASO 5: Calcular el vector indicador  $t_h$ :

$$\text{Modelo: } t_h p_h' = A \quad (1.18)$$

$$\text{Solución: } t_h = A p_h / p_h' p_h \quad (1.19)$$

Sabiendo que  $p_h' p_h = 1$ , entonces la solución es:

$$t_h = A p_h \quad (1.20)$$

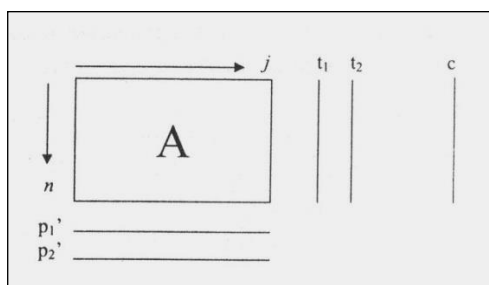
PASO 6: Comparar la  $t_h$  inicial con la  $t_h$  obtenida en el paso anterior por medio de la suma de cuadrados:  $\sum (t_h \text{ inicial} - t_h \text{ nueva})^2$ . Si el valor resultante es muy pequeño, quiere decir que se ha extraído el primer componente principal (CP).<sup>(2,3)</sup>

PASO 7: Restar el efecto del nuevo componente principal de la matriz de datos para obtener una matriz de residuales:

$$Ea = A - t_h p_h' \quad (1.21)$$

PASO 8: Incrementar h, sustituyendo “Ea” en el paso 2 y continuar para obtener el próximo componente principal.

Los dos primeros componentes principales se ilustran a continuación en la figura 1.2:



**Fig 1.2** Representación gráfica de los dos primeros Componentes Principales obtenidos por el método de ACP. En este método, La matriz  $T = [t_1 \mid t_2]$ , cumpliendo la propiedad de la ortogonalidad, esto quiere decir que:  $t_1' t_2 = 0$  y  $p_1' p_2 = 0$

### 1.1.2.3 LA ECUACIÓN DE REGRESIÓN PARA REGRESIÓN DEL COMPONENTE PRINCIPAL (RCP).

Los Componentes Principales algunas veces llamados factores abstractos son fundamentalmente entidades matemáticas. El objetivo de la calibración multivariante es convertir la forma matemática a la concentración del o los componentes de interés. En la regresión de componentes principales (RCP), se usa un paso de regresión para convertir los vectores  $t_h$  obtenidos por ACP, a concentraciones comúnmente se denomina este proceso como análisis de factor.<sup>(2,3,4)</sup>

Si C es un vector que contiene la concentración conocida de un compuesto de interés, se puede relacionar el modelo para C y los vectores  $t_h$  estableciendo algunos componentes principales como variables predictoras:

$$C = q_0 + q_1 t_1 + q_2 t_2 + q_3 t_3 + \dots + q_h t_h \quad (1.22)$$

O en notación matricial:

$$C = Tq \quad (1.23)$$

Dónde:

$q$  = vector que tiene le número de filas igual al número de componentes calculados. “vector de transformación o rotación”

algunas veces el vector  $q$  se determina resolviendo el siguiente modelo:

$$C = Tq + e_c \quad (1.24)$$

Dando como resultado:

$$q = (T' T)^{-1} T' c \quad (1.25)$$

Si se conoce la concentración de más de un componente en la calibración, el modelo de RCP sustituye el vector  $c$  por la ecuación  $C = Tq$  por una matriz  $C$ , donde cada columna corresponde a un componente en la mezcla:

$$C = TQ \quad (1.26)$$

Y por lo tanto el vector  $q$  puede ser sustituido por la matriz  $Q$ , obteniendo:

$$Q = (T' T)^{-1} T' C \quad (1.27)$$

Para que el método de RCP pueda predecir la concentración desconocida de una muestra se realiza una regresión similar al de la regresión lineal múltiple en base a la siguiente expresión:

$$c_{est} = aK + e_c \quad (1.28)$$

Dónde:

$c_{est}$  es igual a la concentración estimada del componente de interés

$a$  es igual al vector no centrado del espectro de la muestra problema

$k$  es igual al coeficiente de regresión lineal por RCP

$e_c$  es igual al vector de residuales

cuya solución es:

$$K = PQ \quad (1.29)$$

la ecuación  $c_{est} = aK + e_c$  permite el cálculo inmediato de la concentración del componente de interés en la muestra problema, sustituyendo los vectores en  $a$  y determinando la  $K$  y  $e_c$ .

### 1.1.3 MÍNIMOS CUADRADOS PARCIALES (MCP)

El método de Mínimos cuadrados Parciales fue introducido por H. Wold en 1975, presentado como una modificación del algoritmo de NIPALS para encontrar componentes principales y se ha aplicado en Quimiometría como una alternativa a la solución de problemas que representan grandes colinealidades o en los que se deberían calcular variables “Y” correlacionadas.<sup>(7)</sup>

El empleo de esta técnica se inició a principios de los 80 en química analítica y desde entonces se ha utilizado para resolver problemas de calibración, además de ser un excelente método para la resolución de problemas con un gran número de variables “x” y pocos objetos en el caso de las técnicas espectroscópicas.<sup>(7)</sup>

Es considerado el método de regresión más importante para datos multivariantes y tiene una gran gama de aplicaciones en el ramo de la química analítica. Inicialmente se utilizó como un algoritmo para encontrar una solución para el coeficiente de regresión  $B_1$  en el modelo lineal  $Y = XB_r + E$ , en donde se conocen los datos de las matrices  $X$  y  $Y$ .<sup>(1,8)</sup>

En este método se indaga la relación lineal que pueda existir entre las absorbancias obtenidas a diferentes longitudes de onda y la concentración del componente de interés, lo anterior en base al modelo lineal utilizado en la calibración inversa:<sup>(1,8)</sup>

$$c = AK + E \quad (1.30)$$

y con ello los espectros de calibración se representan con la siguiente ecuación:

$$A = TB + E_A \quad (1.31)$$

Y la concentración del componente del interés puede ser representada por la ecuación:

$$c = Tv + e_c \quad (1.32)$$

De esta forma se pueden exponer las principales características del método MCP comparando con el método de RCP

- La matriz de  $T$  se obtiene a partir de los datos de  $c$  y  $A$ .
- Se reemplaza el término factor en lugar del componente principal utilizado en ACP.
- La suma de cuadrados de los vectores  $t_h$  para cada factor es llamado “valor propio” pero su valor no es el mismo que el obtenido en ACP, ya que en MCP este valor depende de  $c$  como de  $A$ .
- El vector  $v_h$  obtenido de la ecuación  $c = Tv + e_c$  para la concentración del componente de interés, es análogo al vector de carga  $b_h$  que se obtiene formando la matriz de la ecuación  $A = TB + E_A$ , sin embargo  $v_h$  no es normalizado.

- El cálculo de la matriz de carga **B** para MCP, es más complejo que el cálculo de la correspondiente matriz **P** para ACP, puesto que, es necesario calcular la matriz de los “cargadores de peso” **W**.

En la regresión de Mínimos Cuadrados Parciales se parte de la idea que se tienen dos conjuntos de variables (Matices X e Y) en las mismas muestras y se desea emplear X para poder predecir Y. Considerando lo siguiente:

- En cada bloque hay una relación externa “correlación”. Esto es equivalente a realizar un PCA en cada bloque de las variables: X (predictoras) e Y (predichas).
- En el caso de las variables que muestran una alta correlación con las variables de respuesta se les asigna un peso extra por que serán más efectivas en la predicción.
- Se eligen combinaciones lineales de las variables X (predictoras) que estén altamente relacionadas con las variables Y (predichas) y también que expliquen la variación de las variables X (predictoras).
- Se realiza una descomposición externa mediante una relación interna.

#### 1.1.3.1 ALGORITMO PARA MCP

El algoritmo para este trabajo, es una modificación del algoritmo NIPALS para ACP, donde se realiza el análisis de la calibración y la predicción para solo un componente a la vez. Lo anterior establece que solo se utiliza la concentración de un solo componente de interés en los datos de calibración, mientras que las concentraciones de los otros componentes no se incluyen en el análisis. Aunque si se desea conocer la concentración de otro de los componentes de la matriz. Lo único que se debe hacer es realizar el análisis en donde solo se incluya a este componente en los datos de calibración. <sup>(1,2,8)</sup>

El algoritmo de MCP presenta dos etapas:

- Etapa de calibración
- Etapa de predicción

##### a) ETAPA DE CALIBRACIÓN

La relación entre las absorbancias obtenidas a diferentes longitudes de onda y la concentración del componente de interés se estima a partir de un conjunto de soluciones de referencia que tienen las posibles combinaciones de los componentes de la mezcla. Así se obtiene: <sup>(2,8)</sup>

- Una matriz compuesta por valores de absorbancias a diferentes longitudes de onda.  
**Matriz A.**

$$\left\{ \begin{array}{l} A_1, A_2, A_3 \\ \dots \\ A_n \end{array} \right\}$$

- Un vector compuesto por las concentraciones del analito de interés. **Vector c.**

$$\left\{ \begin{array}{c} C1 \\ C2 \\ C3 \\ \dots \\ Cn \end{array} \right\}$$

Posteriormente, la elaboración del modelo para MCP se logra resolviendo los datos de las matrices de acuerdo al siguiente algoritmo:

PASO 1: Pre-tratamiento de los datos. Centrar **A** y **c**. La medida del espectro de calibración se sustrae a cada valor de la matriz (**A**) y la media de calibración de las concentraciones se resta a cada concentración (**c**).

PASO 2: Formación del vector cargador de peso, del inglés “weight loading vector” **w<sub>h</sub>**’

Modelo:  $A = c w_h' + E_A$  (1.33)

Solución:  $w_h = A'c / c'c$  (1.34)

Este paso del algoritmo de MCP es una calibración de mínimos cuadrados clásicos (MCC) en la cual el análisis se lleva a cabo conociendo la concentración de las muestras de cada uno de los componentes de las muestras de calibración. Una vez conocidos los valores de **w<sub>h</sub>**, se deben normalizar. Este paso es similar al realizado por el modelo de ACP en la ecuación pero por MCP, esto se realiza para que la información de la concentración se introduzca directamente en el cálculo de los valores de carga.

PASO 3: Formación del vector indicador o del inglés “score” (variable latente) **t<sub>h</sub>**

Modelo:  $A = t_h w_h' + E_A$  (1.35)

Solución:  $t_h = A w_h$  (1.36)

Este paso del algoritmo de MCP es similar al paso de predicción del modelo de MCC, en el cual solo está presente el componente de interés en las muestras de calibración, el primer vector cargador de peso estimado **w<sub>1</sub>** se usa como componente para la predicción del modelo de MCC y estimar la cantidad o concentración del componente **w<sub>h</sub>** en cada espectro de calibración.

El vector **t<sub>1</sub>** es la intensidad o cantidad del primer vector de carga (del inglés loading) en las muestras de calibración para MCP. En MCP cada vector **t<sub>h</sub>** está relacionado por **A**, **c** y además **w<sub>1</sub>t<sub>1</sub>** siendo los datos normalizados del espectro y la concentración centrada del componente de interés en el nuevo sistema de coordenadas.

PASO 4: Relación del vector indicador con la concentración:

Modelo:  $c = v_h t_h + e_c$  (1.37)

Solución:  $v_h = t_h' c / t_h' t_h$  (1.38)

El vector indicador  $t_h$ , representa la intensidad en el nuevo sistema de coordenadas que están relacionados con la concentración mediante una regresión de mínimos lineal, así como las intensidades son relacionadas a la concentración por MCI o lo scores que están relacionados a la concentración en RCP.

PASO 5: Formación del vector de carga (del inglés loading)  $b_h$  de MCP para A:

Modelo:  $A = t_h b_h' + E_A$  (1.39)

Solución:  $b_h = A t_h' / t_h' t_h$  (1.40)

Los vectores ortogonales  $t_h$  se obtienen para  $A = t_h b_h' + E_A$ , donde  $b_h$  es el vector de carga  $n * 1$  para MCP. Al comparar el primer vector de carga RCP,  $p_1$  el primer vector de carga de MCP  $b_1$  no explica la máxima varianza en el espectro de calibración.

PASO 6: Cálculo de los residuales en A y c:

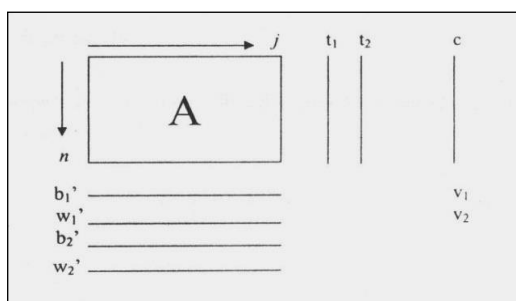
espectros residuales  $E_A = A - t_h b_h'$  (1.41)

concentraciones residuales  $e_c = c - v_h t_h'$  (1.42)

el productor del vector indicador ( $t_h$ ) y el vector de carga ( $b_h$ ) es una aproximación de MCP para el espectro de calibración. El producto de  $v_h$  por  $t_h$  es una estimación de la concentración del componente de interés por el método de MCP, basado en el espectro.

PASO 7: Incrementar  $h$ , sustituyendo  $E_A$  por A y  $e_c$  en el paso 2 y avanzar para el número de factores que sea necesario para optimizar el modelo.

Los primeros dos factores obtenidos por MCP pueden ilustrare gráficamente como en ACP, como muestra la figura 1.3.



**Fig. 1.3** Representación gráfica de los dos primeros factores obtenidos por MCP. En MCP, la matriz  $T = [ t_1 | t_2 ]$ , además se debe cumplir que:  $t_1' t_2 = 0$ ,  $w_1' w_2 = 0$  y  $p_1' p_2 \neq 0$ .



## b) ETAPA DE PREDICCIÓN

En esta etapa se estima la concentración del componente de interés a partir del espectro obtenido para la muestra problema, aplicando cualquiera de los dos métodos de predicción para MCP. <sup>(2,8)</sup>

### b1) Método 1

En este método se involucra el cálculo de intensidad espectral ( $t_h$ ) del espectro de la muestra problema en el nuevo sistema de coordenada obtenido en la calibración por MCP. Las intensidades son relacionadas a la concentración del componente de interés utilizando una ecuación similar a la de MCI.

El principio básico de este método es la generación “residuales espectrales”, en los cuales se minimiza la suma de cuadrados de las diferencias entre los valores estimados por el modelo y los valores espectrales experimentales. Los valores espectrales se refieren a los valores centrados o los valores residuales provenientes de un análisis anterior.

El método 1 está relacionado dos o más bloques de datos entre ellos mismos hasta obtener la menor suma de cuadrados.

Paso 1: Centrar “a” usando los datos de calibración, es decir, se sustrae la media de la calibración a cada uno de los valores espectrales

Paso 2: Cálculo de la variable latente  $t_h$ :

$$t_h = a w_h \quad (1.43)$$

Paso 3: Cálculo de la concentración:

$$c_h = c_{h-1} + v_h t_h \quad (1.44)$$

Paso 4: Cálculo de residuales

$$e_h = e_{h-1} - t_h b_h \quad (1.45)$$

Paso 5: Incremente h, sustituir  $e_h$  por “a” y repetir desde el paso 2 hasta calcular el número de factores empleados en la calibración.

El algoritmo de predicción por el método 1  $w_h$ ,  $v_h$  y  $b_h$  provienen de la etapa de la etapa de calibración por MCP, así también se emplea el valor de concentración promedio del componente presente en la calibración.

### b2) Método 2

Este método emplea el cálculo y el uso del vector del coeficiente de regresión final,  $\mathbf{k}$  el cual tiene las mismas dimensiones que un espectro normal y se calcula de diferentes formas una de ellas es la aplicación del algoritmo de predicción: <sup>(2,8)</sup>

Paso 1: Después de la calibración de MCP, calcular el coeficiente de regresión final  $\mathbf{k}$ :

$$k = W(B'W)^{-1} v' \quad (1.46)$$

Paso 2: Cálculo del residual  $e_c$ :

$$e_c = c_0 - a_0 k \quad (1.47)$$

Paso 3: Cálculo de la concentración:

$$c = ak + e_c \quad (1.48)$$

el algoritmo de predicción por el método 2, los valores de  $\mathbf{a}$  no son centrados mientras que  $\mathbf{W}$  y  $\mathbf{B}$  son las matrices obtenidas en la etapa de calibración que contiene los vectores  $\mathbf{w}_h$  y  $\mathbf{b}_h$  obtenidos hasta el número de factores óptimo para el modelo:  $\mathbf{v}$  es el vector usado para los  $\mathbf{v}_h$  óptimos calculados para el modelo y  $\mathbf{a}_0$  es igual al vector de la media del espectro obtenida en la etapa de calibración.

### 1.1.3.2 VENTAJAS DEL MÉTODO DE MCP CONTRA EL MÉTODO DE RCP

- Ambos obtienen los valores de  $t_h$  y la matriz  $T$ .<sup>(2,3,8)</sup>
- La desventaja del método de MCP es que al obtener los vectores de  $t_h$  y la matriz  $T$ , las variaciones de la matriz  $\mathbf{A}$  que no están correlacionadas con la concentración del o los componentes de interés son utilizados para encontrar los vectores  $t_h$ . El método de MCP utiliza las concentraciones y absorbancias para obtener los vectores  $t_h$ , reduciendo las variaciones de la matriz  $\mathbf{A}$  que no presentan correlación con la respuesta.
- El método de RCP solo utiliza los espectros de la matriz  $\mathbf{A}$  para determinar la combinación lineal entre las variables. Las concentraciones solo se utilizan cuando se desea estimar la matriz de los coeficientes de regresión pero no estimar los vectores  $t_h$ . En ocasiones la varianza está relacionada con la concentración siendo una pequeña porción del total de la varianza, siendo el caso donde el método de RCP no determinara adecuadamente las combinaciones lineales entre las variables debido a las pequeñas variaciones para determinar la concentración del o los componentes de interés de los demás componentes y la varianza total. Este método descompone los espectros para obtener los vectores  $t_h$  y  $p_h$  a partir de varianzas máximas, mientras que el método de MCP utiliza la descomposición de varianzas máximas y concentración.
- Ambos métodos han sido empleados para el análisis cuantitativo, pero el que sugiere la literatura es el método de MCP.

## 1.2 JARABES

Un jarabe es una solución acuosa con alta concentración de carbohidratos como: sacarosa, sorbitol, dextrosa, entre otros. Contienen entre el 45-85% (P/V) de azúcar y presenta un peso específico de 1.32 a 15° C, en la cual se encuentra disuelto el principio activo. <sup>(6,8)</sup>

La principal función de elaborar un jarabe es enmascarar el sabor desagradable del principio activo y prolongar el tiempo de conservación. Los líquidos que integran un jarabe son: agua destilada, soluciones, soluciones extractivas, zumos, etc. <sup>(9,10)</sup>

Los jarabes son de una constitución muy variada ya que presenta pocas características en común, por otro lado; el olor, color y sabor dependen del principio activo. Los jarabes deben ser traslúcidos salvo en casos excepcionales, como en los zumos es difícil determinar si la clarificación fue suficiente, para ello se debe diluir en agua y observar la translucidez y transparencia. <sup>(9,10)</sup>

Las características físicas más generales son: la densidad, punto de ebullición, viscosidad y son consideradas en su análisis. <sup>(9,10)</sup>

En cuanto a las características químicas se encuentran relacionadas a la naturaleza de los principios activos incorporados. <sup>(9,10)</sup>

El azúcar presenta una acción conservante, edulcorante y viscosante. La elevada cantidad de azúcar le confiere a el jarabe una elevada presión osmótica que impide el desarrollo fúngico y bacteriano. Las soluciones azucaradas sustraen de los microorganismos, por osmosis, el agua que estos necesitan para su desarrollo. <sup>(9,10)</sup>

La solubilidad de la sacarosa en agua 1.0 g en 0.5 ml. <sup>(9,10)</sup>

### 1.2.1 Tipos de jarabes

Existen dos tipos de jarabes: los medicamentosos y los aromáticos ó también denominados no medicamentosos <sup>(9)</sup>

Jarabes medicamentosos: son jarabes aromáticos que contienen uno o más fármacos, por lo tanto presentan una acción terapéutica.

Jarabes aromáticos: son aquellos que no contienen sustancias con efecto farmacológico, por ello son soluciones saturadas de azúcar que pueden contener sustancias aromáticas o de sabor agradable y agentes correctores de color. Su empleo es en los siguientes casos como:

- Vehículos en preparaciones extemporáneas, en soluciones o suspensiones.
- Partida para la preparación de jarabes medicamentosos.
- Integrantes de otras formas farmacéuticas: para corregir el sabor de otras formas líquidas orales o como agentes aglutinantes en la preparación de granulados.

Dentro de este grupo se encuentran los jarabes simples y los zumos. Los primeros son disoluciones acuosas de un azúcar a saturación. Los jarabes de zumos se preparan

---

disolviendo el azúcar en el zumo respectivo, se lleva rápidamente a ebullición y se filtra la solución.<sup>(9,10)</sup>

### 1.2.3 Componentes de los jarabes

Los componentes básicos de los jarabes son azúcares, agua purificada, conservantes antimicrobianos, codisolventes, saborizantes y otras sustancias auxiliares como espesantes, estabilizantes y colorantes.<sup>(9,10)</sup>

*Azúcares:* el azúcar más empleado es la sacarosa, alcanza una concentración en agua de 64-65% (p/p). La glucosa es menos soluble que la sacarosa y alcanza una concentración del 50% (p/p). Este tipo de solución tiene actividad reductora y evita la oxidación de fármacos. En algunas ocasiones el azúcar es sustituido de manera parcial o total, por sustancias como: sorbitol, glicerina y propilenglicol los cuales no son azúcares.

*Agua purificada o destilada:* debe estar carente de sales (especialmente de iones de calcio) ya que pueden ocasionar la precipitación del o los fármacos contenidos. También se recomienda que quede exenta de anhídrido carbónico porque favorece el proceso de hidrólisis de la sacarosa.

*Conservantes:* Para un jarabe es muy importante la proporción de agua disponible para el crecimiento de los microorganismos, la naturaleza y actividad antimicrobiana inherente a los componentes del jarabe y la actividad del conservante. Los conservadores más comunes son el ácido benzoico (0.1-0.2%) y el benzoato de sodio (0.1-0.2%). Estos conservadores presentan mayor capacidad conservante en su forma no disociada y la eficacia del ácido benzoico está relacionada con el pH del jarabe, el cual determina la disociación del conservante. La combinación del p-hidroxibenzoato de metilo, propilo y butilo se incorporan en un total de 1%, a medida que se incrementa el radical del éster (metilo, propilo y butilo) aumenta la eficacia de los ésteres, aumenta el efecto de los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, pero disminuye su solubilidad en agua.

*Codisolventes:* son empleados para mejorar la solubilidad del principio activo hidrofóbicos y algunos edulcorantes, saborizantes y colorantes volátiles. Ejemplos. Etanol, sorbitol, glicerina, propilenglicol, etc.

*Saborizantes:* Por su alto contenido de azúcar, los jarabes son de sabor agradable pero en aquellos casos en donde el principio activo sea muy desagradable para el paladar se adicionan correctores de sabor.

En la sensación gustativa se distinguen cuatro sabores básicos: dulce, salado, ácido y amargo. Para atenuar el sabor ácido se adiciona cloruro de sodio o jarabes frutales con sabor ácido. Para el sabor amargo se adicionan jarabes de cacao o café. Por último el sabor salado se encubre con sabores frutales.

*Colorantes:* para mejorar la apariencia del jarabe se seleccionan colorantes que concuerden con el saborizante utilizado: amarillo y naranja para cítricos, rosa intenso para grosella, marrón para chocolate, verde para menta. Al igual que los saborizantes, deben ser solubles

en agua. Los más empleados son el FD &C Red N° 3, FD &C Yellow N° 6, FD &C Blue N° 2, D &C Green N° 5 y el D &C Orange N° 5 entre otros.

*Anticristalizantes:* impiden la conjunción mutua de las moléculas cristalizables, situación que resulta de la elevada cantidad de azúcar en el jarabe y ocasiona efectos desagradables en el aspecto del jarabe. Entre los más usados son el sorbitol y la glicerina.

#### 1.2.4 Formulación básica para un jarabe. <sup>(9)</sup>

Ingrediente	Función	Cantidad/ Lote
Maleato de clorfeniramina	Principio activo	400 mg
Glicerina	Cosolvente	25 ml
Jarabe simple	Edulcorante	83 ml
Solución de Sorbitol	Saborizante	282 ml
Benzoato Sódico	Conservador	1g
Alcohol	Cosolvente	60 ml
-----	Colorante	c.s.
-----	Aromarizante	c.s.
Agua destilada	Solvente	c.s.p.1000 ml

##### a) Ejemplo de Jarabe Antihistamínico

Ingrediente	Función	Cantidad/ Lote
Citrato de piperacina	Principio activo	600 mg
Glicerina	Cosolvente	30 ml
Propilenglicol	Saborizante	30 ml
Sacarosa	Edulcorante	4.8 ml
Sacarina sódica	Edulcorante	0.4 ml
Metilparabeno	Conservador	1.0 ml
Propilparabeno	Conservador	0.5 ml
-----	Colorante	c.s.
-----	Saborizante	c.s.
Agua destilada	Solvente	c.s.p.1000 ml

##### b) Ejemplo de Jarabe Antiparasitario

#### 1.2.5 Técnicas de preparación:

La disolución del azúcar puede hacerse en frío o en caliente. Los métodos de disolución en caliente propician a la formación de azúcar invertido en cantidades considerables y la aparición de una coloración amarillenta, debido a la caramelización del azúcar. <sup>(6,9)</sup>

Generalmente se recurre a la técnica en frío cuando se requiere de un jarabe incoloro y con mayor estabilidad.<sup>(9,10)</sup>

#### 1.1.2.5.1 Disolución en frío del azúcar

Hay tres técnicas para disolver el jarabe el azúcar: mediante agitación, percolación y en sacarolizador.<sup>(9)</sup>

Disolución del azúcar mediante agitación: Se coloca el agua de la formula en un recipiente y, mediante agitación se incorpora el azúcar lentamente, con el fin de evitar un aumento excesivo de viscosidad. Otro método consiste en verter una pequeña porción de agua sobre la sacarosa, agitar hasta que quede homogéneamente humectada y seguir añadiendo agua hasta completar su proporción con agitación constante.<sup>(9)</sup>

- Por percolación: Se lleva a cabo en un percolador de dimensiones adecuadas para el nivel de producción deseado. En el cuello del percolador se introduce una torunda de algodón que actúa como medio filtrante.

En el percolador se coloca el azúcar de modo que forme un lecho de sacarosa cristalina, el agua se adiciona por la parte superior a la velocidad necesaria para obtener un flujo adecuado de percolado. El agua al pasar a través de la sacarosa, la va disolviendo y el jarabe simple formado se recoge por la parte inferior. Si es necesario, el percolado se vuelve a pasar por el percolador hasta que todo el azúcar se haya disuelto. Una ventaja de este método es la rapidez en la elaboración y la concentración de sacarosa en el jarabe es de 64.4% (p/p), es totalmente claro e incoloro y no necesita de clarificación. Ver figura 4.

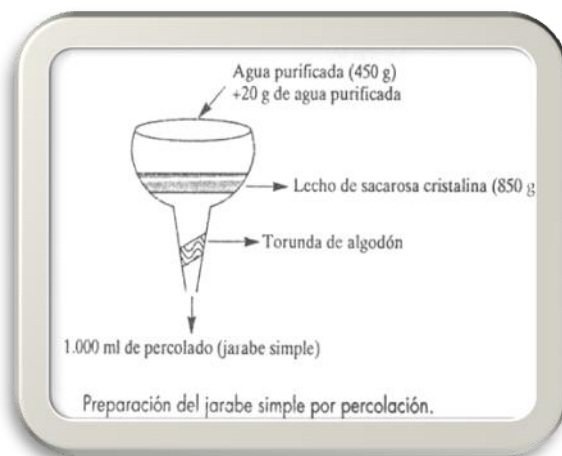


Fig 4. Esquema de la preparación de jarabe simple por percolación.

- En sacarolizador: Dentro de la industria se utilizan aparatos denominados sacarolizadores, los cuales permiten la elaboración de jarabes en frío, sin agitación y de forma continua.

El recipiente metálico exterior tiene una rama lateral de vidrio con un densímetro que indica la densidad del jarabe elaborado, permitiendo la corrección de las

proporciones de agua y azúcar. El dispositivo cuenta con un recipiente metálico cilíndrico provisto en la parte central de dos placas perforadas, entre estas se introduce papel como medio filtrante. En la parte superior de este cilindro se encuentra otro de menores dimensiones, cuyo fondo esta perforado. En este cilindro de fondo discontinuo se coloca azúcar en exceso (1.850 g por cada kg de agua) y en la parte superior agua purificada. El agua va cayendo y disolviendo el azúcar la solución saturada de sacarosa atraviesa la placa perforada, se filtra a través de la pasta de papel y pasa al recipiente posterior donde se almacena. El jarabe es retirado mediante una llave de salida situada a un costado del depósito.

La producción puede efectuarse de forma continua siempre y cuando se reponga el azúcar en exceso y el agua, además de renovar con frecuencia la pasta de papel para tener una buena clarificación.

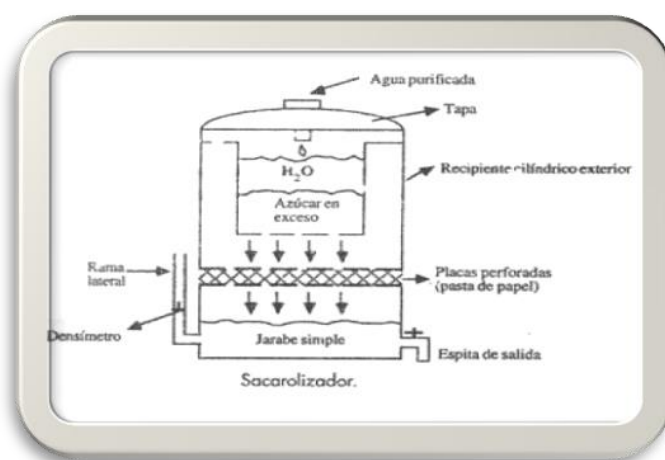


Fig 5. Esquema del sacarolizador.

### 1.2.5.2 Disolución en caliente del azúcar

El calor facilita la disolución del azúcar y permite la obtención de un jarabe de forma más rápida que en frío. Dentro de la industria se emplean recipientes de acero inoxidable con agitadores, calentados con vapor de agua y sobrepresión ó inyectando vapor de agua directamente sobre el recipiente que contiene agua y la sacarosa, hasta obtener por disolución la densidad deseada.<sup>(9)</sup>

La preparación de los jarabes medicamentosos en caliente solo se realiza en casos muy específicos, por ejemplo: Cuando existen sustancias proteicas que se deseen eliminar, se disuelve el azúcar a temperatura inferior al punto de ebullición y se eleva rápidamente hasta el punto de ebullición por unos minutos. Cuando se tienen componentes estables al calor. En caso de que los componentes del jarabe son termolábiles o volátiles, se adicionan después de haber disuelto el azúcar, se enfría la disolución rápidamente a temperatura ambiente.<sup>(9)</sup>

Las desventajas que existen al utilizar alguno de los métodos en caliente es: la caramelización del azúcar y la inversión de la sacarosa. La primera es la aparición de un

color amarillento a parduzco debido aún exceso de calor y tiempo sobre la sacarosa. El proceso de la inversión de la sacarosa ( $C_{12}H_{22}O_{11}$ ), consiste en la hidrólisis de la misma, dando lugar a dos monosacáridos, dextrosa (glucosa) y fructosa (levulosa).<sup>(9)</sup>



En una solución de sacarosa la luz polarizada rota a la derecha, a medida que la hidrólisis avanza la rotación óptica de la luz rota a la izquierda y por ello el proceso se denomina “inversión” y a la combinación de los dos monosacáridos que se forman “azúcar invertida”. Este proceso se intensifica en presencia de ácidos ya que los iones de hidrógeno actúan como catalizadores de esta reacción hidrolítica. El azúcar invertido fermenta con mayor facilidad que la sacarosa y tiende a obscurecerse debido al efecto del calor sobre la levulosa del azúcar invertido. Sin embargo sus dos azúcares reductores son útiles para retardar la oxidación de otras sustancias.<sup>(9)</sup>

### 1.2.6 Clarificación de los jarabes

Los jarabes deben ser transparentes y no presentar partículas en suspensión, a excepción de los “jarabes en suspensión”.<sup>(9,10)</sup>

Para conseguir la clarificación se requiere de filtración simple a través de filtros de papel para jarabes o a la filtración con filtros prensa. La filtración es más rápida y efectiva en caliente. Cuando el azúcar es de buena calidad, no es necesario acudir a otro procedimiento.<sup>(9,10)</sup>

En el caso de que la filtración no fuera suficiente para conseguir las características deseables en un jarabe se recurre a utilizar agentes adsorbentes, como: pasta de papel, albúminas que coagulan con el calor, talco, carbonato de magnesio, etc., y se filtra con papel filtro para jarabes. La pasta de papel es la más utilizada al 0.1% , este se incorpora al jarabe en caliente para que la materia en suspensión se fije en ella y por filtración se pueda separar. Las albúminas son menos usadas como agentes adsorbentes ya que se debe llevar a ebullición, lo cual provocando la producción del azúcar inversa.<sup>(9,10)</sup>

### 1.2.7 Pruebas de control para el producto terminado<sup>(9,10)</sup>

#### 1.2.7.1 Pruebas Físicas:

- *Color*: debe tener coherencia con el sabor y olor.
- *Aspecto*: Debe tener una apariencia traslúcida
- *Sabor*: de acuerdo al sabor y olor.
- *Olor*: de acuerdo al sabor y color.



---

#### 1.2.7.2 Pruebas Químicas:

- *Viscosidad*: esta constante fisicoquímica es mucho más sensible que la densidad para evaluar la concentración de sacarosa. El valor de esta constante en jarabes simples es de 190 cP a 20° C.
- *Densidad específica*: Para los jarabes simples de sacarosa con una concentración del 60% es de 1.30 y 1.33 para 65.01%. El valor de esta constante varía de 1.32 a 1.00 a 20°C.
- *pH*: los jarabes deben tener un pH cercano al neutro.

#### 1.2.7.3 Pruebas de Control microbiológico:

- Cuenta total de bacterias mesófilas aerobias
- Cuenta total de bacterias anaerobias
- Cuenta total de hongos y levaduras
- Identificación de microorganismos patógenos objetables

## 1.3 GENERALIDADES DEL “METAMIZOL SÓDICO”

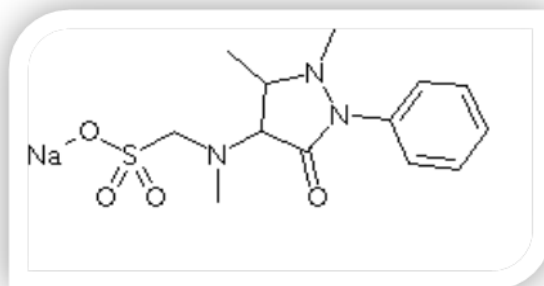
### 1.3.1 Propiedades Físicoquímicas

*Nombre Químico:* [(1,5-dimetil-2-fenil-2,3-dihidro-3-oxo-1H-pirazol-4-il)(metil)amino] metanosulfonato de sodio. <sup>(8,11)</sup>

*Sinónimos:* Aminopirina Sulfonato Sódico, Analgina, Dypirona, Dipirona Sódica, Metamizol, Metamizol Sódico, Metampirona, Metanosulfonato Sódico de Noramidopirinio, Metilmelubrina, Noramidazofeno, Noraminofenazona; Novamidazofeno; Novaminosulfonato Sódico; Sulpirina. <sup>(12)</sup>

*Formula química:*  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$  <sup>(12)</sup>

*Estructura química del metamizol sódico:*



*Peso Molecular:* 333.34 g/mol (anhidro) <sup>(12)</sup>                      351.36 g/mol (monohidratado) <sup>(12)</sup>

*Descripción Física:* Polvo cristalino Blanco o Blanco amarillento inodoro y con sabor amargo. <sup>(12)</sup>

*Solubilidad:* Muy soluble en agua, soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol, casi insoluble en éter dietílico, acetona, benceno y cloroformo. <sup>(12)</sup>

*Rango de p.f.:*  $>172^{\circ}C$  <sup>(12)</sup>

*Rango de pH:* 7.0-7.7 <sup>(12)</sup>

*Naturaleza Química:* Base <sup>(12)</sup>

*Coefficiente de absortividad:*  
 $A = 266^a$  <sup>(12)</sup>

El activo es fotosensible <sup>(12)</sup>

Soluciones en agua se tornan amarillentas estando en reposo. Las soluciones son esterilizadas por autoclave o por filtración. <sup>(12)</sup>

### 1.3.2 Propiedades farmacológicas y usos:

Se trata de un derivado pirazolónico con propiedades analgésicas antipiréticas, antiespasmódico y antirreumático. Debido al riesgo de reacciones adversas graves su empleo está restringido a situaciones extremas donde otros antipiréticos no son eficaces. <sup>(6, 13,14)</sup>

### 1.3.3 Farmacodinamia:

El metamizol ejerce su efecto en el sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) y a nivel periférico (nervios y sitios de inflamación). <sup>(13,14,15)</sup>

A nivel de sistema nervioso central, se encontró que el metamizol activa las neuronas de la sustancia gris periacueductal, produciendo una señal que inhibe la transmisión del estímulo nociceptivo proveniente de la medula espinal. Por otro lado se ha encontrado que el metamizol también interviene con la participación del glutamato en la nocicepción a nivel central, y que inhibe la producción de prostaglandinas. Además la acción del metamizol a nivel supraespinal sobre las neuronas que envían información a la medula para inhibir la transmisión del estímulo doloroso, se ha demostrado que también tiene acción sobre las neuronas espinales. <sup>(13,14,15)</sup>

Los mecanismos implicados en este efecto son probablemente el aumento de la síntesis del óxido nítrico y de una interferencia con los efectos nociceptivos del glutamato. El óxido nítrico por ser un gas se difunde por el sitio de lesión y es capaz de entrar al interior de las células, donde produce un incremento en el GMP cíclico, causando desensibilización del nociceptor. <sup>(13,14,15)</sup>

Además de su efecto analgésico, el metamizol tiene un efecto antiespasmódico sobre el músculo liso periférico, disminuyendo su excitabilidad. El efecto antipirético se basa en la inhibición de las prostaglandinas a nivel central. El efecto antiinflamatorio deriva de la inhibición de las prostaglandinas proinflamatorias a nivel periférico, de la inhibición del quimiotactismo de los neutrófilos en el sitio de la inflamación e inhibición de los factores proinflamatorios de los macrófagos. <sup>(13,14,15)</sup>

### 1.3.4 Farmacocinética

*Absorción:* es a nivel gastrointestinal y es rápida y completa. <sup>(13,14,15)</sup>

*Metabolismo:* se lleva a cabo en el intestino y se metaboliza a 4-N-metilaminoantipirina (MAA) su principal metabolito activo, se detecta en sangre. <sup>(13,14,15)</sup>

*Biodisponibilidad:* la biodisponibilidad es absoluta del metabolito 4-N-metilaminoantipirina en un 90% y por administración oral es un poco más elevada en comparación con la administración intravenosa. Se alcanza una concentración máxima de 30 a 120 minutos después de la administración por vía oral. La sustancia básica metamizol se detecta solo en plasma, después de la administración intravenosa. <sup>(13,14,15)</sup>

*Distribución:* es uniforme y amplia, la unión a proteínas plasmáticas es mínima, y depende de la concentración de sus metabolitos. El tiempo de vida media de eliminación es de 7 a 9 hrs. La MAA se metaboliza en hígado a 4-aminoantipirina (AA). <sup>(13,14,15)</sup>

*Eliminación:* se excreta por vía renal en un 90%.

La acción analgésica y antiespasmódica se atribuye principalmente a los metabolitos 4-N-metilaminoantipirina y 4-aminoantipirina mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Los valores del área bajo la curva (ABC) para la AA representan aproximadamente el 25% de la MAA. Los metabolitos 4-acetilaminoantipiridina (AAA) y la 4-formilaminoantipiridina (FAA) parecen no tener efectos clínicos, una farmacocinética lineal no es aparente para todos los metabolitos. La unión a proteínas es del 58% para la MAA, del 48% para AA, 18% para FAA y del 14% AAA. Después de la administración por vía intravenosa, el tiempo de vida media plasmática es de 14 minutos. Aproximadamente el 96 % de la dosis intravenosa se excreta por orina y cerca de 6% en heces. Para la dosis vía oral única el 85% se excreta por orina identificándose metabolitos en las siguientes proporciones: MAA  $3 \pm 1\%$ , AA  $6 \pm 3\%$ , AAA  $26 \pm 8\%$  y F AA  $23 \pm 4\%$ . Después de la administración de una dosis oral única de un 1 gramo de metamizol, la depuración renal fue  $5\text{ml} \pm 2 \text{ ml/min}$ . Para la MAA,  $38\text{ml} \pm 13\text{ml/min}$  para la AA,  $61\text{ml} \pm 8\text{ml/min}$  para la AAA y  $49\text{ml} \pm 5 \text{ ml/min}$  para la FAA. Las vidas medias plasmáticas correspondientes fueron:  $2.7 \pm 0.5 \text{ hrs}$  para la MAA,  $3.7 \pm 1.3 \text{ hrs}$  para la AA,  $9.5 \pm 1.5 \text{ hrs}$  para la AAA y  $11.2 \pm 1.5 \text{ hrs}$  para la FAA. En sujetos de edad avanzada, la exposición del fármaco (ABC) se incrementa de dos a tres veces. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de la MAA y de la FAA se triplica (10 hrs) después de administrar una dosis oral única, mientras que este incremento no es tan marcado para la AA y la AAA. <sup>(13,14,15)</sup>

### **1.3.5 Indicaciones terapéuticas:**

Está indicada en el tratamiento del dolor severo y fiebre. <sup>(13,14)</sup>

### **1.3.6 Contraindicaciones:** <sup>(13,14)</sup>

- *No debe usarse en pacientes con alergia a metamizol o a otras pirazolonas (por ejemplo: fenazona, propifenazona,) o pirazolidinas (por ejemplo: fenilbutazona, oxifenbutazona) incluyendo por ejemplo, agranulocitosis ocasionada previamente por alguna de estas sustancias.*
- *Asma por analgésicos o intolerancia analgésica de tipo angioedema-urticaria, por ejemplo en pacientes con antecedentes de broncospasmos u otras reacciones anafilácticas (rinitis, urticaria, angioedema), debidas a salicilato u otros analgésicos no narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.*
- *En enfermedades metabólicas como porfirina hepática intermitente aguda y deficiencia congénita de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (riesgo de hemolisis).*
- *Lactantes menores de tres meses o peso inferior a 5 Kg.*
- *En pacientes con hipotensión, en embarazo, lactancia (hay restricciones).*

### **1.3.7 Reacciones secundarias y adversas:**

Son poco usuales pero importantes, arritmias, hipotensión cardiaca, disnea, urticaria, ardor, agranulocitosis (incluye lesiones en mucosas como las orofaríngeas, anorrectales y genitales), anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, reacción anafiláctica y disnea (más frecuente por vía parenteral). Por vía intravenosa muy rápida puede ocasionar sofocos,

---

palpitaciones y náuseas. Puede empeorar la función renal. (13,14,15)

### **1.3.8 Interacciones medicamentosas:**

Es incompatible con acacia, apomorfina, aspirina, hidrato de cloral, yodo, agentes oxidantes y ácido tánico. Puede potenciar la acción de los anticoagulantes orales. (15,16)

### **1.3.9 Precauciones:**

Está contraindicado en alergia a pirazolonas, historial de agranulocitosis por medicamentos, anemia aplásica, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, porfiria, embarazo y lactancia. Deberá realizarse un especial control clínico en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, coronaria, hepática ó renal, úlcera gastroduodenal, asma crónico ó historial de alergias múltiples a fármacos, especialmente a salicilatos. Cuando se use de forma ininterrumpida y prolongada, deberán realizarse controles hemáticos periódicos. (15,16)

### **1.3.10 Formas farmacéuticas y formulaciones (16)**

Tabletas: cada tableta contiene Metamizol Sódico monohidratado 500mg. Excipiente c.b.p.1 tableta.

Solución inyectable: Metamizol sódico 500mg. Vehículo c.b.p. 1ml.

Supositorio infantil: Metamizol sódico 300mg. Excipiente c.b.p. 1 supositorio.

Supositorio adulto: Metamizol sódico 1g. Excipiente c.b.p. 1 supositorio.

Solución: Metamizol sódico 500mg. Vehículo c.b.p. 1ml.

Jarabe infantil: Metamizol sódico 250mg. Vehículo c.b.p. 5ml. 5 ml de jarabe contiene el equivalente a 3.5 g de glucosa.

### 1.3.11 Dosis y vía de administración <sup>(17)</sup>

PRESENTACIÓN	LACTANTES		NIÑOS				ADULTOS Y ADOLESCENTES a partir de los 15 años	
	5 a 8 kg 3 a 11 meses	9 a 15 kg 1 a 3 años	16 a 23 g 4 a 6 años	24 a 30 kg 7 a 9 años	31 a 45 10 a 12 años	46 a 56 kg 13 a 14 años		
Gotas (20 gotas = 1 ml = 500mg)	Dosis individual							
	2 a 5 gotas	3 a 10 gotas	5 a 15 gotas	8 a 20 gotas	10 a 30 gotas	15 a 35 gotas	20 a 40 gotas	
	Dosis diaria máxima							
	5 gotas hasta 4 veces al día	10 gotas hasta 4 veces al día	15 gotas hasta 4 veces al día	20 gotas hasta 4 veces al día	30 gotas hasta 4 veces al día	35 gotas hasta 4 veces al día	40 gotas hasta 4 veces al día	
Jarabe (1ml = 50mg)	Dosis individual							
	1.25 a 2.5 ml 1/4 a 1/2 medida	2.5 a 5.0 ml 1/2 a 1 medida	3.75 a 7.5 ml 1/2 a 1 medida	5.0 a 10 ml 1 a 2 medidas	7.5 a 15 ml 1 1/2 a 3 medidas	9.0 a 17.5 ml 1 3/4 a 3 1/2 medidas	10 a 20 ml 2 a 4 medidas	
	Dosis diaria máxima							
	2.5 ml hasta 4 veces al día	5.0 ml hasta 4 veces al día	7.5 ml hasta 4 veces al día	10 ml hasta 4 veces al día	15 ml hasta 4 veces al día	17.5 ml hasta 4 veces al día	20 ml hasta 4 veces al día	
Supositorio Infantil (1 supositorio = 300 mg)	Dosis individual							
	---	---	1*	1*	1*	1*	---	
	Dosis diaria máxima							
	---	---	1* supositorio hasta 4 veces al día	1* supositorio hasta 4 veces al día	1* supositorio hasta 4 veces al día	1* supositorio hasta 4 veces al día	---	
Supositorio adulto (1 supositorio = 1,000 mg)	Dosis individual							
	---	---	---	---	---	---	1	
	Dosis diaria máxima							
	---	---	---	---	---	---	1 supositorio hasta 4 veces al día	
Solución Inyectable (ampolleta 1 ml = 500mg)	Dosis individual							
	0.1 a 0.2 ml I.M	0.2 a 0.5 ml I.M	0.3 a 0.8 ml I.M	0.4 a 1.0 ml I.M	0.5 a 1.5 ml I.M	0.8 a 1.8.2 ml I.M	2.0 a 5.0 ml I.M	
	Dosis diaria máxima							
	0.2ml hasta 4 veces al día	0.5 ml hasta 4 veces al día	0.8 ml hasta 4 veces al día	1 ml hasta 4 veces al día	1.5 ml hasta 4 veces al día	1.8 ml hasta 4 veces al día	hasta 10 ml	
Tabletas (1 tableta = 500mg)	Dosis individual							
	---	---	---	---	---	---	1 a 2 tabletas	
	Dosis diaria máxima							
	---	---	---	---	---	---	2 tabletas hasta 4 veces al día	

Una medida = 5 ml

\* Para mayor flexibilidad en la dosis individual, pueden utilizarse otras formas farmacéuticas (gotas, jarabe, solución inyectable)

Si se requiere de una dosis mayor puede usarse jarabe o gotas.

### 1.3.12 Lista de los laboratorios que fabrican alguna forma farmacéutica con metamizol <sup>(16)</sup>

METAMIZOL:

- Conmel Pediatrico. Jarabe. Sanofi-Synthelo
- Conmel Plus. Tabletas. Sanofi-Synthelo
- Dalmasin. Tabletas. Ferring
- Dolofur. Sol. Inyectable. Ivax
- Magnol Atlantis. Ampolletas, Tabletas, Supositorios pediátricos. Atlantis

- 
- Maynopyrol. Comprimidos. Siegfried Rhein
  - Neo-melubrina. Jarabe, Sol. Inyectable, Tabletas, Gotas, Supositorios infantil y adulto. Aventis Pharma.
  - Pirandall. Jarabe. Randall
  - Prodolina. Sol. Inyectable, Gotas, Tabletas. Boehringer/Promeco

#### METAMIZOL SÓDICO:

- Dolizol. Sol. Inyectable, Tabletas. Unipharm
- Dolofur. Tabletas. Ivax
- Farlin. Jarabe. Fármacos Continentales
- Farlin-500. Tabletas. Fármacos Continentales
- Messelfenil. Comprimidos. Biomep
- Westeriron. Jarabe. Sol. Inyectable, Tabletas. Bruluart

---

CAPITULO 2:  
DESARROLLO  
DEL  
MÉTODO  
ANALÍTICO



---

## 2.1 INSTRUMENTOS, EQUIPOS, MATERIAL, REACTIVOS, SOLUCIONES Y SUSTANCIA DE REFERENCIA.

### INSTRUMENTOS:

Balanza analítica: Marca:Ohaus, Modelo:AP250D

Espectrofotómetro: Marca:Varian, Modelo: Cary 1E

### EQUIPOS:

Agitador magnético

Barra magnética

### MATERIAL:

Matraces volumétricos de 250ml, 200 ml, 100ml, 25 ml,

Pipetas volumétricas de 9ml, 7ml, 6ml, 5ml, 4ml, 3ml, 2ml y 1ml.

Vaso de precipitado de 250 ml, 100ml y 50 ml.

Agitador de vidrio

### REACTIVOS:

HCL

Metilparabeno

Propilparabeno

Metamizol Sódico

### SOLUCIONES:

HCL 0.1 N

HCL 0.08 N

HCL 0.12 N

Metilparabeno 14.4 mcg/ml

Propilparabeno 16 mcg/ml

Metamizol Sódico 200 mcg/ml

### SUSTANCIA DE REFERENCIA:

Metamizol Sódico (estándar secundario)

Lote: MP0A009

Pureza: 96.27%

Caducidad: MAR11

### JARABES:

Westepiron "Metamizol Sódico"

Jarabe 5g/ 100ml

➤ Lote: 008988

Caducidad: 19AGO12

➤ Lote: 010648

Caducidad: 22OCT12

Densidad: 1.2477 CQ:103.68%

➤ Lote: 103630

Caducidad: 08MAR13

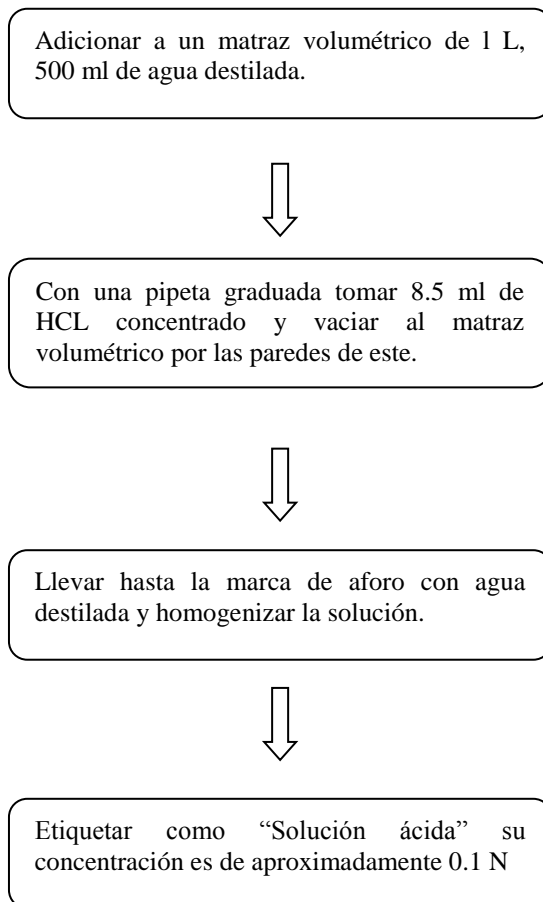
---

#### SOFTWARES:

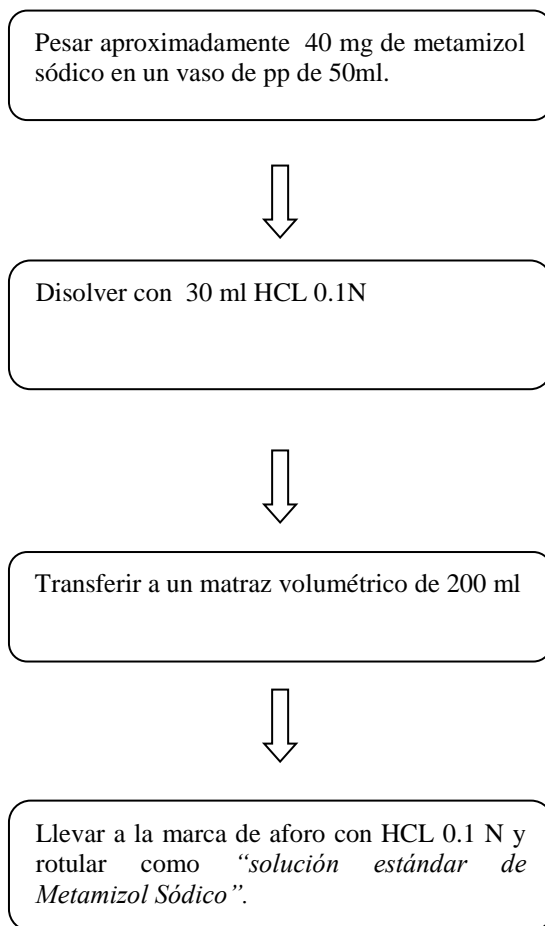
Los datos fueron recolectados utilizando los programas “Cary Simple Scan” y “Cary Scan”.

El tratamiento de los datos (Método de MCP) se llevó a cabo con el programa ISHEJA INC, Versión 1.0.0 soportado en Windows 98. También se utilizó el programa de Excel de la paquetería de Microsoft Offices para la realización de los gráficos.

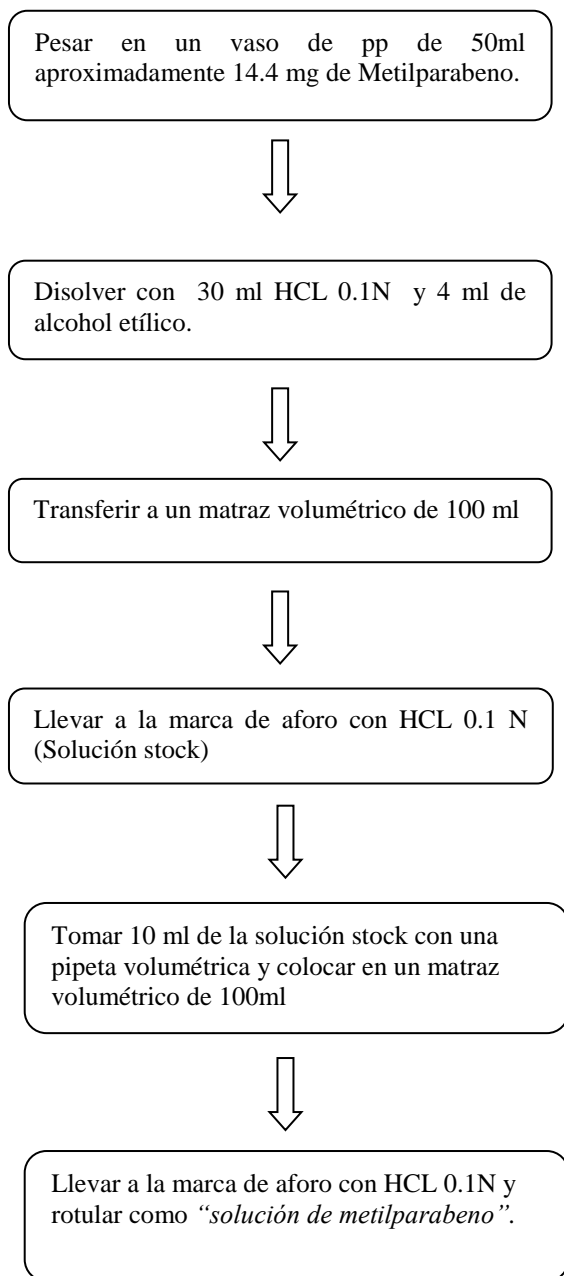
## 2.2 Diagrama 1. Preparación de la Solución Ácida 0.1 N.



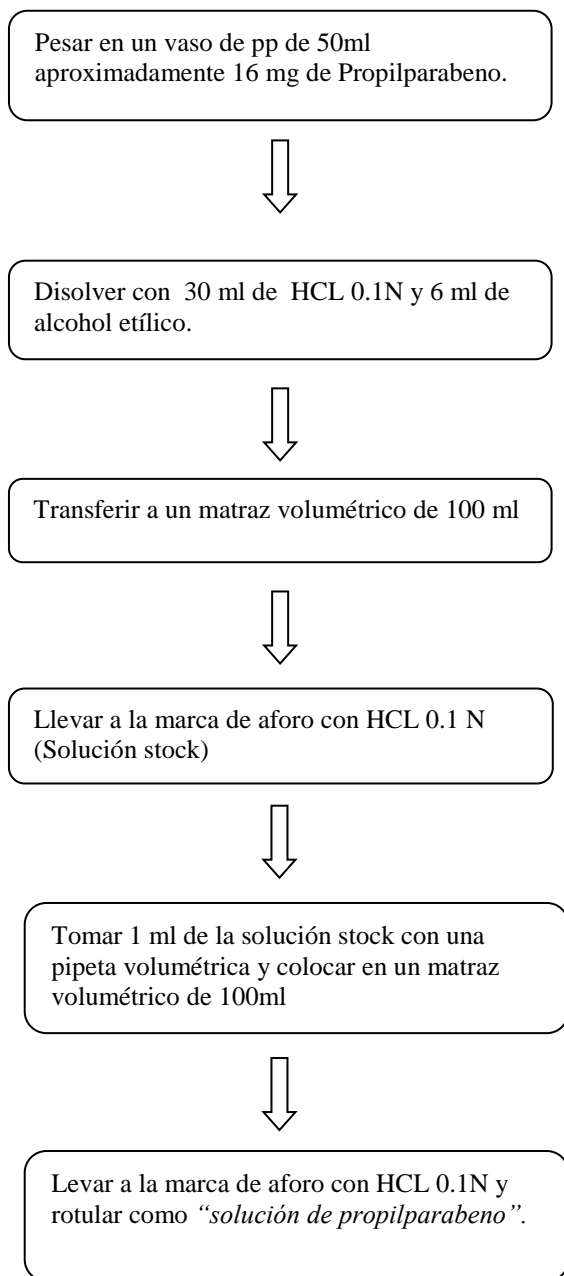
### 2.3 Diagrama 2. Preparación de la Solución Estándar de Metamizol Sódico 200 $\mu\text{g}$ /ml.



## 2.4 Diagrama 3. Preparación de la Solución Estándar de Metilparabeno 14.4 µg/ml.



## 2.5 Diagrama 4. Preparación de la Solución Estándar de Propilparabeno 1.6 $\mu\text{g}$ /ml.



## 2.6 Diagrama 5. Preparación de los sistemas para la Curva de Calibración.

Etiquetar 30 matraces de 25 ml con el número de sistema de acuerdo a la tabla



Adicionar a cada uno de los sistemas la cantidad en ml de solución estándar de metamizol sódico (200 µg/ml), metilparabeno (14.4µg/ml) y propilparabeno (1.6 µg/ml).



Sistema	Matraz	ml de Metamizol Sódico [200] µg/ml	ml de Metilparabeno [14.4] µg/ml	ml de Propilparabeno [16] µg/ml	[Metamizol Sódico] (µg/ml)
1	1	7	6	6	56
2	2	7	5	5	
3	3	7	4	4	
4	4	7	6	4	
5	5	7	4	6	
6	6	6	6	6	48
7	7	6	5	5	
8	8	6	4	4	
9	9	6	6	4	
10	10	6	4	6	
11	11	5	6	6	40
12	12	5	5	5	
13	13	5	4	4	
14	14	5	6	4	
15	15	5	4	6	
16	16	4	6	6	32
17	17	4	5	5	
18	18	4	4	4	
19	19	4	6	4	
20	20	4	4	6	
21	21	3	6	6	24
22	22	3	5	5	
23	23	3	4	4	
24	24	3	6	4	
25	25	3	4	6	
26	26	2	6	6	16
27	27	2	5	5	
28	28	2	4	4	
29	29	2	6	4	
30	30	2	4	6	



---

Llevar a la marca de aforo cada uno de los sistemas con HCL 0.1N.



Determinar la absorbancia de cada solución en el espectrofotómetro (Marca: Varian, Modelo: Cary 1E) a las siguientes longitudes de onda: 298nm, 296nm, 268 nm, 266nm, 258nm, 252nm, 246nm, 242nm, 238nm, 230nm, 228nm, 214nm, 208nm, 206nm, 204nm y 202, calibrando con un blanco de HCL 0.1 N.



Realizar el análisis estadístico correspondiente.

Cabe mencionar que la curva de calibración inicialmente constaba de los primeros 24 sistemas, se extendió el rango de concentración para poder llevar a cabo la determinación de la linealidad, exactitud y precisión del método.<sup>(8)</sup>



## 2.7 Diagrama 6. Preparación de las soluciones para la determinación de la linealidad y precisión del sistema.

Etiquetar 30 matraces de 25 ml con el número de sistema de acuerdo a la tabla



Adicionar a cada uno de los sistemas la cantidad en ml de solución estándar de metamizol sódico (200 µg/ml), metilparabeno (14.4 µg/ml) y propilparabeno (1.6 µg/ml).



Sistema	Matraz	ml de Metamizol Sódico [200] µg/ml	ml de Metilparabeno [14.4] µg/ml	ml de Propilparabeno [16] µg/ml	[Metamizol Sódico] (µg/ml)
1	1	7	6	6	56
2	2	7	5	5	
3	3	7	4	4	
4	4	7	6	4	
5	5	7	4	6	
6	6	6	6	6	48
7	7	6	5	5	
8	8	6	4	4	
9	9	6	6	4	
10	10	6	4	6	
11	11	5	6	6	40
12	12	5	5	5	
13	13	5	4	4	
14	14	5	6	4	
15	15	5	4	6	
16	16	4	6	6	32
17	17	4	5	5	
18	18	4	4	4	
19	19	4	6	4	
20	20	4	4	6	
21	21	3	6	6	24
22	22	3	5	5	
23	23	3	4	4	
24	24	3	6	4	
25	25	3	4	6	
26	26	2	6	6	16
27	27	2	5	5	
28	28	2	4	4	
29	29	2	6	4	
30	30	2	4	6	



---

Llevar a la marca de aforo cada uno de los sistemas con HCL 0.1N.



Determinar la absorbancia de cada solución en el espectrofotómetro (Marca: Varian, Modelo: Cary 1E) a las siguientes longitudes de onda: 298nm, 296nm, 268 nm, 266nm, 258nm, 252nm, 246nm, 242nm, 238nm, 230nm, 228nm, 214nm, 208nm, 206nm, 204nm y 202, calibrando con un blanco de HCL 0.1 N.

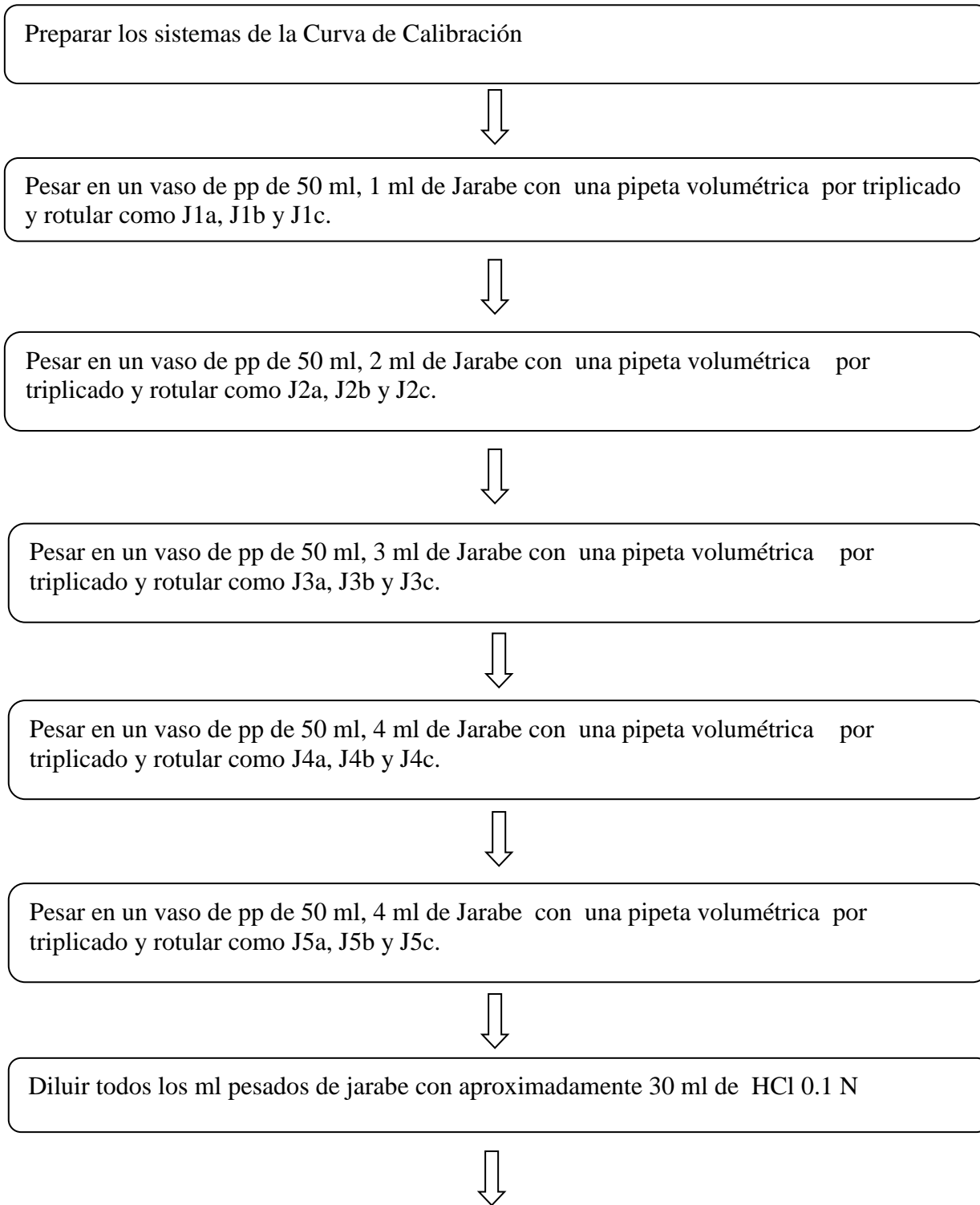


Para la evaluación de la Precisión, determinar la cantidad adicionada de metamizol sódico y cantidad recuperada y obtener el % Estimado de recuperación de cada sistema y obtener la S, CV e IC.



Para la evaluación de la Linealidad del sistema, graficar la concentración teórica contra la concentración experimental y determinar d, m, r y  $r^2$ .

## 2.8 Diagrama 7. Preparación de las soluciones para la determinación de la linealidad del método.



Tomar 1 ml de cada solución anterior con una pipeta volumétrica de 1 ml y transferir a un matraz volumétrico de 25 ml (realizar este paso por duplicado). Rotular una serie con el mismo nombre y la otra se le adicionara +B.



A la serie que tiene rotulado +B, se le adicionaran 2 ml de la “solución estándar de Metamizol Sódico” con una pipeta volumétrica.



Llevar a la marca de aforo cada una de las soluciones preparadas con y sin la “solución estándar de Metamizol Sódico” con HCl 0.1 N.

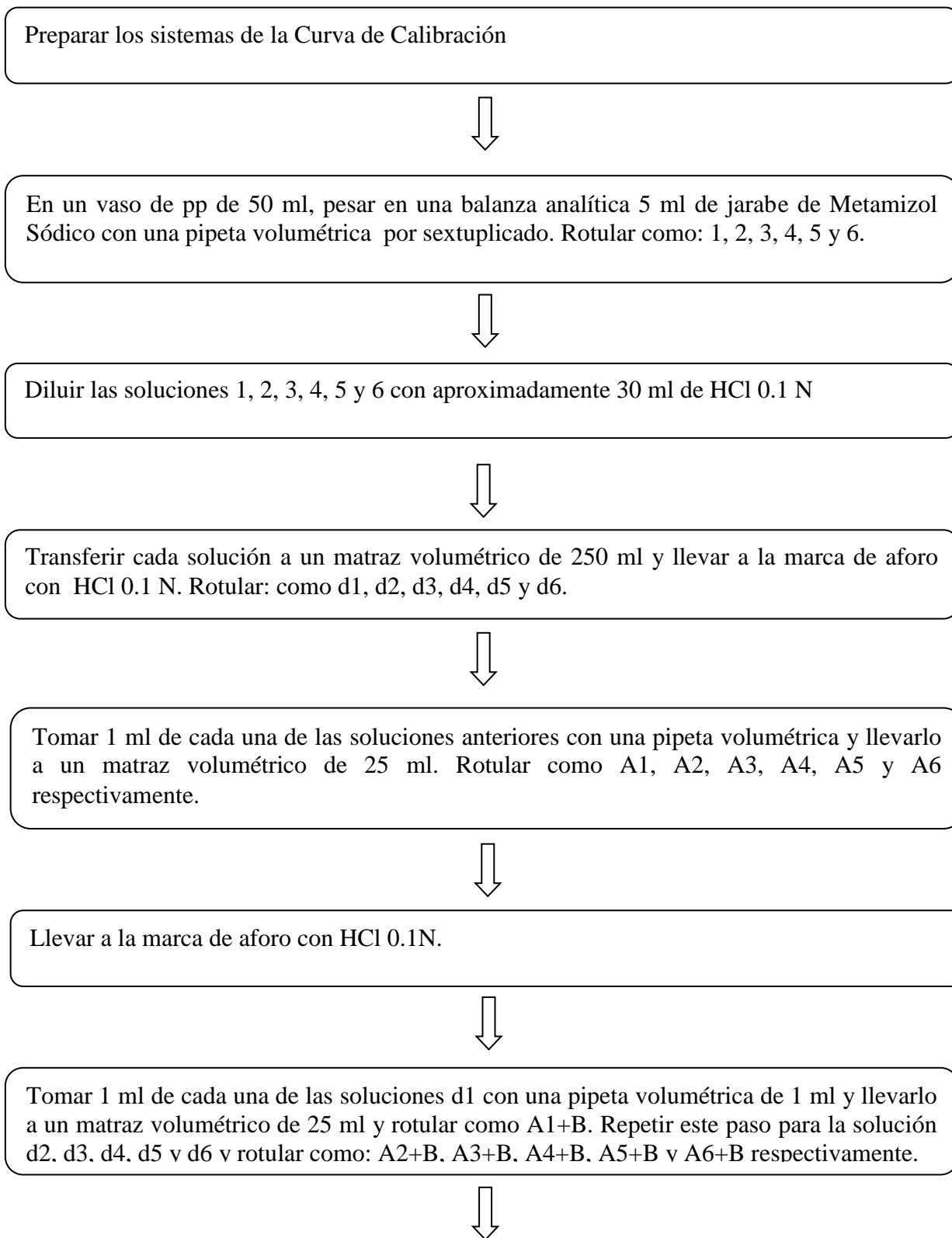


Determinar la absorbancia de cada solución en el espectrofotómetro (Marca: Varian, Modelo: Cary 1E) a las siguientes longitudes de onda: 298nm, 296nm, 268 nm, 266nm, 258nm, 252nm, 246nm, 242nm, 238nm, 230nm, 228nm, 214nm, 208nm, 206nm, 204nm y 202, calibrando con un blanco de HCL 0.1 N.



Para la evaluación de la Linealidad del Método determinar la cantidad recuperada de metamizol sódico, graficar la cantidad adicionada contra la cantidad recuperada y calcular el valor  $b$ ,  $b_0$ ,  $S$ ,  $CV$ ,  $r^2$  e  $IC$ .

## 2.9 Diagrama 8. Preparación de las soluciones para la determinación de la Exactitud y Precisión del método.



A la serie que tiene rotulado +B, se le adicionaran 2 ml de la “solución estándar de Metamizol Sódico” con una pipeta volumétrica de 2 ml.



Llevar a la marca de aforo cada una de las soluciones con HCl 0.1 N.



Determinar la absorbancia de cada solución en el espectrofotómetro (Marca: Varian, Modelo: Cary 1E) a las siguientes longitudes de onda: 298nm, 296nm, 268 nm, 266nm, 258nm, 252nm, 246nm, 242nm, 238nm, 230nm, 228nm, 214nm, 208nm, 206nm, 204nm y 202, calibrando con un blanco de HCL 0.1 N.



Para la evaluación de la Exactitud y Presición del Método determinar el % de recobro de la “solución estándar de Metamizol Sódico, calcular el promedio del % de recobro, S, CV,  $r^2$  e IC.

## 2.10 Diagrama 9. Preparación de las soluciones para la determinación de la Repetibilidad (interdía) y Reproducibilidad del método (interanalista).

Preparar los sistemas de la Curva de Calibración



En un vaso de pp de 50 ml, pesar en una balanza analítica 5 ml de jarabe de Metamizol Sódico con una pipeta volumétrica por triplicado. Rotular como: 1, 2, 3



Enjuagar el vaso de pp con 30 ml de HCl 0.1N y transferir la solución a un matraz volumétrico de 250 ml y rotular como solución J1, J2 y J3 respectivamente.



Tomar 1 ml de la solución J1 con una pipeta volumétrica de 1 ml y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml. Rotular como solución A1. Repetir este paso para la solución J2 y J3 y rotular como A2 y A3 respectivamente.



Llevar a la marca de afora con HCl 0.1 N, las soluciones A1, A2 y A3.



Determinar la absorbancia de cada solución en el espectrofotómetro (Marca: Varian, Modelo: Cary 1E) a las siguientes longitudes de onda: 298nm, 296nm, 268 nm, 266nm, 258nm, 252nm, 246nm, 242nm, 238nm, 230nm, 228nm, 214nm, 208nm, 206nm, 204nm y 202, calibrando con un blanco de HCL 0.1 N.



Determinar el contenido de analito de todas las muestras, S, CV, Promedio y determinar el % de Metamizol Sódico Recuperado.

## 2.11 Diagrama 10. Preparación de las soluciones para la determinación de la Tolerancia del método.

Preparar los sistemas de la Curva de Calibración



En un vaso de pp de 50 ml, pesar en una balanza analítica 5 ml de jarabe de Metamizol Sódico con una pipeta volumétrica. Rotular como 1, repetir el proceso hasta obtener el vaso 18.



Enjuagar con 30 ml de HCl 0.1N los primeros seis vasos con jarabe y transferir la solución a un matraz volumétrico de 250 ml y rotular como: J1, J2, J3, J4 J5y J6 respectivamente.



Enjuagar con 30 ml de HCl 0.08N los vasos 7, 8, 9, 10, 11 y 12 con jarabe y transferir la solución a un matraz volumétrico de 250 ml y rotular como: J7, J8, J9, J10, J11y J12 Respectivamente.



Enjuagar con 30 ml de HCl 0.12N los vasos 13, 14, 15, 16, 17 y 18 con jarabe y transferir la solución a un matraz volumétrico de 250 ml y rotular como: J13, J14, J15, J16 J17 y J18 respectivamente.



Tomar 1 ml de la solución J1 con una pipeta volumétrica de 1 ml y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml. Rotular como solución [0.10]N 1. Repetir este paso para la solución J2, J3,J4, J5 y J6 y rotular como [0.10]N 2, [0.10]N 3, [0.10]N 4, [0.10]N 5 y [0.10]N 6 respectivamente



Tomar 1 ml de la solución J7 con una pipeta volumétrica de 1 ml y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml. Rotular como solución [0.08]N 1. Repetir este paso para la solución J8, J9,J10, J11 y J12 y rotular como [0.08]N 2, [0.08]N 3, [0.08]N 4, [0.08]N 5 y [0.08]N 6 respectivamente.





Tomar 1 ml de la solución J13 con una pipeta volumétrica de 1 ml y transferirlos a un matraz volumétrico de 25 ml. Rotular como solución [0.12]N 1. Repetir este paso para la solución J14, J15, J16, J17 y J18 y rotular como [0.12]N 2, [0.12]N 3, [0.12]N 4, [0.12]N 5 y [0.12]N 6 respectivamente.



Llevar a la marca de aforo con HCl 0.1 N de la solución [0.1]N 1 a la [0.1]N6, con HCl 0.08 N de la solución [0.08]N 1 a la [0.08]N6 y con HCl 0.12 N de la solución [0.12]N 1 a la [0.12]N 6.



Determinar la absorbancia de cada solución en el espectrofotómetro (Marca: Varian, Modelo: Cary 1E) a las siguientes longitudes de onda: 298nm, 296nm, 268 nm, 266nm, 258nm, 252nm, 246nm, 242nm, 238nm, 230nm, 228nm, 214nm, 208nm, 206nm, 204nm y 202, calibrando con un blanco de HCL 0.1 N.



Determinar el contenido de analito de todas las muestras, S, CV, Promedio y determinar el % de Metamizol Sódico Recuperado.

# CAPITULO 3:

## VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO Y ANÁLISIS DE RESULTADOS



### **VALIDACIÓN DEL SISTEMA:**

- PRECISIÓN
- LINEALIDAD

### **VALIDACIÓN DEL MÉTODO:**

- LINEALIDAD
- EXACTITUD Y REPETIBILIDAD
- REPRODUCIBILIDAD
- TOLERANCIA

A continuación se presentan los resultados obtenidos por el método de Mínimos Cuadrados Parciales, para ello se empleó un estándar de Metamizol Sódico Lote: MPOA0069 Pureza: 96.27% y Caducidad: Mar11

### 3. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO <sup>(18)</sup>

#### 3.1 Validación del sistema

##### 3.1.1 Linealidad y precisión

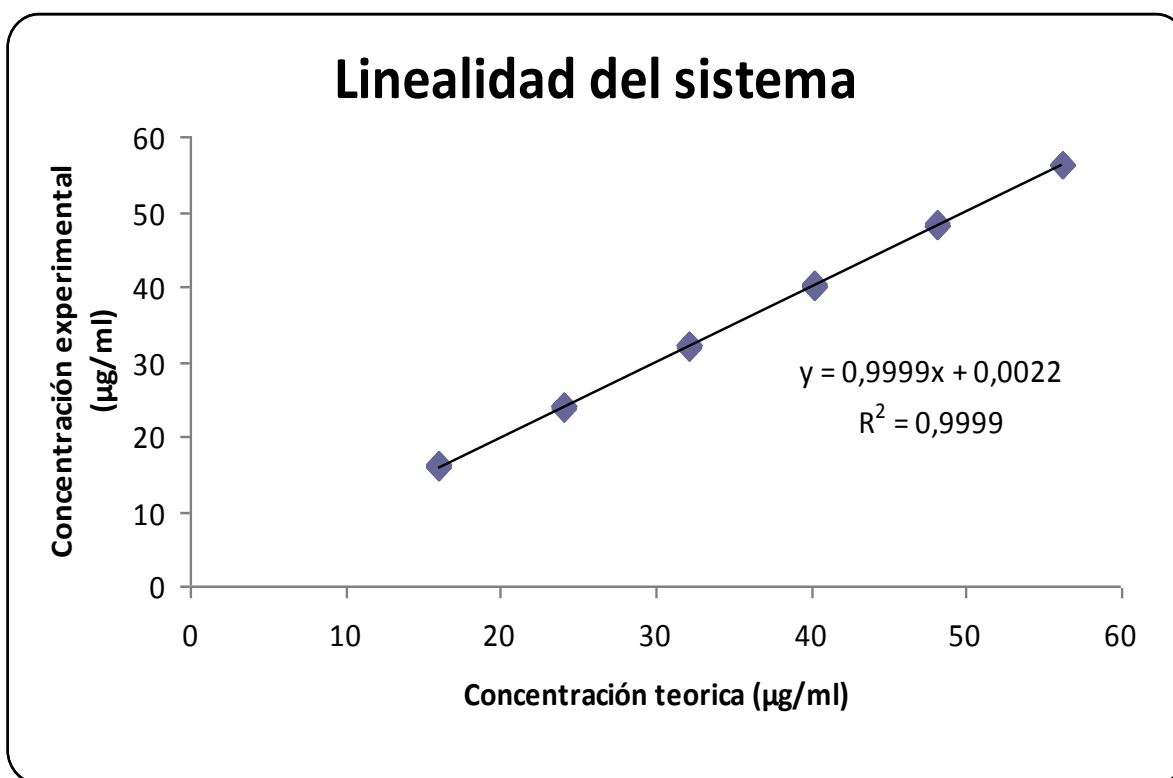
Se determino con la curva de calibración y el estándar de metamizol sódico.

**Tabla No.1** Resultados obtenidos para la linealidad del sistema

% Concentración	Cantidad adicionada (µg/ml)	Cantidad recuperada (µg/ml)	% Estimado
40	16.0578	16.1747	100.7278
40	16.0578	16.1302	100.4506
40	16.0578	16.0619	100.0253
40	16.0578	16.0306	99.8304
40	16.0578	16.0694	100.0720
60	24.0868	24.1447	100.2406
60	24.0868	24.1934	100.4428
60	24.0868	24.0371	99.7939
60	24.0868	24.1904	100.4303
60	24.0868	23.7148	98.4558
80	32.1157	31.9166	99.3801
80	32.1157	32.2487	100.4142
80	32.1157	32.1018	99.9568
80	32.1157	32.1081	99.9764
80	32.1157	32.0482	99.7899
100	40.1446	40.0675	99.8080
100	40.1446	40.1997	100.1373
100	40.1446	40.1113	99.9171
100	40.1446	40.1278	99.9582
100	40.1446	40.2625	100.2937
120	48.1735	48.2062	100.0679
120	48.1735	48.3365	100.3383
120	48.1735	48.1059	99.8597
120	48.1735	48.2147	100.0855
120	48.1735	48.1467	99.9444

**Tabla No.1** Resultados obtenidos para la linealidad del sistema (continuación)

% Concentración	Cantidad adicionada (µg/ml)	Cantidad recuperada (µg/ml)	% Estimado
140	56.2024	56.1128	99.8405
140	56.2024	56.1431	99.8944
140	56.2024	56.3487	100.2603
140	56.2024	56.1249	99.8621
140	56.2024	56.2252	100.0405



**Fig. No.1** Gráfico de la linealidad del sistema.

**Tabla No.2** Resultados del análisis estadístico de la linealidad del sistema.

Resultados de la regresión lineal	
b=	0.0022
m=	0.99994
r=	0.99997
r <sup>2</sup> =	0.99994

**Tabla No.3** Resultados del análisis estadístico para la precisión del sistema.

Parámetros	
Desviación estándar	0.0015
Coefficiente de variación (CV)	4.09992E-07
ICS	100.2455
ICI	99.7421
Media del % Estimado	100.0098

Se puede apreciar que el sistema es lineal ya que el intervalo de confianza (IC)  $\neq 0$ , el coeficiente de correlación ( $r$ )  $\geq 0.99$ , y el coeficiente de determinación ( $r^2$ )  $\geq 0.98$ . Por otro lado la precisión de los sistemas son aceptable ya presentan un coeficiente de variación ( $cv$ )  $\leq 1.5\%$ .<sup>(17)</sup>

En el **Anexo No.1** Se muestran los resultados de la curva de calibración (280311) la cual se empleó para la determinación de la linealidad del sistema, así como el tratamiento de los datos para obtener el resultado analítico.

### 3.2 Validación del método

#### 3.2.1 Linealidad del método:

Para evaluar la **linealidad del método** se prepararon soluciones a cinco concentraciones diferentes de jarabe (J1, J2, J3, J4 y J5) por triplicado (a, b y c) con y sin adición patrón (B el cual es una solución estándar de metamisol sódico). (Ver tabla), empleando el jarabe: Westepiron 5g /100 ml, Lote: 103630 y Caducidad: 08MAR13.

**Tabla No. 4** Representación de la preparación de los sistemas para la evaluación de la linealidad del método.

Solución sin adición	ml de solución de jarabe	ml solución de STD
J1a	1	0
J1b	1	0
J1c	1	0
J2a	2	0
J2b	2	0
J2c	2	0
J3a	3	0
J3b	3	0
J3c	3	0
J4a	4	0
J4b	4	0
J4c	4	0
J5a	5	0
J5b	5	0
J5c	5	0

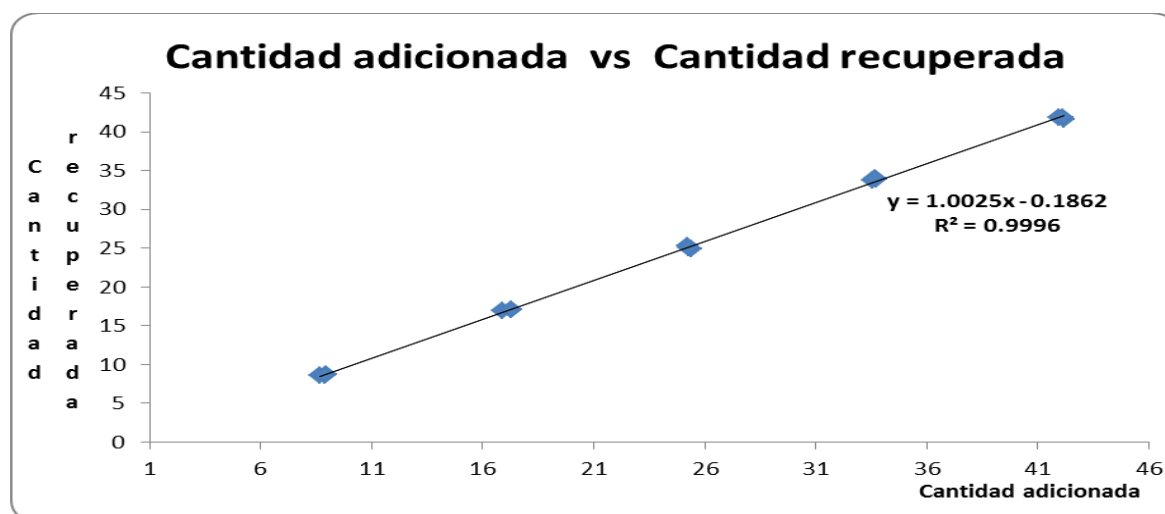
Solución con adición	ml de solución de jarabe	ml solución de Metamisol =B
J1a+B	1	2
J1b+B	1	2
J1c+B	1	2
J2a+B	2	2
J2b+B	2	2
J2c+B	2	2
J3a+B	3	2
J3b+B	3	2
J3c+B	3	2
J4a+B	4	2
J4b+B	4	2
J4c+B	4	2
J5a+B	5	2
J5b+B	5	2
J5c+B	5	2

Cabe destacar que el % Recuperado se llevó a cabo con su curva de calibración correspondiente siendo la: 030611. Esta se puede consultar en el **Anexo II** así como los datos obtenidos de las muestras preparadas y el análisis de los resultados.

A continuación se presenta en una tabla los resultados obtenidos para la evaluación de la linealidad del método mediante Mínimos Cuadrados Parciales

**Tabla No. 5** Porcentaje Recuperado en la Linealidad del Método. La cantidad adicionada hace referencia a la cantidad de jarabe en solución y la cantidad recuperada es la cantidad de jarabe menos el estándar del metamizol sódico (B).

Muestra	Peso (g)	Densidad teórica g/ml	Cantidad adicionada	Jarabe + B	[ B ] µg/ml	Cantidad recuperada	% Recuperado
J1a	1.2236	1.2477	8.6645	24.7135	16.1329	8.5806	99.03
J1b	1.2323	1.2477	8.9453	24.8283	16.1329	8.6954	97.21
J1c	1.2325	1.2477	8.9251	24.7416	16.1329	8.6087	96.45
J2a	2.4420	1.2477	16.8723	33.0996	16.1329	16.9667	100.56
J2b	2.4416	1.2477	17.3108	33.2162	16.1329	17.0833	98.69
J2c	2.4453	1.2477	17.2948	33.1472	16.1329	17.0143	98.38
J3a	3.6225	1.2477	25.2424	41.4255	16.1329	25.2926	100.20
J3b	3.624	1.2477	25.4036	41.0759	16.1329	24.943	98.19
J3c	3.623	1.2477	25.2778	41.2342	16.1329	25.1013	99.30
J4a	4.8507	1.2477	33.5511	49.8478	16.1329	33.7149	100.49
J4b	4.8541	1.2477	33.7262	50.0498	16.1329	33.9169	100.57
J4c	4.8544	1.2477	33.6538	50.1099	16.1329	33.977	100.96
J5a	6.051	1.2477	41.9397	57.9537	16.1329	41.8208	99.72
J5b	6.0424	1.2477	42.1804	57.8012	16.1329	41.6683	98.79
J5c	6.0419	1.2477	42.1333	58.0319	16.1329	41.899	99.44



**Fig. No.2** Gráfico de la Linealidad del Método.

**Tabla No. 6** Parámetros de regresión lineal

Ordenada al origen	
t cal	-0.1862
t tab (0.975,13)	2.1600
ICI	-0.2786
ICS	-0.0938

Pendiente	
t cal	1.0025
t tab (0.975,13)	2.1600
ICI	0.9992
ICS	1.0058

% de Recuperado	
S	1.2540
CV	1.2641
ICI	98.5031
ICS	99.8921

Al determinar la linealidad del método se obtuvo el % recuperado obtenido está dentro del criterio de aceptación (97-103%), el  $CV \leq 3\%$ , la pendiente (m) 1, la ordenada al origen (b)  $\approx 0$ , el coeficiente de correlación (r)  $\geq 0.99$  y el coeficiente de determinación ( $r^2$ )  $\geq 0.98$  cumplen con los criterios de aceptación. Por otra parte los intervalos de confianza se encuentran dentro de los parámetros establecidos además con el Análisis de t de Student se obtiene que  $t_{tab} \geq t_{cal}$  por lo tanto es aceptable la ordenada al origen así como la pendiente y por consecuencia la Curva de Calibración de determina como Lineal para el Método.

### 3.2.2 Exactitud y Precisión del Método:

Se evaluó mediante la preparación independiente de seis muestras de jarabe, pesando 5 ml de jarabe: Westepiron (Metamizol sódico), Jarabe (5g/ 100 ml), Lote: 008988, Caducidad: 19AGO12 y Densidad: 1.2226. Para ello se trabajaron dos días diferentes: Día 1 (280311) y el Día 2 (290311).

**Tabla No. 7** Determinación del % de Recobro de la [B]<sub>exp</sub> del Día 1 para evaluar la Exactitud y Precisión del Método.

Variable/ muestra	[A+B] <sup>1*</sup>	[A] <sup>2*</sup>	[B] <sub>exp</sub> =[A+B]-[A]	[B] <sub>exp</sub> / [B] <sub>teórica</sub>	% de Recobro de B = [B] <sub>exp</sub> / [B] <sub>teórica</sub>
1	58.3439	41.9153	16.4286	1.0231	102.3089
2	58.2391	41.8727	16.3664	1.0192	101.9216
3	58.2209	42.1932	16.0277	0.9981	99.8123
4	58.1048	41.9072	16.1976	1.0087	100.8704
5	58.4628	41.7350	16.7278	1.0417	104.1722
6	58.0411	41.5723	16.4688	1.0256	102.5593
<b>Promedio</b>	58.2354	41.8660	16.3695	1.0194	101.9408

1\*) [A+B] = dilución de jarabe con una concentración aproximada de 16 µg/ml + la solución estándar de Metamizol Sódico con una concentración aproximada de 40 µg/ml (día 1). 2\*) [A] = dilución de jarabe con una concentración aproximada de 40 µg/ml (día 1).



**Tabla No. 8** Determinación del % de Recobro de la  $[B]_{exp}$  del Día 2 para evaluar la Exactitud y Precisión del Método.

Variable/ muestra	$[A+B]^{3*}$	$[A]^{4*}$	$[B]_{exp}$ $=[A+B]-[A]$	$[B]_{exp} /$ $[B]_{teórica}$	% de Recobro = $[B]_{exp} / [B]_{teórica}$
1	57.7843	41.3399	16.4444	1.0216	102.1623
2	57.9570	41.9129	16.0441	0.9968	99.6754
3	57.7436	41.4406	16.3030	1.0128	101.2839
4	57.9216	41.5562	16.3654	1.0167	101.6715
5	58.0830	41.6456	16.4374	1.0212	102.1188
6	57.8347	41.5747	16.2600	1.0102	101.0167
<b>Promedio</b>	57.8874	41.5783	16.3091	1.0132	101.3215

3\*)  $[A+B]$  = dilución de jarabe con una concentración aproximada de 16  $\mu\text{g/ml}$  + la solución estándar de Metamizol Sódico con una concentración aproximada de 40  $\mu\text{g/ml}$  (día 2). 4\*)  $[A]$  = dilución de jarabe con una concentración aproximada de 40  $\mu\text{g/ml}$  (día 2).

**Tabla No. 9** Determinación de los parámetros estadísticos para la evaluación de la Exactitud y Precisión del Método.

Día	% de Recobro de $[B]$	Promedio % Recobro	S	C.V	$T_{exp}$	$T(0.05,5)$	IC
280311 (Día 1)	102.3089	<b>101.9408</b>	1.4949	1.4664	1.2983	2.0150	<b>100.37172</b> <b>103.50984</b>
	101.9216						
	99.8123						
	100.8704						
	104.1722						
	102.5593						
290311 (Día 2)	102.1623	<b>101.3215</b>	0.9240	0.9120	1.4301	2.0150	<b>100.35159</b> <b>102.29132</b>
	99.6754						
	101.2839						
	101.6715						
	102.1188						
	101.0167						

Se obtuvo la concentración experimental de las muestras de jarabe  $[B]$  y se determinó el porcentaje de recobro (%) de Metamizol Sódico en el jarabe, el cual está dentro del intervalo de confianza. Y la desviación estándar (S), el coeficiente de variación (CV) se encuentra por debajo de los valores teóricos. Por otro lado, al realizar el estadístico de T de Student se obtiene para ambos días una  $T_{exp} \leq T_{teórica}$ .

### 3.2.3 Repetibilidad del método (interdía) y Reproducibilidad del método (interanalista)

Para la reproducibilidad del método se utilizó: Westepiron 5g /100 ml, Lote: 010648, Caducidad: 22OCT12. El CQ es de 103.68% y se densidad de: 1.2477 g/cm<sup>3</sup> (datos proporcionados por el Laboratorio Bruluart). Se evaluó por tres analistas durante dos días cada uno, por triplicado. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

**Tabla No. 10** Determinación del % de Metamizol Sódico en jarabe, para la evaluación de la Reproducibilidad entre analistas y la Repetibilidad del método.

Día	Analista		
	1	2	3
1	97.7490	99.2296	97.8680
1	97.0155	103.7933	98.4897
1	96.8551	94.4834	98.0815
2	97.9223	98.2217	96.9406
2	97.5634	96.8800	96.9399
2	96.9515	99.0146	96.3764

Para determinar si el método es preciso entre días y reproducible entre analistas se realiza un ANOVA anidada, por lo cual se tiene:

Ho: No hay diferencia entre analistas si  $F_{exp} \leq F_{tab}$

Ho: No hay diferencia entre días si  $F_{exp} \leq F_{tab}$

Ha: Si hay diferencia entre analistas si  $F_{exp} > F_{tab}$

Ho: Si hay diferencia entre días si  $F_{exp} > F_{tab}$

**Tabla No. 11** ANOVA anidada, ya que el factor “Día” está asociado a un único nivel del factor “Analista”. Esto se expresa como: D C A.

F. V.	g. l.	SC	MC	$F_{exp}$	$F_{tab} (95\%)$	$F_{tab} (99\%)$
Analista	2	5.8680	2.9340	0.7488	3.8850	2.8070
Día (D C A)	3	4.9420	1.6473	0.4204		
Residual	12	47.0195	3.9183			
Total	17	57.8296				

En el **Anexo IV** se presentan los resultados por día y analista para la obtención del %CQ<sub>exp</sub> /%CQ<sub>teo.</sub> de las Curvas de Calibración.

Como se puede observar en la tabla de Anova, se acepta  $H_0$  ya que  $F_{exp} \leq F_{tab}$  por lo tanto estadísticamente no hay diferencia significativa entre analistas, ni entre días.

### 3.2.4 Tolerancia (diferentes concentraciones del medio de solución)

Para la Tolerancia del Método se utilizó: Westepiron 5g /100 ml, Lote: 0103630 y Caducidad: 08MAR13.

Se preparó una Curva de Calibración con tres series de seis muestras de jarabe, en cada una de las series de jarabe se empleó una de las tres concentraciones del medio ácido (0.10 N, 0.08N y 0.12 N). Los resultados obtenidos son los siguientes:

**Tabla No. 11** Resultados del % Recuperado de Metamizol Sódico a concentraciones diferentes del medio de solución.

MUESTRA	% RECUPERADO		
	0.08 N	0.10 N	0.12 N
1	111.2219	109.9986	108.6827
2	110.3050	108.3547	110.0306
3	110.1457	110.1808	109.9446
4	109.4785	110.2979	108.8204
5	109.0052	111.8604	109.6364
6	110.6778	109.7281	108.1935
<b>PROMEDIO</b>	<b>110.1390</b>	<b>110.0701</b>	<b>109.2180</b>

Para determinar si la concentración del medio ácido afecta el % de Recuperado del jarabe se realiza un ANOVA de un factor, por lo tanto:

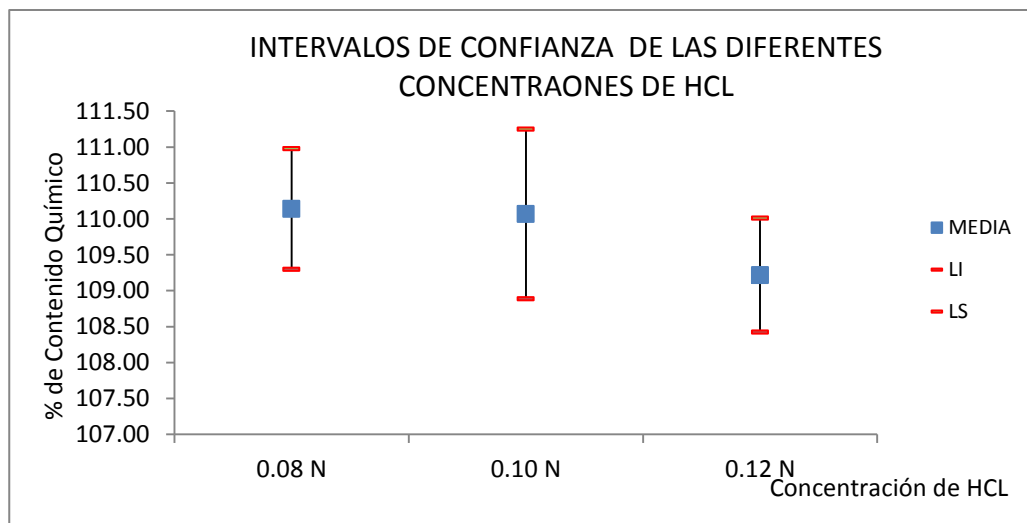
$$H_0: HCl\ 0.8N = HCl\ 0.1N = HCl\ 0.12N$$

$$H_a: HCl\ 0.8N \neq HCl\ 0.1N \neq HCl\ 0.12N$$

**Tabla No. 12** ANOVA de un factor para evaluar la tolerancia del Método en diferentes concentraciones del medio ácido.

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	3.157917078	2	1.578958539	1.90941622	0.18249013	3.68232034
Dentro de los grupos	12.40398918	15	0.826932612			
Total	15.56190626	17				



**Fig. No.** Gráfico de la Tolerancia del Método.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la tabla de ANOVA se acepta  $H_0$  ya que se puede apreciar que no hay diferencia significativa entre % Recuperado de Metamizol Sódico por el empleo de diferentes concentraciones de HCl que van de 0.08N a 0.12N dado que,  $F \leq$  Valor crítico para F. Por otro lado se puede observar que en la gráfica de los Intervalos de Confianza de cada concentración de HCL evaluada hay intercepto entre ellas, esto indica que no hay diferencia significativa entre las concentraciones de HCl empleadas como medio de disolución.

# CONCLUSIONES:

---

## CONCLUSIONES:

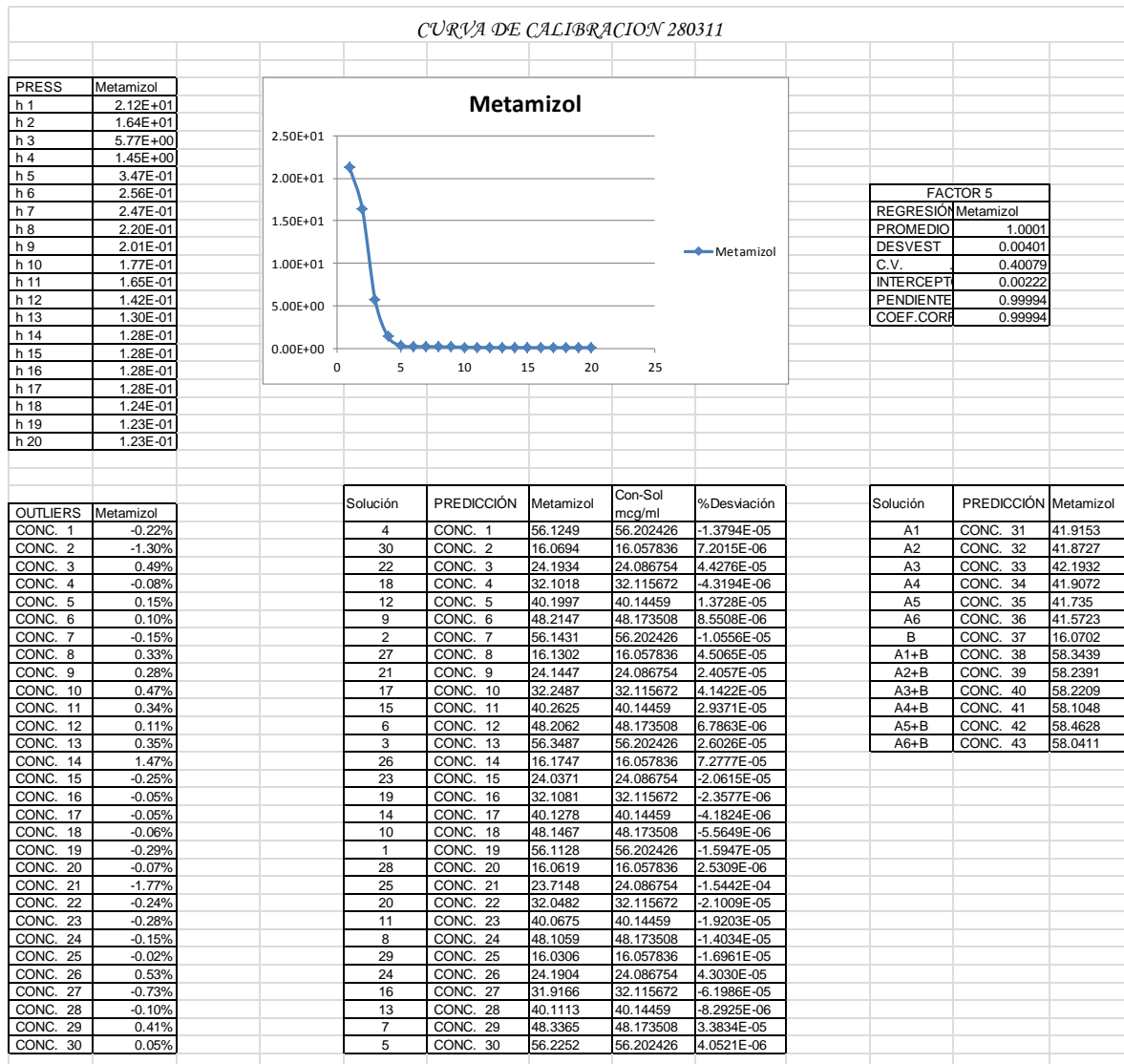
- La curva de Calibración del Método desarrollado por Mínimos Cuadrados Parciales es estadísticamente precisa, ya que se determinó un coeficiente de variación  $\leq 1.5\%$ . Por otro lado si hay linealidad en los sistemas dado que el coeficiente de correlación  $(r) \geq 0.99$ , la media del % Recuperado es de alrededor del 100% y está dentro de los Intervalos de Confianza.
- El Método es Lineal dado que la ordenada al origen estadísticamente pasa por cero y la pendiente pasa estadísticamente por 1, además se obtuvo un  $CV \leq 3\%$ .
- El Método es exacto y preciso ya que se obtuvo un coeficiente de variación  $\leq 3\%$  y en la prueba de t (Student) la t experimental es menor a la t teórica.
- El Método es Repetible (entre días) y Reproducible (entre analistas) ya que  $F_{exp} < F_{tab}$ .
- El Método desarrollado es capaz de tolerar cambios en el medio de solución ácido, en un rango de 0.08 N a 1.2 N.
- El modelo de Mínimos Cuadrados Parciales nos permite determinar el contenido químico de Metamizol Sódico en jarabes sin necesidad de realizar separación de los parabenos, siendo esta una ventaja en horas hombre y el empleo de un equipo más accesible como es espectrofotómetro en comparación con el HPLC.

# ANEXOS:





### Anexo 1b) Análisis de los resultados de la Curva de Calibración del Metamizol Sódico



### Anexo 1c) Determinación del % de recobro del Metamizol Sódico para evaluar la Exactitud y Precisión del método (Día 1).

Variable/ muestra	[A+B]	A	[B]exp =[A+B]-[A]	[B]exp / [B] teorica	% de Recobro de B
1	58.3439	41.9153	16.4286	1.0231	102.3089
2	58.2391	41.8727	16.3664	1.0192	101.9216
3	58.2209	42.1932	16.0277	0.9981	99.8123
4	58.1048	41.9072	16.1976	1.0087	100.8704
5	58.4628	41.7350	16.7278	1.0417	104.1722
6	58.0411	41.5723	16.4688	1.0256	102.5593
<b>Promedio</b>	<b>58.2354</b>	<b>41.8660</b>	<b>16.3695</b>	<b>1.0194</b>	<b>101.9408</b>

---

**Anexo 1d)** Análisis de la Calibración para la determinación de la Exactitud y Precisión (Día 1).

Promedio del % de Recobro	101.9408
S	1.4949
CV	1.4664
t <sub>exp</sub>	1.2983
t <sub>tab</sub>	2.0150

## ANEXO 2. CURVA DE CALIBRACIÓN DEL METAMIZOL SÓDICO (030611) Y ANÁLISIS POR MÍNIMOS CUADRADOS PARCIALES

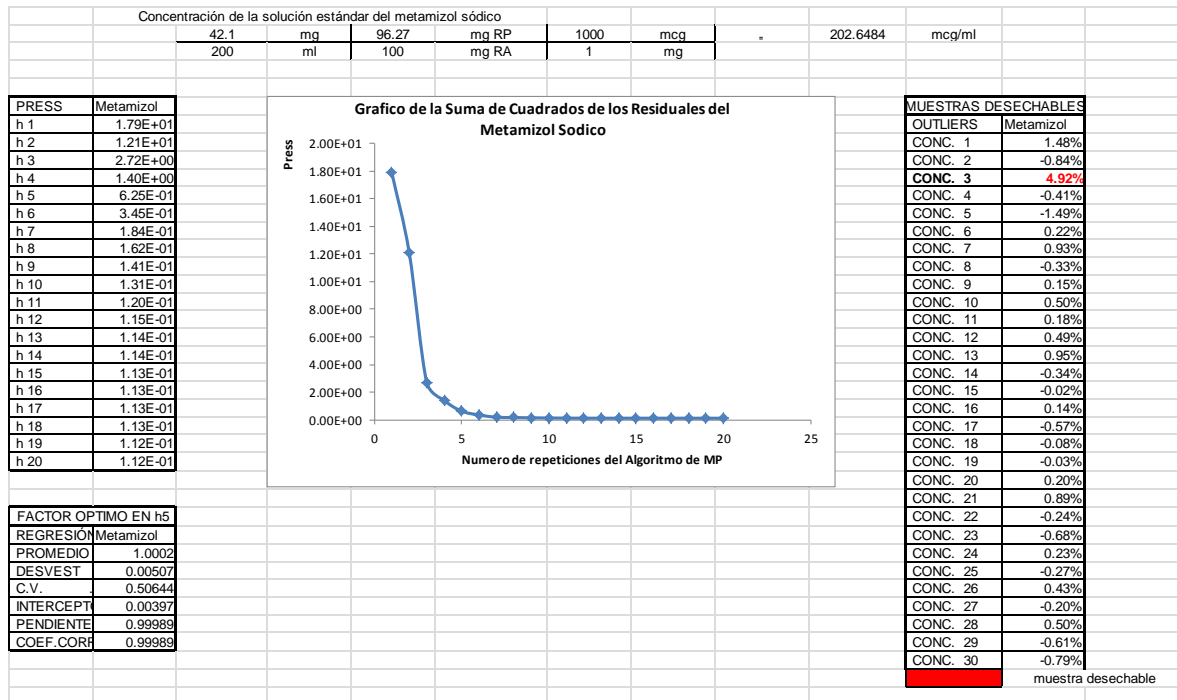
CURVA DE CALIBRACION 030611																			
Leer	Solución	ml Metamizol	Con-Sol mcg/ml	Longitud de Onda															
				Abs(298)	Abs(296)	Abs(268)	Abs(266)	Abs(258)	Abs(252)	Abs(246)	Abs(242)	Abs(238)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(214)	Abs(208)	Abs(206)	Abs(204)	Abs(202)
Cero				-0.0059	-0.0062	-0.0087	-0.009	-0.0094	-0.0099	-0.0101	-0.0104	-0.0107	-0.0099	-0.0096	-0.0077	-0.0052	-0.0027	(-0.0022)	(-0.0095)
1	28	2	16.2119	0.0091	0.0123	0.4323	0.4742	0.5681	0.5456	0.4877	0.4598	0.4258	0.3372	0.3255	0.4219	0.5789	0.6524	0.717	0.748
67	19	4	32.4237	0.0167	0.0236	0.8164	0.8933	1.062	1.0161	0.9122	0.868	0.8135	0.6636	0.65	0.9131	1.2507	1.3922	1.4968	1.4793
68	1	7	56.7415	0.0168	0.0268	1.3586	1.4897	1.7706	1.6955	1.5368	1.4823	1.4078	1.1757	1.1598	1.603	2.1476	2.3553	2.4372	2.2195
69	13	5	40.5297	0.0197	0.028	0.9503	1.0391	1.2248	1.1681	1.0571	1.0199	0.9691	0.8097	0.798	1.0995	1.5021	1.6748	1.7916	1.7343
5	25	3	24.3178	0.0126	0.0179	0.6042	0.6612	0.7854	0.7527	0.6771	0.6438	0.6027	0.4891	0.4772	0.6422	0.8856	0.996	1.0869	1.1079
6	7	6	48.6356	0.0235	0.0336	1.1416	1.2481	1.471	1.4031	1.2696	1.2231	1.1611	0.9711	0.9587	1.3496	1.8377	2.0401	2.1547	2.0204
7	27	2	16.2119	0.0092	0.013	0.4533	0.4969	0.5977	0.5751	0.5116	0.4784	0.4395	0.3427	0.3297	0.4419	0.6077	0.6818	0.7477	0.7767
8	2	7	56.7415	0.0307	0.0422	1.3094	1.4309	1.6827	1.6059	1.4568	1.4079	1.3406	1.1298	1.1176	1.5796	2.1356	2.3503	2.4325	2.2085
9	24	3	24.3178	0.0135	0.0187	0.6442	0.7057	0.8436	0.8085	0.7219	0.6812	0.6322	0.5065	0.4931	0.6927	0.9505	1.0627	1.1543	1.1713
10	14	5	40.5297	0.0239	0.0325	0.9897	1.0827	1.2814	1.225	1.1047	1.0587	0.9994	0.8282	0.8143	1.1524	1.5714	1.7486	1.8665	1.8
11	8	6	48.6356	0.0253	0.0353	1.1219	1.2258	1.4407	1.3733	1.2458	1.2052	1.1489	0.9673	0.9563	1.3315	1.8118	2.0134	2.1287	2.0022
12	20	4	32.4237	0.019	0.0257	0.7859	0.8593	1.0152	0.9693	0.8749	0.8399	0.7941	0.6576	0.6463	0.8889	1.2179	1.3643	1.4749	1.4661
13	9	6	48.6356	0.0304	0.0409	1.1667	1.2748	1.5033	1.4358	1.298	1.2481	1.1828	0.9888	0.9758	1.3862	1.883	2.0839	2.192	2.0456
14	5	7	56.7415	0.0295	0.0413	1.2962	1.4155	1.6612	1.5828	1.4373	1.3932	1.3307	1.1254	1.1143	1.5621	2.1116	2.324	2.4119	2.196
15	17	4	32.4237	0.0224	0.0292	0.8054	0.8808	1.0433	0.9978	0.8995	0.8603	0.8105	0.6677	0.6554	0.9116	1.246	1.3911	1.5011	1.4882
16	11	5	40.5297	0.0231	0.032	0.9951	1.0876	1.2863	1.2295	1.1081	1.0603	0.9996	0.8261	0.8125	1.1513	1.5723	1.7489	1.8671	1.7997
17	29	2	16.2119	0.0107	0.0147	0.4687	0.5136	0.6195	0.5975	0.5308	0.4937	0.4512	0.3495	0.3356	0.4565	0.6256	0.6976	0.7613	0.7892
18	23	3	24.3178	0.0127	0.0178	0.6058	0.6629	0.7858	0.751	0.6754	0.6443	0.605	0.492	0.4805	0.6476	0.8905	0.9994	1.0889	1.1063
19	22	3	24.3178	0.0125	0.0176	0.6274	0.6868	0.8178	0.7827	0.7008	0.6643	0.6197	0.499	0.4865	0.6716	0.9222	1.0322	1.1224	1.1383
20	10	6	48.6356	0.0262	0.0365	1.1256	1.2292	1.4438	1.376	1.2474	1.2061	1.149	0.9666	0.9557	1.3373	1.8212	2.0204	2.134	2.0046
21	26	2	16.2119	0.0089	0.0127	0.4739	0.5197	0.6279	0.6047	0.5358	0.4977	0.4542	0.3508	0.3366	0.4633	0.6355	0.709	0.7743	0.8032
22	3	7	56.7415	0.0345	0.0468	1.298	1.4166	1.6606	1.5836	1.4406	1.3973	1.3358	1.1332	1.1222	1.5673	2.1176	2.3298	2.4165	2.2008
23	18	4	32.4237	0.0191	0.0261	0.7788	0.8514	1.0045	0.9595	0.8673	0.8334	0.7886	0.654	0.6425	0.8768	1.2008	1.3437	1.4521	1.4436
24	12	5	40.5297	0.0241	0.0324	0.9769	1.0678	1.2601	1.2028	1.0862	1.0432	0.9874	0.8209	0.8084	1.1357	1.5514	1.7265	1.8454	1.7821
25	6	6	48.6356	0.0267	0.0373	1.1595	1.2672	1.4958	1.4282	1.2898	1.2393	1.1729	0.9783	0.9649	1.3717	1.8658	2.0641	2.1724	2.0331
26	15	5	40.5297	0.0221	0.0307	0.9583	1.0471	1.2326	1.175	1.063	1.0247	0.9731	0.8138	0.8026	1.1148	1.5237	1.699	1.8175	1.7598
27	4	7	56.7415	0.0345	0.0465	1.3362	1.4595	1.7172	1.6397	1.486	1.4336	1.3629	1.1462	1.1335	1.6086	2.171	2.3799	2.4571	2.228
28	30	2	16.2119	0.0089	0.0126	0.4356	0.4769	0.571	0.548	0.4891	0.4604	0.4256	0.3352	0.3234	0.4211	0.5788	0.6499	0.7117	0.7372
29	16	4	32.4237	0.017	0.024	0.8193	0.8968	1.0655	1.0192	0.9148	0.8703	0.8149	0.6643	0.6506	0.9177	1.258	1.4023	1.5118	1.4988
30	21	3	24.3178	0.012	0.0174	0.6468	0.7083	0.8463	0.8109	0.7232	0.6816	0.6316	0.5037	0.4894	0.688	0.9469	1.0564	1.1465	1.1622

Anexo 2 a) Curva de Calibración (030611) del Metamizol Sódico y muestras para la determinación de la linealidad y reproducibilidad del Método.

**Anexo 2 a) Curva de Calibración (030611) del Metamizol Sódico y muestras para la determinación de la linealidad y reproducibilidad del Método (Continuación).**

Leer	Solución	ml Metamizol	Con-Sol mcg/ml	Longitud de Onda															
				Abs(298)	Abs(296)	Abs(268)	Abs(266)	Abs(258)	Abs(252)	Abs(246)	Abs(242)	Abs(238)	Abs(230)	Abs(228)	Abs(214)	Abs(208)	Abs(206)	Abs(204)	Abs(202)
31	STD1			0.0069	0.0103	0.3474	0.3788	0.4394	0.4166	0.3814	0.3754	0.3637	0.3159	0.3153	0.4448	0.6142	0.6895	0.7475	0.7557
32	STD2			0.0064	0.0097	0.3451	0.3763	0.4368	0.4142	0.3792	0.3729	0.3612	0.3133	0.3127	0.4418	0.6104	0.6854	0.7443	0.7539
33	STD3			0.0066	0.0098	0.3451	0.3762	0.4369	0.4139	0.3789	0.3725	0.3609	0.3138	0.3129	0.4416	0.6098	0.6844	0.7419	0.7513
34	JA			0.0511	0.0605	0.9915	1.0805	1.2705	1.216	1.1029	1.0619	1.007	0.8419	0.8295	1.1685	1.5937	1.7704	1.8875	1.815
35	JB			0.0534	0.0633	0.9933	1.0815	1.269	1.2137	1.1002	1.0582	1.0028	0.8408	0.8298	1.1742	1.603	1.7804	1.8984	1.8273
36	JC			0.0514	0.061	0.9848	1.073	1.2611	1.2071	1.0949	1.0535	0.9985	0.8352	0.8234	1.1612	1.5861	1.7633	1.8802	1.8095
37	J1a			0.0107	0.0128	0.202	0.2197	0.258	0.2481	0.2268	0.219	0.2086	0.1785	0.1768	0.2621	0.3596	0.3991	0.4293	0.4358
38	J1b			0.0072	0.009	0.2018	0.2204	0.2615	0.2526	0.2312	0.223	0.2117	0.1783	0.1759	0.2605	0.3583	0.3978	0.428	0.434
39	J1c			0.007	0.0092	0.2008	0.2192	0.2599	0.2508	0.2295	0.2215	0.2101	0.1775	0.1755	0.2604	0.3586	0.3982	0.429	0.4344
40	J1a+B			0.0167	0.0223	0.5462	0.5948	0.6939	0.6619	0.6056	0.5912	0.5689	0.4917	0.4895	0.7023	0.9671	1.0803	1.1649	1.1636
41	J1b+B			0.0162	0.0219	0.5493	0.5985	0.6978	0.6652	0.6087	0.5941	0.5714	0.4928	0.4905	0.7057	0.9726	1.0866	1.1728	1.1707
42	J1c+B			0.0166	0.0221	0.5481	0.5973	0.6967	0.6642	0.6076	0.5932	0.5704	0.4917	0.4895	0.7044	0.9706	1.0845	1.1705	1.1682
43	J2a			0.0156	0.0196	0.3987	0.4349	0.5134	0.494	0.4507	0.4346	0.4126	0.35	0.347	0.5153	0.7073	0.7861	0.8481	0.8562
44	J2b			0.013	0.0167	0.4018	0.4392	0.5217	0.5037	0.4603	0.4442	0.4211	0.3542	0.3503	0.5184	0.7123	0.7915	0.8521	0.8588
45	J2c			0.0144	0.0184	0.4037	0.4408	0.523	0.5047	0.4615	0.4452	0.4225	0.3567	0.3529	0.5237	0.7191	0.7987	0.8601	0.8668
46	J2a+B			0.0225	0.0299	0.7459	0.814	0.955	0.9137	0.8354	0.8127	0.7785	0.6658	0.6617	0.9638	1.3213	1.4699	1.5729	1.5358
47	J2b+B			0.0232	0.0306	0.7472	0.815	0.9664	0.9149	0.8367	0.8142	0.7803	0.6687	0.6652	0.9674	1.3262	1.4749	1.5787	1.5405
48	J2c+B			0.0234	0.0307	0.747	0.8149	0.9568	0.9141	0.8359	0.8134	0.7793	0.6675	0.6636	0.9659	1.3243	1.4735	1.5768	1.5381
49	J3a	NA		0.0215	0.0273	0.5949	0.6499	0.7714	0.7444	0.6805	0.6564	0.6227	0.5251	0.5195	0.7721	1.0585	1.1745	1.2599	1.2499
50	J3b			0.0204	0.0262	0.5955	0.6508	0.7728	0.7461	0.682	0.6581	0.6245	0.5266	0.5209	0.7711	1.0559	1.1719	1.2572	1.2488
51	J3c			0.0219	0.0277	0.5967	0.6518	0.7733	0.7465	0.6824	0.6583	0.6246	0.5268	0.5213	0.7743	1.0605	1.1764	1.2617	1.2523
52	J3a+B			0.0289	0.0378	0.9374	1.0237	1.2053	1.1561	1.0571	1.0268	0.9819	0.8376	0.8318	1.2133	1.6538	1.8305	1.9367	1.8388
53	J3b+B			0.0571	0.0666	0.9778	1.065	1.2495	1.2003	1.1014	1.0711	1.0262	0.882	0.8768	1.2659	1.7105	1.8878	1.9916	1.8877
54	J3c+B			0.0464	0.0558	0.9618	1.0483	1.231	1.1818	1.083	1.0531	1.0084	0.865	0.86	1.2472	1.6918	1.8698	1.974	1.8732
55	J4a			0.0397	0.0476	0.8095	0.8837	1.048	1.0128	0.9277	0.8956	0.8507	0.7201	0.7133	1.054	1.4319	1.5815	1.6812	1.6301
56	J4b			0.0351	0.0428	0.8027	0.8765	1.0406	1.0055	0.9208	0.8891	0.8449	0.7147	0.7083	1.0467	1.4228	1.5718	1.671	1.6196
57	J4c			0.0292	0.0369	0.7935	0.867	1.03	0.9946	0.9093	0.8774	0.8328	0.703	0.696	1.0332	1.4087	1.5577	1.6576	1.608
58	J4a+B			0.0366	0.0475	1.139	1.2454	1.4726	1.4137	1.2908	1.2521	1.1953	1.0164	1.0094	1.477	1.9988	2.1943	2.2807	2.0966
59	J4b+B			0.0383	0.0495	1.1421	1.2473	1.4722	1.4147	1.2943	1.2562	1.2	1.0228	1.0155	1.4825	2.0037	2.1994	2.2847	2.1006
60	J4c+B			0.0368	0.0479	1.1446	1.2499	1.4758	1.418	1.297	1.2582	1.2011	1.022	1.0144	1.4844	2.008	2.2039	2.2879	2.1053
61	J5a			0.039	0.0489	0.9936	1.0851	1.2881	1.244	1.1375	1.0972	1.0416	0.8798	0.8722	1.2984	1.7622	1.9392	2.0393	1.92
62	J5b			0.0386	0.0485	0.9987	1.091	1.2958	1.2516	1.1446	1.1041	1.0479	0.884	0.8759	1.3033	1.7689	1.9478	2.0479	1.93
63	J5c			0.0374	0.0471	0.9969	1.0892	1.2943	1.2497	1.1423	1.1015	1.0451	0.8807	0.8722	1.2966	1.7659	1.9439	2.0436	1.9233
64	J5a+B			0.045	0.0579	1.3361	1.4593	1.7252	1.6604	1.5196	1.473	1.4056	1.1946	1.1861	1.7392	2.3291	2.5261	2.5651	2.2861
65	J5b+B			0.0448	0.0573	1.3306	1.4536	1.719	1.6549	1.5146	1.4681	1.401	1.1913	1.1829	1.7322	2.3199	2.517	2.5581	2.284
66	J5c+B			0.0445	0.0572	1.3358	1.459	1.7257	1.6614	1.5208	1.474	1.4062	1.1954	1.1863	1.7354	2.3251	2.521	2.5623	2.2846

## Anexo 2b) Análisis de los resultados de la Curva de Calibración del Metamizol Sódico (030611).



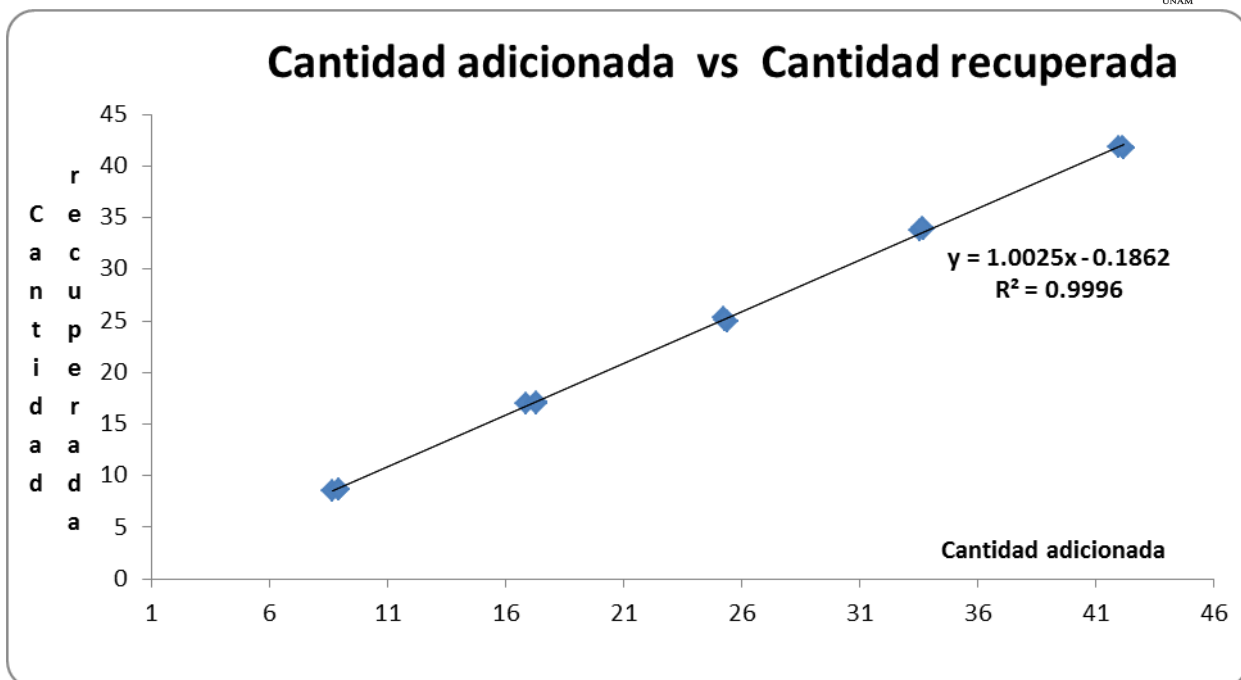
Al obtener los Outliers se observa que la tercera concentración presenta una variación mayor del  $\pm 2\%$  por lo cual se desecha y se realiza nuevamente el análisis.



**Anexo 2c). Determinación del % Recuperado de Metamizol Sódico para evaluar Linealidad del Método.**

Solución	PREDICCIÓN	Metamizol (mcg/ml)	Con-Sol mcg/ml	% Desviación	Solución	Muestra	PREDICCIÓN	Metamizol	Promedio
28	CONC. 1	16.3372	16.2119	7.7309E-05	31	STD1	CONC. 30	16.6553	16.5834
19	CONC. 2	32.3867	32.4237	-1.14225E-05	32	STD2	CONC. 31	16.5499	
13	CONC. 3	40.6509	40.5297	2.99114E-05	33	STD3	CONC. 32	16.5451	
25	CONC. 4	24.0487	24.3178	-0.00011066	34	JA	CONC. 33	39.2551	39.0428
7	CONC. 5	48.7796	48.6356	2.96071E-05	35	JB	CONC. 34	38.9702	
27	CONC. 6	16.2819	16.2119	4.3198E-05	36	JC	CONC. 35	38.9032	8.8450
2	CONC. 7	56.6022	56.7415	-2.45566E-05	37	J1a	CONC. 36	8.6645	
24	CONC. 8	24.2648	24.3178	-2.17956E-05	38	J1b	CONC. 37	8.9453	
14	CONC. 9	40.6415	40.5297	2.75921E-05	39	J1c	CONC. 38	8.9251	24.7611
8	CONC. 10	48.7311	48.6356	1.9635E-05	40	J1a+B	CONC. 39	24.7135	
20	CONC. 11	32.4786	32.4237	1.69209E-05	41	J1b+B	CONC. 40	24.8283	
9	CONC. 12	48.7926	48.6356	3.22801E-05	42	J1c+B	CONC. 41	24.7416	17.1593
5	CONC. 13	56.7149	56.7415	-4.69462E-06	43	J2a	CONC. 42	16.8723	
17	CONC. 14	32.379	32.4237	-1.37973E-05	44	J2b	CONC. 43	17.3108	
11	CONC. 15	40.5861	40.5297	1.39231E-05	45	J2c	CONC. 44	17.2948	33.1543
29	CONC. 16	16.2051	16.2119	-4.17472E-06	46	J2a+B	CONC. 45	33.0996	
23	CONC. 17	24.272	24.3178	-1.88348E-05	47	J2b+B	CONC. 46	33.2162	
22	CONC. 18	24.2784	24.3178	-1.62029E-05	48	J2c+B	CONC. 47	33.1472	25.3079
10	CONC. 19	48.5518	48.6356	-1.7231E-05	49	J3a	CONC. 48	25.2424	
26	CONC. 20	16.3657	16.2119	9.48885E-05	50	J3b	CONC. 49	25.4036	
3	CONC. 21	56.7115	56.7415	-5.29383E-06	51	J3c	CONC. 50	25.2778	41.2452
18	CONC. 22	32.3166	32.4237	-3.30425E-05	52	J3a+B	CONC. 51	41.4255	
12	CONC. 23	40.515	40.5297	-3.61957E-06	53	J3b+B	CONC. 52	41.0759	
6	CONC. 24	48.4765	48.6356	-3.27135E-05	54	J3c+B	CONC. 53	41.2342	33.6437
15	CONC. 25	40.6094	40.5297	1.9672E-05	55	J4a	CONC. 54	33.5511	
4	CONC. 26	56.7714	56.7415	5.26281E-06	56	J4b	CONC. 55	33.7262	
30	CONC. 27	16.2236	16.2119	7.23667E-06	57	J4c	CONC. 56	33.6538	50.0025
16	CONC. 28	32.3692	32.4237	-1.68198E-05	58	J4a+B	CONC. 57	49.8478	
21	CONC. 29	24.2174	24.3178	-4.12874E-05	59	J4b+B	CONC. 58	50.0498	
					60	J4c+B	CONC. 59	50.1099	42.0845
					61	J5a	CONC. 60	41.9397	
					62	J5b	CONC. 61	42.1804	
					63	J5c	CONC. 62	42.1333	57.9289
					64	J5a+B	CONC. 63	57.9537	
					65	J5b+B	CONC. 64	57.8012	
					66	J5c+B	CONC. 65	58.0319	

Muestra	Peso (g)	Densidad teorica g/ml	Cantidad adicionada	Jarabe + B	[ B ] µg/ml	Cantidad recuperada	% Recuperado
J1a	1.2236	1.2477	8.6645	24.7135	16.1329	8.5806	99.03
J1b	1.2323	1.2477	8.9453	24.8283	16.1329	8.6954	97.21
J1c	1.2325	1.2477	8.9251	24.7416	16.1329	8.6087	96.45
J2a	2.4420	1.2477	16.8723	33.0996	16.1329	16.9667	100.56
J2b	2.4416	1.2477	17.3108	33.2162	16.1329	17.0833	98.69
J2c	2.4453	1.2477	17.2948	33.1472	16.1329	17.0143	98.38
J3a	3.6225	1.2477	25.2424	41.4255	16.1329	25.2926	100.20
J3b	3.624	1.2477	25.4036	41.0759	16.1329	24.943	98.19
J3c	3.623	1.2477	25.2778	41.2342	16.1329	25.1013	99.30
J4a	4.8507	1.2477	33.5511	49.8478	16.1329	33.7149	100.49
J4b	4.8541	1.2477	33.7262	50.0498	16.1329	33.9169	100.57
J4c	4.8544	1.2477	33.6538	50.1099	16.1329	33.977	100.96
J5a	6.051	1.2477	41.9397	57.9537	16.1329	41.8208	99.72
J5b	6.0424	1.2477	42.1804	57.8012	16.1329	41.6683	98.79
J5c	6.0419	1.2477	42.1333	58.0319	16.1329	41.899	99.44



**Anexo 2d)** Gráfico de la Linealidad del Método.

**Anexo 2e)** Parámetros de regresión lineal

Ordenada al origen	
t cal	-0.1862
t tab (0.975,13)	2.1600
ICI	-0.2786
ICS	-0.0938

Pendiente	
t cal	1.0025
t tab (0.975,13)	2.1600
ICI	0.9992
ICS	1.0058

% de Recuperado	
S	1.2540
CV	1.2641
ICI	98.5031
ICS	99.8921

Reproducibilidad del método.

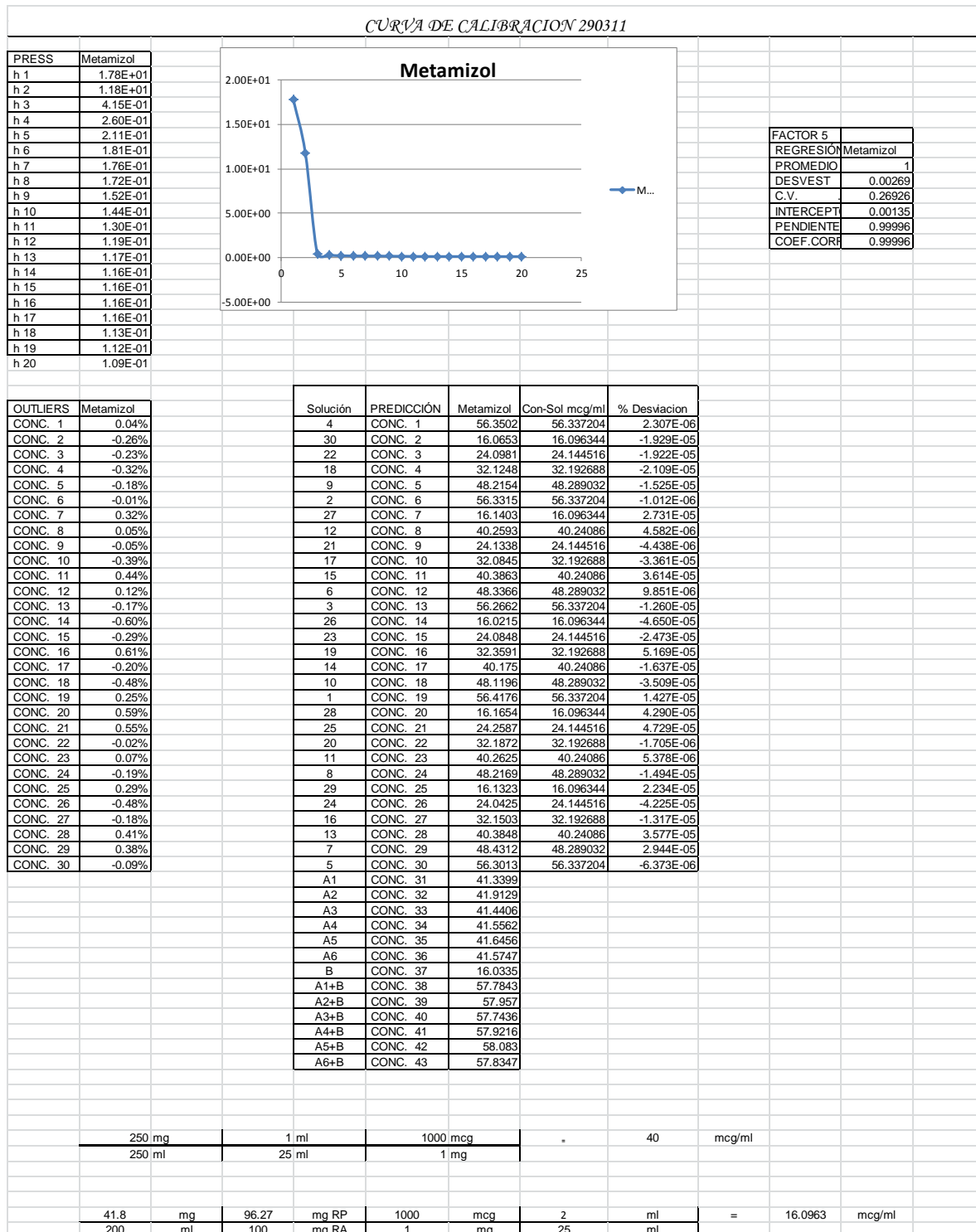
**Anexo 2f)** Resultados para la determinación de la Reproducibilidad del Método Día:1 y Analista1.

Variable Muestra /	Peso (g)	Densidad teórica g/ml	[ Jarabe ] µg/ml	mg Metamizol /5 ml	CQ (%)
JA	6.0410	1.2477	<b>39.2551</b>	253.3655	101.3462
JB	6.0425	1.2477	<b>38.9702</b>	251.4642	100.5857
JC	6.0421	1.2477	<b>38.9032</b>	251.0485	100.4194
<b>PROMEDIO</b>	6.0419	1.2477	39.0428	251.9594	100.7838





### Anexo 3b) Análisis de los resultados de la Curva de Calibración del Metamizol Sódico (290311).



**Anexo 3c)** Determinación del % de recobro del Metamizol Sódico para evaluar la Exactitud y Precisión del método (Día 2).

Variable/ muestra	[A+B]	A	[B]exp =[A+B]-[A]	[B]exp / [B] teórica	% de Recobro de B
1	57.7843	41.3399	16.4444	1.0216	102.1623
2	57.9570	41.9129	16.0441	0.9968	99.6754
3	57.7436	41.4406	16.3030	1.0128	101.2839
4	57.9216	41.5562	16.3654	1.0167	101.6715
5	58.0830	41.6456	16.4374	1.0212	102.1188
6	57.8347	41.5747	16.2600	1.0102	101.0167
<b>Promedio</b>	57.8874	41.5783	16.3091	1.0132	101.3215

**Anexo 3d)** Análisis de la Calibración para la determinación de la Exactitud y Precisión (Día 2).

Promedio del % de recobro	101.3215
S	0.9240
CV	0.9120
t exp	1.4301
t tab	2.0150

**ANEXO IV)** Resultados de la concentración de la muestra analítica y el tratamiento del resultado para la evaluación de la Reproducibilidad del Método (interanalista) y la Repetibilidad (interdías). Cabe destacar que se realizó una Curva de Calibración por Analista y Día. El tratamiento que se le dio a los resultados es igual al de las Curvas de Calibración Anteriores.

**Analista: 1      Día: 1**

**Anexo4a)** Tratamiento de los datos para la obtención del % del  $CQ_{exp}/CQ_{teo}$ .

Variable/ muestra	1	2	3	PROMEDIO
Peso (g)	6.0410	6.0425	6.0421	6.0419
Densidad teorica g/ml	1.2477	1.2477	1.2477	1.2477
Solución[ A ]	<b>39.2551</b>	<b>38.9702</b>	<b>38.9032</b>	<b>39.0428</b>
mg Metamizol /5 ml	253.3655	251.4642	251.0485	251.9594
CQ (%)	101.3462	100.5857	100.4194	100.7838
%(CQ exp / CQ teo)	<b>97.7490</b>	<b>97.0155</b>	<b>96.8551</b>	<b>97.2066</b>

**Analista: 1      Día: 2**

**Anexo 4b)** Tratamiento de los datos para la obtención del % del  $CQ_{exp}/CQ_{teo}$ .

Variable/ muestra	1	2	3	PROMEDIO
Peso (g)	6.0436	6.0452	6.0425	6.0438
Densidad teorica g/ml	1.2477	1.2477	1.2477	1.2477
Solución[ A ]	<b>39.3416</b>	<b>39.2078</b>	<b>38.9445</b>	<b>39.1646</b>
mg Metamizol /5 ml	253.8145	252.8844	251.2984	252.6658
CQ (%)	101.5258	101.1538	100.5193	101.0663
%(CQ exp / CQ teo)	<b>97.9223</b>	<b>97.5634</b>	<b>96.9515</b>	<b>97.4791</b>

**Analista: 2      Día: 1**

**Anexo 4c)** Tratamiento de los datos para la obtención del % del  $CQ_{exp}/CQ_{teo}$ .

Variable/ muestra	1	2	3	PROMEDIO
Peso (g)	6.0216	6.0214	6.0213	6.0214
Densidad teorica g/ml	1.2477	1.2477	1.2477	1.2477
Solución[ A ]	<b>39.7217</b>	<b>41.5472</b>	<b>37.8199</b>	<b>39.6963</b>
mg Metamizol /5 ml	257.2031	269.0323	244.9009	257.0454
CQ (%)	102.8812	107.6129	97.9603	102.8182
%(CQ exp / CQ teo)	<b>99.2296</b>	<b>103.7933</b>	<b>94.4834</b>	<b>99.1688</b>

**Analista: 2      Día: 2**

**Anexo 4d)** Tratamiento de los datos para la obtención del % del  $CQ_{exp}/CQ_{teo}$ .

Variable/ muestra	1	2	3	PROMEDIO
Peso (g)	6.0325	6.0312	6.0258	6.0298
Densidad teorica g/ml	1.2477	1.2477	1.2477	1.2477
Solución[ A ]	<b>39.3894</b>	<b>38.843</b>	<b>39.6633</b>	<b>39.2986</b>
mg Metamizol /5 ml	254.5905	251.1130	256.6459	254.1165
CQ (%)	101.8362	100.4452	102.6584	101.6466
%(CQ exp / CQ teo)	<b>98.2217</b>	<b>96.8800</b>	<b>99.0146</b>	<b>98.0388</b>

**Analista: 3      Día: 1**

**Anexo 4e)** Tratamiento de los datos para la obtención del % del  $CQ_{exp}/CQ_{teo}$ .

Variable/ muestra	1	2	3	PROMEDIO
Peso (g)	6.0197	6.0265	6.0300	6.0254
Densidad teorica g/ml	1.2477	1.2477	1.2477	1.2477
Solución[ A ]	<b>39.1643</b>	<b>39.4576</b>	<b>39.3169</b>	<b>39.3129</b>
mg Metamizol /5 ml	253.6739	255.2852	254.2273	254.3955
CQ (%)	101.4695	102.1141	101.6909	101.7582
%(CQ exp / CQ teo)	<b>97.8680</b>	<b>98.4897</b>	<b>98.0815</b>	<b>98.1464</b>

**Analista: 3      Día: 2**

**Anexo 4f)** Tratamiento de los datos para la obtención del % del  $CQ_{exp}/CQ_{teo}$ .

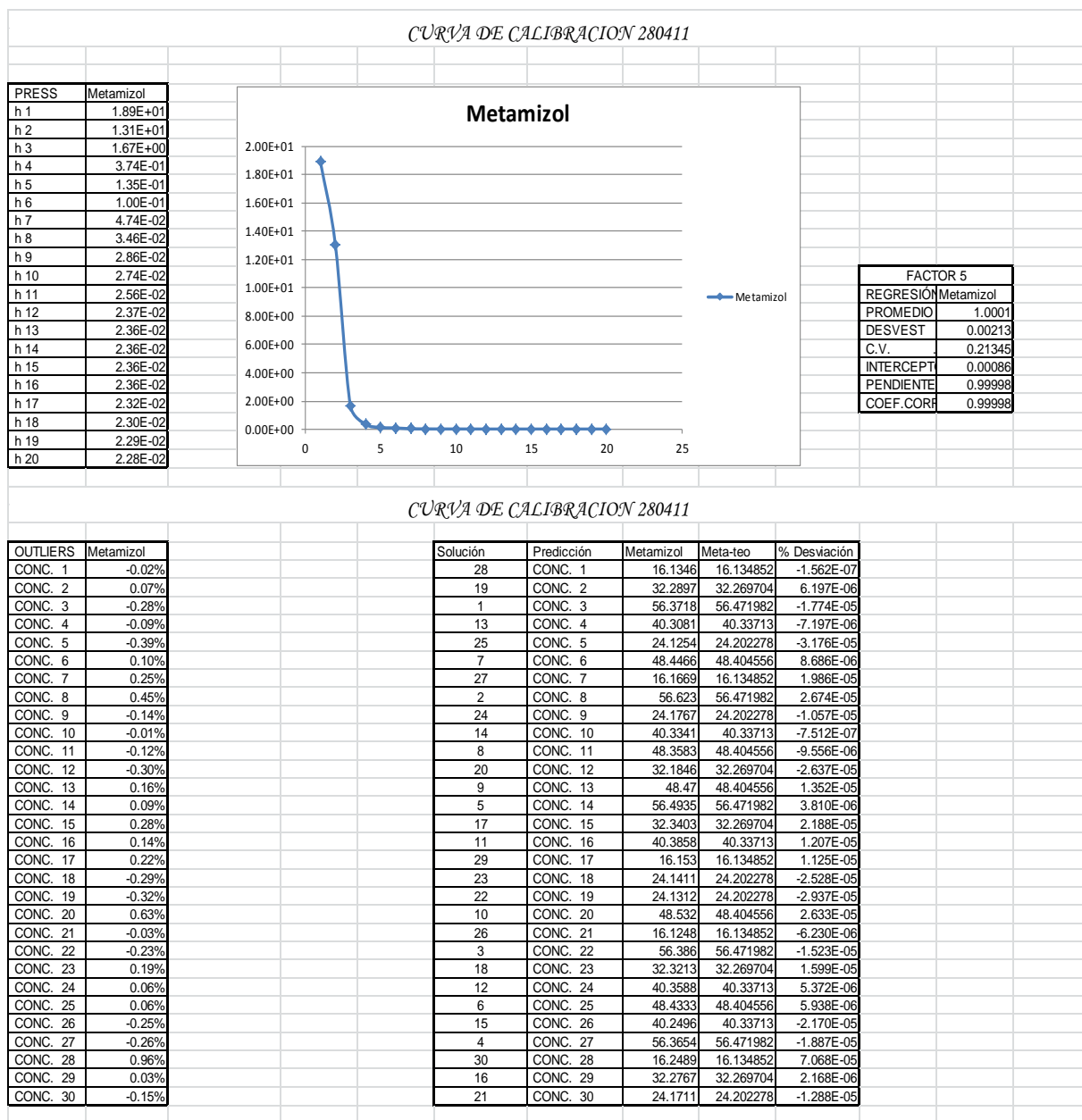
Variable/ muestra	1	2	3	PROMEDIO
Peso (g)	6.0517	6.0463	6.0502	6.0494
Densidad teorica g/ml	1.2477	1.2477	1.2477	1.2477
Solución[ A ]	<b>38.9994</b>	<b>38.9643</b>	<b>38.7628</b>	<b>38.9088</b>
mg Metamizol /5 ml	251.2701	251.2681	249.8076	250.7819
CQ (%)	100.5080	100.5072	99.9230	100.3128
%(CQ exp / CQ teo)	<b>96.9406</b>	<b>96.9399</b>	<b>96.3764</b>	<b>96.7523</b>

**Anexo 4g)** Tabla donde se observa el %  $CQ_{exp}$  / %  $CQ_{teo}$  por analista y día.

Día	Analista		
	1	2	3
1	97.7490	99.2296	97.8680
1	97.0155	103.7933	98.4897
1	96.8551	94.4834	98.0815
2	97.9223	98.2217	96.9406
2	97.5634	96.8800	96.9399
2	96.9515	99.0146	96.3764



### Anexo 5b) Análisis de los resultados de la Curva de Calibración del Metamizol Sódico



**Anexo 5c)** Resultados de la concentración del [HCL] en la Curva de Calibración del Metamizol Sódico (280411)

Solución	Concentración de HCL	Predicción	Metamizol
31	[0,10]N 1	CONC. 31	42.6615
32	[0,10]N 3	CONC. 32	42.6827
33	[0,10]N 6	CONC. 33	42.6326
34	[0,10]N 2	CONC. 34	41.9746
35	[0,10]N 5	CONC. 35	43.4431
36	[0,10]N 4	CONC. 36	42.8469
37	[0,08]N 1	CONC. 37	43.2429
38	[0,08]N 3	CONC. 38	42.7235
39	[0,08]N 6	CONC. 39	42.9739
40	[0,08]N 2	CONC. 40	42.8157
41	[0,08]N 4	CONC. 41	42.464
42	[0,08]N 5	CONC. 42	42.2881
43	[0,12]N 1	CONC. 43	42.225
44	[0,12]N 3	CONC. 44	42.532
45	[0,12]N 6	CONC. 45	41.8754
46	[0,12]N 2	CONC. 46	42.5674
47	[0,12]N 5	CONC. 47	42.4451
48	[0,12]N 4	CONC. 48	42.0964

**Anexo 4d)** Resultados del % recuperado de Metamizol Sódico a diferentes concentraciones del medio ácido.

Concentración (N)	Variable/muestra	Peso (g)	Densidad teorica g/ml	Concentración estimada	mg Metamizol /5 ml	CQ (%)
0.1	1	6.0488	1.2477	42.6615	274.9965	109.9986
	2	6.0417	1.2477	41.9746	270.8867	108.3547
	3	6.0418	1.2477	42.6827	275.4519	110.1808
	4	6.0586	1.2477	42.8469	275.7448	110.2979
	5	6.0571	1.2477	43.4431	279.6509	111.8604
	6	6.0596	1.2477	42.6326	274.3204	109.7281
0.08	1	6.0638	1.2477	43.2429	278.0546	111.2219
	2	6.0538	1.2477	42.8157	275.7625	110.3050
	3	6.0495	1.2477	42.7235	275.3642	110.1457
	4	6.0494	1.2477	42.464	273.6962	109.4785
	5	6.0505	1.2477	42.2881	272.5129	109.0052
	6	6.0557	1.2477	42.9739	276.6946	110.6778
0.12	1	6.0594	1.2477	42.225	271.7066	108.6827
	2	6.0337	1.2477	42.5674	275.0766	110.0306
	3	6.0334	1.2477	42.532	274.8615	109.9446
	4	6.0333	1.2477	42.0964	272.0509	108.8204
	5	6.0380	1.2477	42.4451	274.0909	109.6364
	6	6.0364	1.2477	41.8754	270.4837	108.1935



**Anexo 4e)** Tabla de ANOVA de un factor para la evaluación de la tolerancia del Método a diferentes concentraciones del medio ácido.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	3.157917078	2	1.578958539	1.90941622	0.18249013	3.68232034
Dentro de los grupos	12.40398918	15	0.826932612			
Total	15.56190626	17				

# ABREVIATURAS:

---

## ABREVIATURAS

A	Absorbancia
ACP	Análisis del Componente Principal
b	ordenada al origen
cv	coeficiente de variación
CQ	Contenido Químico
Exp	Experimental
Fig.	Figura
IC	intervalo de confianza
MCP	Mínimos Cuadrados Parciales
m	pendiente
Outliers	Muestras Desechables
r	coeficiente de correlación
r <sup>2</sup>	coeficiente de determinación
S	desviación estándar
Teo	teórica
%	porcentaje
[ ]	concentración
≤	menor o igual que
≥	mayor o igual que
≠	diferente de
α	alfa
gl	grados de libertad
μg	microgramo
ml	mililitro

# BIBLIOGRAFÍA:

---

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1) LINDBERG, N. (1995). 21 (9) Application of Multivariate Analysis in Pharmaceutical Development Work. Drug Development and Industrial Pharmacy. Pp987-1007.
- 2) BARRERA, Mauricio. (2003). Aplicación de Métodos de Calibración Multivariante en la cuantificación simultánea, por espectrofotometría U.V, de Acetaminofén (APAP) y Naproxeno (NAP) presentes en un medio de disolución. Tesis de Licenciatura QFB.UNAM. Cuautitlán Izcalli. Pp: 2-22
- 3) BRERETON, R. (2000) Introduction to Multivariate Calibration in Analytical Chemistry. Analyst, Vol 125.pp:2125-2154.
- 4) RAMIS, Ramos G y Ma Cecilia. (2001). “Quimiometría”. Síntesis. España, Madrid. Pp 200-228.
- 5) HUERTA, Olivid Marisol. (2009). Aplicación del método de Mínimos Cuadrados Parciales en la determinación de uniformidad de contenido químico por espectrofotometría UV, de Acetaminofén (APAP) y Naproxeno (NAP) presentes en tabletas. Tesis de Licenciatura QFB. UNAM. Cuautitlán Izcalli. Pp: 2-15.
- 6) GENARO, Alfonso. (2003). Remington Farmacia.2<sup>a</sup>. VolII. Medica Panamericana. Argentina, Buenos Aires. Pp: 848-854.
- 7) BLANCO, Marcel. (2007). Temas avanzados de Quimiometría. Universitat de les Illes Balears (UBI). España, Madrid. Pp: 233-280.
- 8) FRANCO, Susana (2009). Evaluación del uso del método de mínimos cuadrados parciales en la cuantificación de un activo en matriz de componentes desconocidos en jarabe. Tesis de Licenciatura QFB. UNAM. Cuautitlan Izcalli. Pp: 38,46,47,50-53.
- 9) VILA, José Luis. (2001). Formas Farmacéuticas. Vol. II. Síntesis. España, Madrid. Pp: 25-54.
- 10) HELMAN, José. (1982). Farmacotecnia: Teoría y Práctica. Tomo VII, Continental. México, D.f. Pp: 2222-2231.
- 11) GARCIA, Ma Cecilia. (2004). FEUM 8<sup>a</sup>. Vol 1. SSA. Pp:1143.
- 12) BUDAVARI, Susan. (1996) 11a. The Merck Index an encyclopedia of chemicals, drugs and biological. MERCK & CO, INC. N.I, pp: 120,121,1041,1350.
- 13) REYES, Miguel Ángel. (2007). Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Tomo I. Edición 53. Thomson. Colombia, Bogotá. Pp: 182 y183.

- 
- 14) GOODMAN, Alfred. (2007). Goodman & Gilman Las bases Farmacologicas de la Terapeutica. 9<sup>a</sup> . Vol 1. Mac Graw Hill Interamericana.México,D.F. pp: 92,93 y 702.
  - 15) HAMIDE Z, Senyuva, Inci Aksahin, Sureyya Ozcan, Burak Veli Kabasakal. (2005).Rapid, simple and achúrate liquid chromatography-diode array detection validated method for the determination of dipyrone in solid and liquid dosage forms. ScienceDiret. Analitica Chimica Acta 547. 73-77.
  - 16) VELÁSQUEZ, Felipe. (2006). Vademécum farmacéutico IPE ® 14<sup>a</sup> . Tomo II. IPE México DF pp: 1981 – 1983.
  - 17) SEWEETMAN, Sean. (2008). Martindale: Guía Completa de Consulta Farmacoterapeutica. 35<sup>a</sup> . Pharma Editores pp: 59 y 60.
  - 18) GARCIA, Araceli Ma. y col. (2002). Métodos Analíticos. Guía de Validación. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C. México, DF. Pp: 20-23, 25-31, 38-40.