

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**VALIDACION DE LA PRUEBA DE ENSAYO DE ACETAMINOFEN JARABE E  
HIDROXIDO DE ALUMINIO SUSPENSION.**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR**

**SALVADOR DE JESUS CAÑAS GARCIA**

**NOE SAMUEL GARCIA MARTINEZ**

**PARA ORTAR AL GRADO DE  
LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA**

**JUNIO 2017**

**SAN SALVADOR, EL SALVADOR CENTRO AMERICA**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

**SECRETARIO GENERAL**

MAESTRO CRISTOBAL HERNAN RIOS BENITEZ

**FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**

**DECANO**

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

**SECRETARIO**

MAE. ROBERTO EDUARDO GARCIA ERAZO

**DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION.**

**DIRECTORA GENERAL.**

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

**Tribunal Evaluador**

**COORDINADORAS DE AREA DE:**

**CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y  
COSMETICOS**

Lic. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez.

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

**DOCENTE ASESOR:**

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

## DEDICATORIAS

Me gustaría expresar los más profundos y sinceros agradecimientos primeramente a Dios que siempre se mantuvo fiel conmigo, en la salud, enfermedad, quien me dio fortaleza para seguir adelante y poder culminar mis estudios universitarios; a mis padres Juan Francisco García Bonilla y Gloria Luz Martínez por su apoyo incondicional, quienes me motivaron a seguir adelante a pesar de las dificultades que se presentaron en el camino; pero que siempre fueron mi fuerte y no desmayar; al Lic. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez; Docente de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía; Coordinador de la Cátedra de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos; MSc. Rocío Ruano de Sandoval; Jefa del Departamento de Análisis Químico e Instrumental y Dra. Guadalupe Abrego Escobar; Docente de la Cátedra de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos; por todo lo enseñado durante el proceso de formación académica y apoyo durante la realización del presente trabajo de investigación, ya que sin su ayuda hubiese sido más difícil la ejecución del mismo, por su trato recibido que fue muy placentero y siempre se mantuvieron al pendiente de todo; a mis hermanos que siempre me ayudaron para que siguiera adelante, su apoyo hacia mí me impulso ir a más.

**Noé Samuel García Martínez.**

A Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día más, es por eso que dedico este trabajo principalmente al creador de todas las cosas ya que él me dio la fortaleza para continuar a pesar de todas las dificultades que encontré en el camino como estudiante. A mi madre, Ana Daysi García que con su demostración de una madre ejemplar me ha enseñado a no desfallecer ni rendirme ante nada y siempre perseverar a través de sus sabios consejos.

A mi tío José Balmoris González por su apoyo incondicional y por demostrarme la gran fe que tiene en mí, a mi hermano Francisco Antonio Cañas García. A mis abuelos Gilberto Gonzales que ha sido un padre para mí, Armida García y José Álvaro Cañas (QDDG), Petronila Torres de Caña (QDDG), a la familia en general, porque me han brindado su apoyo incondicional y por compartir conmigo buenos y malos momentos.

También quiero agradecer a unas personas muy importantes en mi formación académica así como en la realización de este trabajo de graduación como es la Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez; Docente de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía; Coordinador de la Cátedra de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos; MSc. Roció Ruano de Sandoval; Jefa del Departamento de Análisis Químico e Instrumental y Dra. Guadalupe Abrego Escobar; Docente de la Cátedra de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos; ya que ellos son un pilar fundamental en nuestra formación como profesional.

**Salvador de Jesús Cañas García.**

## INDICE

	PAG.
Resumen.	
Capítulo I	
1.0 Introducción.	xv
Capítulo II	
2.0 Objetivos.	18
2.1 Objetivo General.	18
2.2 Objetivos Específicos.	18
Capitulo III	
3.0 Marco Teórico.	20
3.1 Ventajas y desventajas de las soluciones.	21
3.1.1 Ventajas de las soluciones.	21
3.1.2 Desventajas de las soluciones.	22
3.2 Clasificación de las soluciones	22
3.2.1 Soluciones orales.	22
3.2.2 Soluciones tópicas a nivel bucal.	22
3.2.3 Jarabe simple.	23
3.2.4 Jarabe aromatizante.	23
3.2.5 Jarabe medicamentoso.	24
3.2.6 Factores importantes de formulación/fabricación.	25
3.2.7 Consideraciones generales de suspensiones.	25
3.3 Validación de métodos analíticos.	28
3.3.1 Tipos de validación.	29
3.3.2 Requerimientos de validación de métodos.	30
3.3.3 Etapas de validación de métodos analíticos.	33
3.3.4 Ventajas de validación de métodos analíticos.	33
3.3.5 Tipos de métodos analíticos.	35
3.4 Parámetros de desempeño de validación.	39

3.4.1 Exactitud.	39
3.4.2 Precisión.	42
3.4.3 Especificidad.	45
3.4.4 Límite de detección.	47
3.4.5 Límite de cuantificación.	51
3.4.6 Linealidad.	54
3.4.7 Robustez.	59
3.4.8 Tolerancia.	61
3.5 Cromatografía de HPLC.	63
3.6 Valoraciones complejométricas.	64
3.7 Adecuabilidad del sistema.	64
3.7.1 Metodología de adecuabilidad del sistema.	64
3.7.2 Requerimientos de validación.	65
3.7.3 Calificación.	66
3.7.4 Calibración.	67
3.8 Documentación de validación.	68
3.8.1 Protocolo de validación.	68
3.8.2 Informe de validación.	69
3.8.3 Certificado de validación.	70
Capítulo IV	
4.0 Diseño Metodológico.	73
4.1 Tipo de estudio.	73
4.2 Investigación bibliográfica.	74
4.3 Investigación de campo.	74
Capítulo V	
5.0 Resultados	77
5.1 Discusión Resultados.	180
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones.	187

Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones.	189
Bibliografía.	190
Anexos.	

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla N°</b>	<b>Pág.</b>
1. Datos Requeridos para la Validación de Métodos Analíticos	32
2. Requerimientos analíticos de parámetros de desempeño para métodos normalizados	36
3. Requerimientos analíticos de parámetros de desempeño para métodos no Normalizados.	37
4. Requerimientos analíticos de parámetros de desempeño para métodos desarrollados por el laboratorio.	38
5. Resumen de los porcentajes de recobro para la exactitud del método.	79
6. Resultados obtenidos de la repetibilidad del método.	80
7. Metodología de realización de análisis para acetaminofén jarabe.	81
8. Resumen de porcentajes de recobro de precisión intermedia del método	82
9. Resumen de porcentajes de recobro de las concentraciones obtenidas.	84
10. Resumen de porcentajes de recuperación obtenidos de la exactitud del método.	87
11. Resumen de porcentajes de recobro obtenidos de repetibilidad del método	88
12. Metodología analítica para Hidróxido de aluminio suspensión.	89
13. Resumen de los % de recobro de la precisión intermedia del método.	90
14. Resumen de resultados para la linealidad del método.	91
15. Resultados obtenidos en el análisis de acetaminofén jarabe.	150
16. Resultados obtenidos en el análisis de hidróxido de aluminio suspensión	151

## INDICE DE FIGURAS.

<b>Figura N°</b>	<b>Pág.</b>
<b>Exactitud y Precisión del método.</b>	
1 Primer cromatograma obtenido de la solución al 100%.	200
2 Segundo cromatograma obtenido de la solución al 100%.	201
3 Tercer cromatograma obtenido de la solución al 100%.	202
4 Cuarto cromatograma obtenido de la solución al 100%.	203
5 Quinto cromatograma obtenido de la solución al 100%.	204
6 Sexto cromatograma obtenido de la solución al 100%.	205
7 Séptimo cromatograma obtenido de la solución al 100%.	206
8 Octavo cromatograma obtenido de la solución al 100%.	207
9 Noveno cromatograma obtenido de la solución al 100%.	208
10 Decimo cromatograma obtenido de la solución al 100%.	209
11 Undécimo cromatograma obtenido de la solución al 100%.	210
12 Décimo segundo cromatograma obtenido de la solución al 100%.	211
<b>Linealidad del método.</b>	
13 Primer cromatograma obtenido de la solución al 80%.	212
14 Segundo cromatograma obtenido de la solución al 80%.	213
15 Tercer cromatograma obtenido de la solución al 80%.	214
16 Primer cromatograma obtenido de la solución al 90%.	215
17 Segundo cromatograma obtenido de la solución al 90%.	216
18 Tercer cromatograma obtenido de la solución al 90%.	217
19 Primer cromatograma obtenido de la solución al 100%.	218
20 Segundo cromatograma obtenido de la solución al 100%.	219

21 Tercer cromatograma obtenido de la solución al 100%.	220
22 Primer cromatograma obtenido de la solución al 110%.	221
23 Segundo cromatograma obtenido de la solución al 110%.	222
24 Tercer cromatograma obtenido de la solución al 110%.	223
25 Primer cromatograma obtenido de la solución al 120%.	224
26 Segundo cromatograma obtenido de la solución al 120%.	225
27 Tercer cromatograma obtenido de la solución al 120%.	226
28 Curvas de calibración de la linealidad del método.	227
29 Certificado de Calibración del HPLC.	229
30 Certificado de Calibración de Balanza Analítica.	230
31 Certificado de pureza del estándar de acetaminofén 99.5%	232

## RESUMEN

La validación es un proceso de análisis por el cual, se logra la confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos para una utilización o aplicación específica prevista. Es muy importante llevar a cabo la validación de métodos analíticos que permitan obtener resultados confiables al realizar el análisis de diferentes productos, tales como cosméticos, medicamentos humanos y veterinarios. El presente trabajo de investigación se realizó en el laboratorio de la Cátedra de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos;

El trabajo de investigación consistió en validar la prueba de ensayo para acetaminofén jarabe por el método de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia: HPLC e Hidróxido de aluminio suspensión a través de un método Titrimétrico: valoración complejométrica, ambos métodos establecidos en la USP 34, evaluando los siguientes parámetros de desempeño: exactitud, precisión y la linealidad del método, se hizo una adecuabilidad de ambos métodos cuyos ensayos se encuentran en La Farmacopea de los Estados Unidos 34, NF-29; posteriormente se elaboraron los protocolos de validación para la prueba de ensayo de Acetaminofén Jarabe e Hidróxido de Aluminio Suspensión, en los cuales se detallaron los objetivos, el alcance, el método analítico utilizado, reactivo y la descripción del método, así como también los informes de validación para ambas formas farmacéuticas en donde se reportó la descripción general de las formas farmacéuticas, los parámetros que se evaluaron, las especificaciones, resultados obtenidos y los cálculos, dicho trabajo de investigación se realizó en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador en el Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos.

Con los resultados obtenidos a través de los análisis realizados; en la evaluación de los parámetros de desempeño como la exactitud, precisión del método (repetibilidad del método y precisión intermedia del método) y la Linealidad cumple con las especificaciones establecidas en la USP 34 por lo que el método analítico que se validó es exacto, preciso y lineal; Es necesario mantener el estado validado siguiendo los procedimientos de limpieza de área, equipo y de sanitización de área.

**CAPITULO I**  
**INTRODUCCION**

## 1.0 INTRODUCCION

Los jarabes se definen como preparaciones acuosas, límpidas, viscosas y que contienen azúcar; son preparaciones destinadas a aquellas personas que no pueden deglutir ya sean tabletas o capsulas. Las suspensiones: son sistemas heterogéneos en los cuales el principio activo se dispersa en un medio o vehículo apropiado es por ello que este tipo de preparados farmacéuticos es usado como base para incorporar principios activos que difícilmente se podían incorporar en otras formas farmacéuticas. (13)

Para garantizar que dichas formas farmacéuticas son de calidad es necesario validar el método analítico empleado para determinar la cantidad de principio activo o ensayo del producto ya que la validación de métodos analíticos nos permite obtener resultados confiables que garantizan la calidad, eficacia y seguridad de los preparados farmacéuticos. La validación se define como un proceso de análisis por el cual se logra la confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos para una utilización o aplicación específica prevista. En el presente estudio se realizó la validación de la prueba de ensayo para acetaminofén jarabe por el método de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia: HPLC e Hidróxido de aluminio suspensión a través de un método Titrimétrico: valoración complejométrica, evaluando los siguientes parámetros de desempeño: exactitud, precisión y la linealidad del método; se evaluó solamente los parámetros antes mencionados ya que es un método Farmacopeico; es decir se hizo una adecuabilidad de ambos métodos cuyos ensayos se encuentran en La Farmacopea de los Estados Unidos 34, NF-29, seguidamente se realizó el tratamiento de los datos así como también la comparación de los resultados obtenidos durante el desarrollo del análisis con los criterios de aceptación bibliográficos de acetaminofén jarabe e hidróxido de aluminio suspensión respectivamente. Además se realizó el protocolo de

validación e informe de validación con todos los datos de prueba obtenidos en el análisis.

Los análisis se llevaron a cabo utilizando productos terminados de acetaminofén jarabe que rotulan 120 mg/5 mL e Hidróxido de aluminio suspensión que rotulan 400 mg/5 mL en el laboratorio de la Cátedra de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos Y Cosméticos del Departamento de Análisis Químico e Instrumental de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, ya que el laboratorio no cuenta con las metodologías analíticas validadas; a partir de julio de 2016 hasta febrero del 2017. Con los resultados obtenidos durante el desarrollo de los análisis de ambas formas farmacéuticas se concluye que las metodologías analíticas validadas son exactas, precisas y lineales.

## **CAPITULO II**

### **OBJETIVOS**

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL.**

Validar la prueba de ensayo para acetaminofén jarabe e hidróxido de aluminio suspensión.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- 2.2.1 Diseñar el protocolo de validación de la prueba de ensayo para acetaminofén jarabe e hidróxido de aluminio suspensión.
- 2.2.2 Evaluar los parámetros de desempeño: precisión, exactitud y linealidad del método, para la prueba de ensayo de acetaminofén jarabe.
- 2.2.3 Evaluar los parámetros de desempeño: precisión, exactitud y linealidad del método, para la prueba de ensayo de hidróxido de aluminio suspensión.
- 2.2.4 Elaborar el informe de validación de los parámetros de desempeño de la prueba de ensayo para acetaminofén jarabe e hidróxido de aluminio suspensión.

**CAPITULO III**  
**MARCO TEORICO**

### 3.0 MARCO TEORICO

Las formas farmacéuticas líquidas son las más antiguas que se conocen las cuales se mencionan en los primeros registros que existen, griegos egipcios y en la biblia. Las formas farmacéuticas líquidas para uso oral son soluciones, suspensiones o emulsiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado destinados a diferentes vías de administración. (8)

El hombre a lo largo de la historia y hasta hoy ha sufrido de diferentes tipos de enfermedades, que van desde lo infeccioso a lo no infeccioso, y en algunas ocasiones hasta ser un factor crónico en muchas personas, por lo que el hombre siempre ha tratado de curarse utilizando medicinas de origen vegetal y animal, para ello realizaban diferentes tipos de preparados que van desde las pócimas, brebajes, ungüentos, cataplasmas y las más ampliamente utilizadas como son las soluciones que incluye jarabes, suspensiones, elixires, colutorios, gargarismos, colirios y enjuagues bucales, etc... (8)

Una de las formas farmacéuticas más antiguas que se crearon fueron los jarabes los cuales se preparaban con miel de abeja; ya que con ella ayudaban a enmascarar los malos sabores y olores y actuaba como un preservante de dicho jarabe previniendo de esta manera la proliferación de microorganismos y garantizando así la estabilidad de la forma farmacéutica; por esta razón las formas farmacéuticas se fueron diversificando, porque cada persona presentaba diferentes dificultades en cuanto a la administración del fármaco, por lo que surgieron diferentes formas farmacéuticas de uso oral como las antes mencionadas. Para la preparación de las soluciones en forma de jarabes y suspensiones el vehículo mayormente utilizado era el agua purificada, alcohol y

en algunos casos mezclas hidroalcohólicas, las cuales dependían de las características del producto o preparación farmacéutica. (8)

Una solución se define como un sistema homogéneo constituido por uno o varios principios activos en dispersión molecular, disueltos en un vehículo adecuado; estas presentan las características de que son límpidas (libre de manchas y con una pureza muy buena, libre de partículas extrañas) y transparentes. Las características fisicoquímicas son las que dan origen a las diferentes formas farmacéuticas. Entre las características que poseen las soluciones están:

-Sistemas dispersos concretos y bien delimitados.

-Dispersiones de sólidos en líquidos.

-Dispersiones de líquido en líquido. (8)

### **3.1 Ventajas y desventajas de las soluciones.**

Las formas farmacéuticas en forma de solución presentan diferentes ventajas y desventajas las cuales son muy importantes, entre ellas podemos mencionar:

#### **3.1.1 Ventajas de las soluciones.**

-Son fáciles de administrar.

-Permiten una liberación rápida del principio activo.

-Permiten una mejor dosificación.

-Presentan una biodisponibilidad elevada.

-Producen una baja irritación gástrica.

-Mejor uniformidad de contenido.

- Fácil manejo de la dosificación.
- Mejorar características organolépticas. (8)

### **3.1.2 Desventajas de las soluciones.** (8)

- Presentan una menor estabilidad.
- Son fáciles de contaminarse.
- Presentan dificultades en cuanto al transporte.
- En algunas ocasiones presentan problemas para enmascarar los malos sabores.

## **3.2 Clasificación de las soluciones**

Las soluciones se clasifican tomando en cuenta el sistema fisicoquímico que constituyen la formulación y a su forma de ser ingeridas, entre ellas se pueden mencionar las siguientes:

### **3.2.1 Soluciones destinadas a hacer ingeridas.**

Jarabes y elixires.

### **3.2.2 Soluciones tópicas a nivel bucal.**

Colutorios, gargarismos y enjuagues bucales. Las soluciones en forma de jarabes son preparaciones acuosas, límpidas, viscosas las cuales contienen azúcar (sacarosa) en concentración similar a la saturada.

Un jarabe se compone de diferentes sustancias tales como el principio activo; el cual posee la actividad farmacológica y es la responsable de prevenir,

diagnosticar, aliviar y curar diferentes patologías, y los excipientes los cuales desempeñan diferentes funciones, excipientes como: vehículo que el mayormente usado es el agua, co-solventes, antioxidantes, colorantes, preservantes, saborizantes, edulcorantes que pueden ser naturales o sintéticos entre otros como modificadores del pH. Los saborizantes son los encargados de enmascarar los malos sabores en los jarabes, uno de los jarabes el cual es muy difícil que enmascarar el mal sabor es el Jarabe de Acetaminofén. Es muy importante saber que existe una diversidad de jarabes en el mundo, los cuales se clasifican tomando en cuenta el tipo de edulcorante y a la persona que se destina: <sup>(8)</sup>

### **3.2.3 Jarabe simple.**

El cuál es el jarabe oficial de las farmacopeas. El cual consiste en una disolución de sacarosa en agua al 64% p/p, que equivale aproximadamente a un 84% p/v. Se emplea como vehículo de fórmulas orales líquidas en solución y también como edulcorante. <sup>(8)</sup>

### **3.2.4 Jarabe aromatizante y/o saborizante.**

Es aquel que contiene un sabor y un aroma agradable, no tiene azúcar, contiene sorbitol. Es por lo general un jarabe no medicado, pero que contienen diversas sustancias aromáticas o de sabor agradable y suele utilizarse como vehículo. Ejemplos: jarabe de goma arábica, cereza, cacao y naranja. Cuando es medicado, son los vehículos de elección para muchas drogas pediátricas, debido a que contienen baja cantidad de alcohol. <sup>(8)</sup>

### **3.2.5 Jarabe medicamentoso.**

Contiene jarabe simple o aromatizante con el principio activo y demás excipientes de una solución. También se define como una preparación acuosa que contiene una o más sustancias medicinales agregadas. (8)

Otras formas farmacéuticas en solución ampliamente utilizadas son las suspensiones las cuales se definen; desde el punto de vista fisicoquímico como: dispersiones heterogéneas sólido-líquido constituidas por dos fases; una fase sólida conocida también como fase interna, dispersa o discontinua formada por partículas sólidas insolubles finamente divididas y suspendidas en el vehículo o medio dispersante, una fase líquida conocida como fase externa, dispersante o continua formada por un líquido acuoso o semisólido que tiene cierta consistencia y que puede ser acuoso o graso. También existe otra definición desde el punto de vista farmacotécnico que la define como: formas farmacéuticas semilíquidas o líquidas constituidas por principios activos sólidos e insolubles, dispersos en un vehículo adecuado. Las suspensiones poseen un tamaño de partícula que oscila entre 1-50 micrómetros. Las suspensiones fueron reconocidas por la USP XVI, NF-11. (8)

Las suspensiones al igual que los jarabes son ampliamente utilizados a nivel global para tratar diferentes tipos de patologías, por ello su formulación y fabricación se rigen por las siguientes justificaciones:

- Insolubilidad de Fármacos.
- Problemas de estabilidad del fármaco.
- Prolongar más el efecto del principio activo.
- Enmascaramiento de un mal sabor o mal olor.

-Absorción sobre una partícula inerte siendo administrada en forma de suspensión eliminando el mal sabor. (8)

Además de su formulación y fabricación las suspensiones presentan diferentes tipos de inconveniente que son muy importantes de conocer entre ellos podemos mencionar:

-Mayor riesgo de contaminación.

-Las suspensiones no se administran a pacientes que se encuentren inconscientes.

-El acondicionamiento que se les da a las suspensiones son extremadamente caros.

-Permiten un mejor control de la disolución.

-Administración de principios activos insolubles en agua. (8)

### **3.2.6 Factores que influyen en la formulación y fabricación de suspensiones.**

Es muy importante mencionar que hay diferentes factores que influyen en la formulación y fabricación de las suspensiones entre los cuales podemos citar:

**-La masa.** (8)

Influye en gran manera en la fabricación de una suspensión ya que al aumentar la masa también lo hace la velocidad de sedimentación del sólido disperso en el medio líquido garantizando de esa manera una buena estabilidad.

**-El tamaño y forma de la partícula.**

Es otro factor muy importante para lograr que se forme la suspensión y que el sólido quede uniformemente distribuido en el medio líquido ya que al aumentar el tamaño de partícula aumenta la velocidad de sedimentación y al disminuir el tamaño también lo hace la velocidad de sedimentación, son directamente proporcionales, en cuanto a la forma estas si son esféricas aumentan la velocidad de sedimentación disminuyendo la formación de aglomeraciones.

**-La viscosidad.**

Al aumentar la viscosidad disminuye la velocidad de sedimentación con lo que se logra que la formación de la suspensión; el sólido quede uniformemente distribuido en el seno del líquido.

**-La temperatura**

Es el último factor que determina la estabilidad de una suspensión, ya que al aumentar esta disminuye la viscosidad, aumentando la velocidad de sedimentación y por consiguiente disminuyendo el tiempo de sedimentación.

**3.2.7 Consideraciones generales de las suspensiones.****Consideraciones fisicoquímicas.****-Estabilidad física.**

Cualidad que presentan las partículas insolubles de distribuirse con facilidad para formar una dispersión homogénea con agitación moderada.

**-Condiciones termodinámicas.**

Se trata de un sólido insoluble que posee energía libre superficial que lo hace termodinámicamente inestable haciéndose que se formen flóculos.

Todas las suspensiones presentan un comportamiento pseudoplástico; el cual es el punto en donde el material sufre una deformación plástica. Además hay unas que se clasifican dentro de fluidos newtonianos y no newtonianos. Los fluidos newtonianos es un comportamiento de las sustancias de elevado peso molecular como los jarabes; en cambio los fluidos no newtonianos que es un comportamiento de sustancias de bajo peso molecular.

Para la formulación y fabricación de las suspensiones se deben de tomar en cuenta ciertas consideraciones de preformulación, tales como:

- La monografía del principio activo.
- Distribución del tamaño de partícula.
- Ángulo de contacto.
- Carácter iónico.
- Estudio del vehículo.

Es muy importante conocer la composición química de una suspensión, una suspensión está compuesta químicamente por:

- Principio activo insoluble.
- Principio activo soluble.
- Agentes modificadores de viscosidad.

-Agentes modificadores de la tensión superficial.

-Agentes de dispersión.

-Reguladores de PH.

-Modificadores organolépticos.

-Agua.

### **3.3 Validación de métodos analíticos.** (3), (4) y (19)

La validación ha sido objeto de atención por ser requerida en normas sobre sistemas de gestión de la calidad, sobre software y particularmente en la norma ISO/IEC 17025 sobre requisitos generales para laboratorios de calibración y ensayos. La aplicabilidad del requisito sobre validación de métodos analíticos, particularmente en la norma ISO/IEC 17025, ha sido frecuentemente materia de controversia dado que cabe la interpretación de que cuando se menciona o se describe un método de una norma entonces denominado método normalizado, no es ya necesaria la validación del mismo; la validación es un proceso de análisis por el cual, se logra la confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos para una utilización o aplicación específica prevista. La validación implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad, del error sistemático y al azar de un procedimiento, no sólo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales.

Es muy importante llevar a cabo la validación de métodos analíticos que permitan obtener mejores resultados al realizar el análisis de diferentes productos, tales como cosméticos, medicamentos humanos y veterinarios; busca establecer las características de desempeño y limitaciones de un método y la identificación de las influencias que pueden modificar esas características y hasta qué punto

(analito, matrices, en presencia de qué interferentes, condiciones, que niveles de precisión y exactitud puede alcanzar). La validación de un método es un requisito importante en la práctica del análisis químico. Sin embargo, la percepción de su importancia, porqué debe hacerse y cuándo, y exactamente que necesita hacerse, parece ser deficiente entre los químicos analíticos.

En la literatura técnica existe ya mucha información relacionada a la validación de métodos, especialmente en lo que concierne a métodos específicos, pero muy frecuentemente es subutilizada. Algunos analistas ven la validación de métodos como algo que sólo puede hacerse en colaboración con otros laboratorios y por consiguiente no la realizan. Por otra parte un método analítico es una adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado en la cual se identifican los recursos materiales y el procedimiento.

### **3.3.1 Tipos de validación.**

También es importante conocer que existen diferentes tipos de validaciones analíticas las cuales se clasifican de acuerdo a los antecedentes y las nuevas perspectivas, entre ellas se mencionan las siguientes:

#### **-La validación retrospectiva.**

Establece la evidencia documentada de que un sistema o método analítico hace lo que se pretende que debe de hacer en base a la revisión y análisis de información histórica a través de datos analíticos de productos ya comercializados, hoy en día ya no se usa pero anteriormente era una de las más usadas. <sup>(16)</sup>

#### **-La validación prospectiva.**

Es el establecimiento de la evidencia documentada de que un proceso o método analítico hace lo que se pretende que debe de hacer en relación a un protocolo previamente planeado, el cual comprende todos los criterios que demuestran el

buen funcionamiento del método y se lleva a cabo antes de la comercialización del producto. (16)

**-La validación concurrente.**

Es el tipo de validación que se realiza simultáneamente que el proceso o método analítico a validar, no es muy recomendada ejercer esta opción ya que posiblemente se tengan que hacer ajustes posteriores y por lo tanto repetirse el proceso de validación. (16)

**-La validación en tiempo real.**

Es el estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto, basándose en resultados obtenidos lote a lote. (16)

**-La validación esbelta.**

Estudio que se lleva a cabo para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto basándose en resultados que se consideran en sus estudios la identificación de atributos críticos de calidad; centrarse en el control de dichos atributos para garantizar el cumplimiento de las especificaciones. (16)

**3.3.2 Requerimientos para la validación de métodos analíticos.** (3), (4) y (19)

Los requisitos de las pruebas farmacopéicas varían desde valoraciones analíticas muy rigurosas hasta evaluaciones de atributos subjetivos. Considerando esta amplia variedad, es lógico que diferentes procedimientos de prueba requieran diferentes esquemas de validación. Las categorías de prueba más habituales para las que se exigen datos de validación se mencionan a continuación:

**-Categoría I.**

Los procedimientos analíticos para la cuantificación de los componentes principales de fármacos a granel o ingredientes activos (incluyendo conservantes) en productos farmacéuticos terminados. Se deben validar los siguientes procedimientos analíticos químicos, físicos y microbiológicos.

**-Categoría II.**

Los procedimientos analíticos para la determinación de impurezas en fármacos a granel o productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Estos procedimientos incluyen análisis cuantitativos y pruebas de límite.

Pueden ser pruebas cuantitativas o una prueba cualitativa para determinar si la impureza está presente en la muestra por encima o por debajo de un valor límite especificado.

**-Categoría III.**

Los procedimientos analíticos para la determinación de las características de desempeño (por ejemplo, disolución, liberación del fármaco). Son pruebas fisicoquímicas que miden características propias del desempeño del medicamento.

**-Categoría IV.**

Pruebas de identificación para cada categoría, se requiere diferente información analítica. En la siguiente tabla se indican los elementos de datos que normalmente se requieren para cada una de estas categorías.

**Tabla N° 1. Datos Requeridos para la Validación de Métodos Analíticos. (19)**

Características de Desempeño Analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Prueba de Limite Cuantitativa	Prueba de Limite Cualitativa		
Exactitud	Si	Si	*	*	No
Precisión	Si	Si	No	SI	No
Especificidad	Si	Si	Si	*	Si
Límite de Detección	No	No	Si	*	No
Límite de Cuantificación	No	Si	No	*	No
Linealidad	Si	Si	No	*	No
Intervalo	Si	Si	*	*	No

Los procedimientos generales ya establecidos (ej., determinación volumétrica de agua, endotoxinas bacterianas) deben revalidarse para comprobar su exactitud (y la ausencia de posibles interferencias) cuando se utilizan para un producto nuevo o materia prima nueva. La validez de un procedimiento analítico puede verificarse solo mediante estudios de laboratorio. Por lo tanto, la documentación de la finalización con éxito de dichos estudios constituye un requisito básico para determinar si un procedimiento es adecuado para sus aplicaciones previstas.

Los procedimientos Farmacopéicos oficiales también están sujetos a reglamentos que requieren la demostración de aptitud en las condiciones reales de uso. Cualquier propuesta de procedimientos Farmacopéicos analíticos nuevos o revisados debe ir acompañada de la documentación adecuada.

### **3.3.3 Etapas para realizar la validación de un método analítico.**

- Definir el uso el objetivo y el alcance del método analítico a validar.
- Definir el analito y la concentración.
- Desarrollar un método analítico (previamente probado).
- Desarrollar un protocolo de validación.
- Calibrar los instrumentos.
- Calificar/entrenar al analista.
- Calificación del material.
- Realizar experimentos de pre-validación.
- Ajustar los parámetros de desempeño y / o criterios de aceptación si fuere necesario.
- Realizar experimentos de validación completos.
- Desarrollar el procedimiento para ejecutar el método en el análisis rutinario.
- Documentar el experimento de validación y los resultados en el informe de validación.

### **3.3.4 Ventajas de validación de métodos analíticos.** (3), (4) y (19)

- Demostrar que los métodos son adecuados para su uso.
- Proporcionar un conocimiento y entendimiento profundo del método analítico.
- Minimizar fallos y repeticiones con los que se ahorran costos asociados a estos sean estos de tiempo o en el aspecto económico.
- Cumplimiento con las exigencias legales.
- Da seguridad y confianza en los resultados obtenidos en el análisis.

- Producto farmacéutico que satisface requisitos previos.
- Desempeño profesional farmacéutico con responsabilidad.

La validación de métodos analíticos hoy en día ha tenido la necesidad de implementar nuevas metodologías para llevar a cabo el análisis de calidad de diferentes productos farmacéuticos, cosméticos y veterinarios. Un método debe validarse cuando sea necesario verificar que sus parámetros de desempeño son adecuados para el uso en un problema analítico específico. Por ejemplo:

- Cuando se está desarrollando una técnica nueva.
- Antes de incorporar una nueva técnica a la rutina del laboratorio.
- Cuando se revisa un método ya establecido para mejorar o extender a un nuevo problema.
- Cuando el control de calidad indica que el método en uso está cambiando con el tiempo.
- Cuando se usa un método ya establecido en un laboratorio diferente o con diferente analista o con diferente instrumental.

La validación de un método analítico es necesaria porque los resultados de un análisis deben ser confiables, ya que si el resultado de una prueba no es confiable entonces tiene poco valor y la prueba no debió haberse realizado así. De ahí surge la importancia de validar un método analítico y del porqué de su validación; siendo esta necesaria en las siguientes circunstancias:

1. Cuando un método se desarrolla sin tener en mente un problema particular.
2. Cuando el método se está desarrollando para un problema específico.

Otro uso comúnmente encontrado del término de validación es en el contexto de la instrumentación. La validación de instrumentos se usa para describir el proceso de establecer que un instrumento en un momento dado es capaz de

desempeñarse de acuerdo a las especificaciones diseñadas estos procesos podrán alcanzarse, por ejemplo, mediante calibraciones o verificaciones de desempeño.

En la validación de un método analítico es importante considerar lo siguiente:

- Uso que se le dará (rutina, confirmatorio).
- Nº de test a realizar.
- Instrumentación requerida.
- Sensibilidad, especificidad, exactitud y precisión (características importantes).
- Costo.
- Tipo de muestra.
- Tipo de analito.
- Seguridad.
- Aceptación internacional y científica.
- Que no sea obsoleto.

Hay diferentes entidades encargadas de realizar las validaciones de métodos analíticos tomando en cuenta los diferentes parámetros de desempeño que se quieren implementar en un análisis: un laboratorio que usa un método es responsable de asegurar que está adecuadamente validado. Si se usa un método normalizado validado, el usuario solamente necesita establecer los datos de aptitud para el uso propio del método.

### **3.3.5 Tipos de métodos analíticos.** (3), (4) y (19)

#### **-Métodos Normalizados:**

Método analítico desarrollado por un organismo de normalización, organismo reconocido cuyos métodos son generalmente aceptados por el sector técnico correspondiente. Comprobación de que el laboratorio domina el ensayo y lo utiliza correctamente.

**Tabla N° 2. Requerimientos analíticos de parámetros de desempeño para métodos normalizados.**

Parámetros	Ident.	Cuantificación de Componentes Mayoritarios **	Cuantificación de Componentes Minoritarios*	Evaluación de Características evaluadas*
Selectividad	Si	+	+	+
Estabilidad Analítica de Muestra	+	+	+	+
Linealidad de Sistema	No	Si	Si	+
Linealidad de método	No	+	+	+
Intervalo	No	+	+	+
Exactitud	No	Si	Si	+
Repetibilidad	No	Si	Si	Si
Precisión Intermedia	No	Si	Si	Si
Reproducibilidad	No	++	++	++
Límite de Detección	+	No	No	No
Límite de Cuantificación	No	+	+	+
Robustez	+	+	+	+

+: Puede o no requerirse, dependiendo de la normativa de referencia del análisis.

++: Dependerá de la disponibilidad de los laboratorios.

\*: Se hace alusión a procesos previos a la cuantificación.

### **-Métodos no Normalizados:**

Método analítico desarrollado por un tercero o que ha sido adaptado por el laboratorio a partir de un método normalizado. Comprobación de que la modificación introducida en el método original no afecta la capacidad del laboratorio para proporcionar resultados confiables.

**Tabla N° 3. Requerimientos analíticos de parámetros de desempeño para métodos no Normalizados.**

Parámetros	Ident.	Cuantificación de Componentes Mayoritarios **	Cuantificación de Componentes Minoritarios*	Evaluación de Características evaluadas*
Selectividad	Si	+	+	+
Estabilidad Analítica de Muestra	+	+	+	+
Linealidad de Sistema	No	Si	Si	+
Linealidad de método	No	Si	Si	+
Intervalo	No	Si	Si	+
Exactitud	No	Si	Si	+
Repetibilidad	No	Si	Si	Si
Precisión Intermedia	No	Si	Si	Si
Reproducibilidad	No	++	++	++
Límite de Detección	+	No	No	No
Límite de Cuantificación	No	+	Si	+
Robustez	+	+	+	+

+: Puede o no requerirse, dependiendo de la normativa de referencia del análisis.

++: Dependerá de la disponibilidad de los laboratorios.

\*: Se hace alusión a procesos previos a la cuantificación.

**-Métodos desarrollados por el laboratorio:**

Método analítico que no se encuentra en normas u otras colecciones de métodos, ni en publicaciones de terceros, habiendo sido desarrollado por el propio laboratorio. Comprobación de que el método cumple con las características necesarias para dar resultados confiables para el fin propuesto.

**Tabla N° 4. Requerimientos analíticos de parámetros de desempeño para métodos desarrollados por el laboratorio.**

Parámetros	Ident.	Cuantificación de Componentes Mayoritarios **	Cuantificación de Componentes Minoritarios*	Evaluación de Características evaluadas*
Selectividad	Si	Si	Si	+
Estabilidad Analítica de Muestra	Si	Si	Si	+
Linealidad de Sistema	No	Si	Si	+
Linealidad de método	No	Si	Si	+
Intervalo	No	Si	Si	+
Exactitud	No	Si	Si	+
Repetibilidad	No	Si	Si	Si
Precisión Intermedia	No	Si	Si	Si
Reproducibilidad	No	++	++	++
Límite de Detección	Si	No	+	No
Límite de Cuantificación	No	+	Si	+
Robustez	+	Si	Si	+

+: Puede o no requerirse, dependiendo de la normativa de referencia del análisis.

++: Dependerá de la disponibilidad de los laboratorios.

\*: Se hace alusión a procesos previos a la cuantificación.

### **3.4 Parámetros de desempeño que forman parte primordial de la validación de métodos analíticos.** <sup>(3), (4) y (19)</sup>

Los parámetros de desempeño de validación de metodologías analíticas son características de validación que necesitan ser evaluadas y que típicamente corresponden a la siguiente lista: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad e intervalo o rango.

#### **3.4.1 Exactitud.** <sup>(3), (4) y (19)</sup>

Expresa la cercanía entre el valor que es aceptado, sea como un valor convencional verdadero (material de referencia interno), sea como un valor de referencia (material de referencia certificado o estándar) y el valor promedio obtenido al aplicar el procedimiento de análisis un cierto número de veces. La exactitud de un procedimiento analítico debe establecerse en todo su intervalo.

#### **Formas en las que se determina la exactitud.**

##### **-Comparación con métodos de referencia.**

En la valoración de una forma farmacéutica, la exactitud puede determinarse mediante la aplicación del procedimiento analítico con respecto a un analito de pureza conocida (por ejemplo, un Estándar de Referencia), o comparando los resultados del procedimiento con los de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud se haya comprobado o definido.

**-Análisis de muestras de referencia certificadas.**

En la valoración de una forma farmacéutica en un producto formulado, la exactitud puede determinarse mediante la aplicación del procedimiento analítico a mezclas sintéticas de los componentes del producto farmacéutico al que se hayan añadido cantidades conocidas de analito dentro del intervalo del procedimiento. Si no resulta posible obtener muestras de todos los componentes del producto farmacéutico, se puede aceptar tanto el agregado de cantidades conocidas del analito al producto farmacéutico como la comparación de los resultados con los de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud haya sido comprobada o definida.

**-Ensayos de recuperación.**

En el análisis cuantitativo de impurezas, la exactitud debe evaluarse en muestras (del fármaco o del producto farmacéutico) a las que se hayan agregado cantidades conocidas de impurezas. Cuando no sea posible obtener muestras de algunas impurezas o productos de degradación, los resultados deben compararse con los obtenidos mediante un procedimiento independiente. En ausencia de otra información, puede resultar necesario calcular la cantidad de una impureza basándose en la comparación de su respuesta con la del USP 30 Información General / <1225> Validación de Procedimientos Farmacopéicos 749 fármaco, pero el cociente entre las respuestas de cantidades iguales de la impureza y del fármaco (factor de respuesta relativo) debe ser utilizado siempre que se lo conozca.

Una prueba o examen exacto es implícitamente específico y preciso. La exactitud se calcula como el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada con respecto a la cantidad conocida de analito añadida a la muestra, o como la

diferencia entre la media de la valoración y el valor verdadero aceptado, considerando los intervalos de confianza.

La evaluación de la exactitud puede efectuarse de varias maneras, incluyendo la evaluación de la recuperación del analito (porcentaje de recuperación) en todo el intervalo de la valoración, o evaluando la linealidad de la relación entre las concentraciones estimadas y las reales; calculando primeramente las concentraciones estimadas para luego compararlas con las reales.

### **Fórmulas para determinar la exactitud.**

-Fórmula para determinar el intervalo de confianza (**IC ( $\mu$ )**)

$$IC (\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

IC ( $\mu$ )= Intervalo de Confianza.

$\bar{Y}$ =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/  $n^\circ$  de ensayos de muestras realizados.

$t_{0.975}$ = t student con r grados de libertad con respecto al 0.975%.

n= Número de Ensayos de Muestras.

S= Desviación Estándar.

-Fórmula para determinar el coeficiente de variación (CV).

$$CV= S/\bar{Y}$$

CV= Coeficiente de Variación.

S= Varianza.

$\bar{Y}$ =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/  $n^\circ$  de ensayos de muestras realizados.

**-Criterios de aceptación para exactitud.**

**-IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100 % o que el porcentaje de recobro se incluya en el intervalo:**

-98% al 102% si el método es cromatográfico o volumétrico.

-97% al 103% si el método es espectrofotométrico.

-95% al 105% si el método es microbiológico.

**-Coeficiente de Variación del porcentaje de Recobro (CV).**

-No debe de ser mayor del 2% para métodos cromatográfico y volumétricos.

-No mayor del 3% para métodos químicos o espectrofotométricos.

-No mayor del 5% si el método es microbiológico. (1), (2).

### **3.4.2 Precisión.** (3), (4) y (19)

Es la cercanía o grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el método repetidamente a múltiples muestreos de una muestra homogénea, puede expresarse como: (1), (2).

-Desviación estándar.

-Varianza.

-Desviación estándar relativa.

Está relacionada con la dispersión de las medidas alrededor de su valor medio o central y corresponde al grado de concordancia entre ensayos individuales cuando el método se aplica repetidamente a múltiples alícuotas de una muestra homogénea, la precisión se puede calcular a partir del método o del sistema. La precisión se puede determinar haciendo uso de tres niveles:

**-Repetibilidad:**

Concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista usando los mismos instrumentos y métodos. Para determinar la precisión entre ensayos o repetibilidad, se trabaja con submuestras de una muestra homogénea, bajo las mismas condiciones de medición: el mismo procedimiento de medición, el mismo observador, el mismo instrumento de medición, en un período corto de tiempo. Hay 2 formas de determinarla.

-Hacer un mínimo de 9 determinaciones: 3 réplicas a 3 concentraciones diferentes o 9 determinaciones al 100% de la concentración normal de trabajo.

-Hacer un mínimo de 6 determinaciones a una concentración que corresponda con la de la muestra problema.

**-Precisión intermedia:**

Precisión del método que expresa las variaciones dentro del mismo laboratorio, días, analistas y equipos. Se determina realizando un mínimo de seis determinaciones al 100% de la concentración esperada.

**-Reproducibilidad:**

Precisión de un método analítico expresada como concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios. Se determina realizando un mínimo de seis determinaciones al 100% de la concentración esperada. (Se realiza las determinaciones analizando en diferentes días, por diferente analista, horas del día, equipos). La precisión de un procedimiento analítico se determina mediante el análisis de un número suficiente de alícuotas de una muestra homogénea que permita calcular estadísticamente estimaciones válidas de la desviación estándar o de la

desviación estándar relativa (coeficiente de variación "n"). Los análisis en este contexto son análisis independientes de muestras que se han llevado a cabo mediante el procedimiento analítico completo, desde la preparación de las muestras hasta el resultado final de las pruebas.

### **Fórmulas para determinar la precisión.**

-Fórmula para determinar el Intervalo de Confianza (**IC ( $\mu$ )**)

$$IC (\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

IC ( $\mu$ )= Intervalo de Confianza

$\bar{Y}$ =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

$t_{0.975}$ = t student con r grados de libertad con respecto al 0.975%

n= Número de ensayos de muestras.

S= Desviación Estándar.

-Fórmula para determinar el coeficiente de variación (CV).

$$CV = S / \bar{Y}$$

CV= Coeficiente de Variación.

S= Varianza.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

### **Criterios de aceptación para la precisión.**

**-IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100 % o que el porcentaje de recobro se incluya en el intervalo:**

-98% al 102% si el método es cromatográfico o volumétrico.

-97% al 103% si el método es espectrofotométrico.

-95% al 105% si el método es microbiológico.

**-Coeficiente de variación del porcentaje de recobro (CV).**

-CV menor o igual al 2% para métodos cromatográfico y volumétricos.

-CV menor o igual al 3% para métodos químicos o espectrofotométricos.

-CV menor o igual al 5% si el método es microbiológico.

**Determinación de exactitud y de precisión del método analítico.**

Según la norma ISO- 5725, la cual nos describe las consideraciones que se deben tomar en cuenta para determinar la exactitud y la precisión de una medición: (12) y (13)

-Contar con un método establecido.

-El número de factores que cambiarán en la determinación.

-El alcance de medición.

-El número de puntos a realizar.

-La disponibilidad de los materiales y quipos.

-El número de repeticiones.

-Cronograma para realizar las mediciones.

**3.4.3 Especificidad.** (3), (4) y (19)

Habilidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de componentes que se puede esperar que estén presentes.

Según la ICH la especificidad se define como la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulte previsible, como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz (excipientes, vehículos, etc...) también se le conoce con el nombre de Selectividad. Para las pruebas que se indican a continuación, la definición anterior tiene las siguientes consecuencias:

**-Pruebas de identificación:**

Garantizan la identidad del analito.

**-Pruebas de pureza.**

Garantizan que todos los procedimientos analíticos efectuados permiten declarar con exactitud el contenido de impurezas de un analito (por ejemplo, prueba de sustancias relacionadas, límite de metales pesados, impurezas orgánicas volátiles). (14) (17)

**-Valoraciones.**

Proporcionan un resultado exacto, que permite una declaración exacta del contenido o potencia del analito en una muestra. (14) (17)

**Determinación de la especificidad de métodos analíticos.**

**-Métodos de identificación:**

Se deben de seleccionar sustancias que interfieran potencialmente en la determinación con base en la estructura molecular del analito, ejemplo: precursores, sustancias relacionadas y vías degradativas.

**-Métodos indicadores de estabilidad:**

En caso de contar con los productos de degradación, preparar muestras con placebo adicionado de estos y de productos de degradación y analizar con el método, si no se cuenta con ellos entonces someter a condiciones extremas y luego analizar la muestra aplicando el método.

El tiempo y las condiciones se seleccionan con el fin de degradar al analito a niveles de un 15 al 30%.

**-Criterios de aceptación para la especificidad.**

La respuesta del método debe de ser debida únicamente al analito.

Condiciones para llevar acabo la especificidad: someter el analito, el placebo y la muestra en un horno entre 70 a 120 °C o a 20 ° C por debajo de punto de fusión luego exponer el analito, placebo y muestra a luz ultravioleta, fluorescente y/o humedad relativa por un tiempo apropiado, seguidamente hacer soluciones del analito ajustando el pH de 1-2 y /o de 10-12 y someter, entre 60 y 80 °C por un tiempo apropiado; es muy importante saber que para formas farmacéuticas liquidas o semisólidas se debe de agregar el peróxido de hidrógeno para favorecer la oxidación del analito. Estos estudios no se llevan a cabo para analitos que tengan propiedades que puedan dar lugar a condiciones inseguras al someter las muestras a las condiciones antes mencionadas.

**3.4.4 Límite de detección.** (3), (4) y (19)

Es la concentración más baja del analito que se puede detectar pero no necesariamente cuantificar. Determinar la menor concentración a la que se detecte el analito en la matriz de la muestra.

La menor cantidad de analito que puede detectarse en una muestra, aunque no necesariamente cuantificarse, bajo las condiciones del experimento indicadas.

**-Metodología para determinar el límite de detección.**

Un analista debe determinar la respuesta de muestras blancos (reactivos, placebo analítico etc... según proceda) y la respuesta de muestra analíticas (placebo adicionado, según proceda) en un intervalo de concentración del analito que incluya la especificación de la prueba de impurezas límites. La concentración del analito debe de ser de proporción de tres a uno de la muestra blanco, ya que es la concentración asociada al límite de detección. Este proceso se usa para verificar el límite de detección estimado por otros procedimientos.

Para la estimación del límite de detección se sugieren los siguientes procedimientos:

**-Límite de detección con base a la señal de ruido (si es en HPLC o cromatografía de gases) o instrumento automatizado.**

**-Límite de detección con base a la curva de calibración de desviación estándar de los blancos.**

Este proceso aplica tanto a métodos instrumentales como no a instrumentales. Se debe de preparar por lo menos 3 concentraciones de la sustancia de interés (analito, placebo adicionado, etc...), a valores menores o que incluya la especificación. Simultáneamente preparar por lo menos 5 blancos (reactivos, placebos analíticos, etc...) según proceda.

Medir las respuestas analíticas, para la curva de calibración, sin incluir los blancos, calcular el valor de la pendiente ( $b_1$ ), el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) y el intervalo de confianza para la pendiente (IC ( $B_1$ )). Para los blancos, calcular la desviación estándar de degradación ( $S_{y/x}$ ). Calcular el límite de detección con una ecuación determinada;

El valor estimado LD debe de ser verificado usando el procedimiento de la señal de ruido. El límite de detección (LD) debe de ser menor al de la especificación de la prueba de impurezas límites. (1), (2).

### **Fórmulas para determinar el límite de detección.**

-Fórmula para determinar el IC ( $b_1$ ).

$$IC(b_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

IC ( $b_1$ )= Intervalo de Confianza para la Pendiente.

$b_1$ = Pendiente.

$t_{0.975}$ = Datos de Tabla.

$S_{b_1}$ = Desviación Estándar con Respecto a la Pendiente.

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

$b_1$ = Pendiente.

$n$ = Número de Mediciones.

$\sum xy$ = Sumatoria del Producto de los Valores de  $x$  e  $y$

$\sum x \sum y$ = Sumatoria de los Valores de "x" multiplicado por los valores de "y".

$\sum x^2$ = Sumatoria de los Valores de "x" al Cuadrado.

$(\sum x)^2$ = Sumatoria de los Valores de "x" Elevados al Cuadrado. (1), (2).

### **Criterios de aceptación para el límite de detección.**

-IC ( $b_1$ ) no debe de incluir el cero.

-LD debe ser menor a la especificación.

**-Límite de detección con base a la curva de calibración y la desviación estándar de regresión.**

Preparar por lo menos 3 concentraciones iguales (igual que LD en curva). Calcular el valor de la pendiente ( $b_1$ ), el coeficiente de determinación ( $r^2$ ), la desviación estándar de regresión ( $S_{y/x}$ ) y el intervalo de confianza para la pendiente (IC ( $b_1$ )).

**-Criterios de aceptación.**

-El  $r^2$  debe de ser mayor o igual a 0.98.

-IC ( $b_1$ ) no debe de incluir el cero.

-LD debe ser menor a la especificación de la prueba de impurezas límites.

**-Límite de detección con base a la curva de calibración y la desviación estándar de la ordenada al origen.**

Se debe de preparar 3 concentraciones de la sustancia de interés al igual que las otras formas. Medir las respuestas analíticas. Calcular el valor de la pendiente ( $b_1$ ), el coeficiente de determinación ( $r^2$ ), la desviación estándar de la ordenada al origen ( $S_{(b_0)}$ ) y el intervalo de confianza para la pendiente (IC ( $b_1$ )).

**-Criterios de aceptación.**

- El  $r^2$  debe de ser mayor o igual a 0.98.
- IC ( $b_1$ ) no debe de incluir el cero.
- LD debe ser menor a la especificación de la prueba de impurezas límites.
- Cualquier otro criterio de aceptación, debe de ser justificado.

**-Ejemplos de pruebas límites (validación del LD).**

- Pruebas de comparación del color (metales pesados <231>).
- Métodos TLC (impurezas comunes <466>).
- Métodos de precipitación (prueba de plomo en la monografía sobre óxido de zinc).

**3.4.5 Límite de cuantificación.** (3), (4) y (19)

Es una característica de las validaciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en bajas concentraciones en la matriz de una muestra, como por ejemplo: impurezas en fármacos a granel y productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Es la mínima cantidad de analito en una muestra que se puede determinar con precisión y exactitud aceptable en las condiciones experimentales indicadas. El límite de cuantificación se expresa habitualmente en forma de concentración de analito (por ejemplo: %, ppm) en la muestra.

**-Metodología para determinar el límite de cuantificación.**

Determinar aquella cantidad del analito cuya señal sea similar o mayor a la de la muestra blanco en una proporción de 10 a 1, lo que corresponde a la cantidad asociada al límite de cuantificación (LC).

**-Criterios de aceptación para el límite de cuantificación.**

El límite de cuantificación (LC) debe de ser menor a la especificación del contenido/valoración de la prueba de impurezas.

**Formas de determinar el límite de cuantificación.****-Límite de detección con base a la curva de calibración de desviación estándar de los blancos.****-Criterios de aceptación.**

-El  $r^2$  debe de ser mayor o igual a 0.98.

-IC ( $b_1$ ) no debe de incluir el cero.

-El límite de cuantificación debe de ser menor a la especificación del contenido/valoración de la prueba de impurezas.

**-Límite de detección con base a la curva de calibración y la desviación estándar de regresión.****Criterios de aceptación.**

-El  $r^2$  debe de ser mayor o igual a 0.98.

-IC ( $b_1$ ) no debe de incluir el cero.

-El límite de cuantificación debe de ser menor a la especificación del contenido/valoración de la prueba de impurezas.

**-Límite de detección con base a la curva de calibración y la desviación estándar de la ordenada al origen.**

**Criterios de aceptación.**

-El  $r^2$  debe de ser mayor o igual a 0.98.

-IC ( $b_1$ ) no debe de incluir el cero.

**Otras formas en las que se determina el límite de cuantificación.** (3), (4) y (19)

**-Métodos no instrumentales.**

El límite de cuantificación se determina habitualmente mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito, estableciendo el nivel mínimo del analito que se puede determinar con exactitud y precisión aceptable.

**-Métodos instrumentales.**

Para procedimientos instrumentales se puede usar el mismo método para los no instrumentales, en el caso de métodos presentados como candidatos a métodos Farmacopéicos oficiales, casi nunca resulta necesario determinar el límite de cuantificación real.

Por el contrario, debe mostrarse que el límite de cuantificación es lo suficientemente bajo mediante el análisis de muestra con concentraciones conocidas de analito superiores e inferiores al nivel de cuantificación requerido por ejemplo, si se requiere analizar un analito a una concentración de 0.1 mg por tableta, debería demostrarse que el procedimiento cuantificara de modo confiable el analito a esa concentración, en el caso de procedimientos analíticos instrumentales que presentan ruidos de fondo los documentos ICH describen un enfoque común, que consiste en comparar las señales medidas a partir de muestras con baja concentración conocida de analito con las de muestra blanco.

Se establece la concentración mínima a la que puede cuantificarse confiablemente un analito. Una relación señal-ruido habitualmente aceptable es de 10:1. Otros enfoques dependen de la determinación de la pendiente de la curva de calibración y la desviación estándar de las respuestas. Independientemente del método utilizado el límite de cuantificación debería validarse posteriormente mediante el análisis de un número adecuado de muestras que se sepa que están cerca del límite de cuantificación o fueron preparadas a este límite.

#### **3.4.6 Linealidad e intervalo.** (3), (4) y (19)

##### **Definición de linealidad.**

La linealidad de un método analítico es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente, o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en muestras en un intervalo dado.

La linealidad expresa diferencia de la precisión en los diferentes puntos de un rango dado utilizando dos metodologías.

**-Cuando se conocen los componentes de la muestra.**

El analista debe de preparar el placebo analítico con el tipo de componente que generalmente está presente en la muestra. A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica por triplicado adicionarle la cantidad de analito a adicionar (puede ser una sustancia de referencia o materia prima valorada) correspondiente al 100% en la muestra; seleccionando al menos dos niveles superior e inferior de la cantidad de analito y preparar el placebo adicionado al menos por triplicado en cada nivel manteniendo constante la cantidad de placebo analítico en los tres niveles. Los placebos adicionados deben ser analizados por un mismo analista bajo las mismas condiciones utilizando como referencia la sustancia empleada en la adición al placebo analito y recuperar la cantidad del analito.

**-Cuando no se conocen los componentes de la muestra.**

Un analista debe analizar la muestra con el método para determinar el contenido del analito. El mismo analista debe de preparar por lo menos tres muestras adicionadas, utilizando la mitad de la muestra analítica que originalmente requiere el método y adicionar excipientes. El analito puede ser una sustancia de referencia secundaria hasta completar lo que represente el 100% de este en la muestra; seleccionar al menos dos niveles superior e inferior de la cantidad del analito y preparar la muestra por lo menos por triplicado en cada nivel manteniendo constante la cantidad de la muestra en cada uno de los tres niveles. Reportar la relación cantidad adicionada vs. Cantidad recuperada. (1), (3), (12).

Utilizando el método de estimación por mínimos cuadrados calcular el valor de la pendiente ( $b_1$ ), la ordenada en el origen ( $b_0$ ), el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) el intervalo de confianza para la pendiente ( $IC(b_1)$ ), el intervalo de confianza para

la ordenada en el origen (IC( $b_0$ )), y el coeficiente de variación de regresión (CV  $y/x$ ).

**-Criterios de aceptación para la linealidad.**

- El  $r^2$  mayor o igual a 0.98
- El IC ( $b_1$ ) debe de incluir la unidad.
- El IC ( $b_0$ ) debe de incluir el cero.

**-Coeficiente de variación de regresión (CV  $y/x$ ).**

- Debe de ser menor o igual al 2% para métodos cromatográfico y volumétricos.
- Debe de ser menor o igual al 3% para métodos químicos o espectrofotométricos.
- Debe de ser menor o igual al 5% para métodos microbiológicos.

**-IC ( $\mu$ ) del porcentaje de recobro.**

- El IC ( $\mu$ ) debe de incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo.
- Del 98 al 102% para métodos cromatográfico y volumétricos.
- Del 97 al 103% para métodos químico o espectrofotométricos.
- Del 95 al 105% para métodos microbiológicos.

**-Coeficiente de variación del porcentaje de recobro (CV).**

- Debe de ser menor o igual al 2% para métodos cromatográfico y volumétricos.

- Debe de ser menor o igual del 3% para métodos químico o espectrofotométricos.
- Debe de ser menor o igual al 5% para métodos microbiológico.

**-Definición de intervalo.** (3), (4) y (19)

El intervalo de un método analítico es la amplitud entre la concentración superior e inferior de analito (incluyendo esos niveles) en la cual se puede determinar al analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad usando el método según se describe por escrito. El intervalo se expresa normalmente en las mismas unidades que los resultados de la prueba (por ejemplo, ppm) obtenidos mediante el método analítico.

**-Metodología para la determinación de intervalo.**

Se deben de establecer aquellos factores instrumentales como la temperatura de la columna, presión de la columna y velocidad de flujo; relacionados al propio método que se consideren críticos. En cada condición de operación distinta así como la condición normal, analizar la muestra por lo menos por triplicado. Reportar el contenido/ potencia/ valoración del analito para la o las muestras de condición normal de operación y para la o las muestras de las otras condiciones de operación expresadas como %. Calcular la media aritmética de la condición normal de operación ( $Y_0$ ) y de cada condición de operación diferente a la condición normal ( $Y$ ) Calcular la diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición respecto a la condición normal ( $d_i$ ).

**-Formas de determinar la linealidad e intervalo.**

La linealidad debe de establecerse en el intervalo completo del procedimiento analítico. Debería establecerse inicialmente mediante examen visual de un

gráfico de señales como función de concentración de analito del contenido. Si parece existir una relación lineal, los resultados de la prueba deberían establecerse mediante métodos estadísticos adecuados (por ejemplo, mediante el cálculo por una línea de regresión por el método de los cuadrados mínimos).

En algunos casos para obtener la linealidad entre la respuesta de un analito y su concentración, puede que haya que someter los datos de la prueba a una transformación matemática los datos obtenidos a partir de la línea de regresión pueden ser útiles para proporcionar estimaciones matemáticas del grado de linealidad.

Se debería de presentar el coeficiente de correlación, la intercesión con el eje de ordenadas, la pendiente de la línea de regresión y la suma de los cuadrados residuales. El intervalo del método se valida verificando que el método analítico proporciona precisión, exactitud y linealidad aceptable, cuando se aplica a muestras que contiene el analito en los extremos del intervalo al igual que dentro del intervalo.

#### **Criterios de aceptación para el intervalo.**

-El I di I debe ser menor o igual al 2% para métodos cromatográfico y volumétricos.

-El I di I debe ser menor o igual al 3% para métodos químicos o espectrofotométricos.

-El I di I debe ser menor o igual al 5% para métodos microbiológicos.

La ICH recomienda que, para establecer la linealidad se utilicen normalmente un mínimo de cinco concentraciones. También se recomienda que se considere los intervalos especificados mínimos que se indican a continuación:

**-Valoración de un fármaco**

O de un producto terminado: de 80%-120% de la concentración de prueba.

**-Determinación de una impureza:**

De 50%-120% de la especificación del producto.

**-Para uniformidad de contenido:**

Un mínimo de 70%-130% de la concentración de prueba a no ser que se justifique a un intervalo más amplio o más apropiado, basándose en la naturaleza de las formas farmacéuticas (inhaladores de dosis fija).

**-Para Pruebas de disolución:**

Más o menos 20% por encima del intervalo especificado (por ejemplo, si las especificaciones de un producto de liberación controlada cubren una región que varía de 20% después de una hora a 90% después de 24 horas entonces el intervalo validado sería de 0%-110% del valor especificado en la etiqueta.

**3.4.7 Robustez.** (3), (4) y (19)

La robustez de un método analítico es una medida de su capacidad para no resultar afectado por pequeñas; pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y proporciona una indicación de su confiabilidad durante su uso normal.

Investiga la influencia de pequeños cambios en las condiciones analíticas sobre la fiabilidad de dicho método, localizando los factores que originan fluctuaciones menores y los que necesitan una mayor atención. En cada operación distinta así como a la condición normal analizar la muestra por lo menos por triplicado, reportar el contenido/potencia/valoración del analito para la o las muestras de condición normal de operación y para las muestras de las otras condiciones de operación expresadas como %.

Calcular la media aritmética de la condición normal de operación ( $y_0$ ) y de cada condición de operación diferente a la condición normal ( $Y$ ). Calcular la diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición respecto a la condición normal (I di I).

#### **-Fórmula para calcular el (I di I)**

$$(I\ di\ I) = |Y_1 - Y_0|$$

(I di I)= Diferencia Absoluta.

$Y_0$ = es la Media Aritmética.

$Y_1$ = Valores Individuales de  $y$ .

#### **Criterios de aceptación para la robustez.**

-El I di I debe ser menor o igual al 2% para métodos cromatográficos y volumétricos.

-El I di I debe ser menor o igual al 3% para métodos químicos o espectrofotométricos.

-El I di I debe ser menor o igual al 5% para métodos microbiológicos.

### **3.4.8 Tolerancia.** (3), (4) y (19)

También conocida como fortaleza o resistencia. La tolerancia de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados de las pruebas obtenidos mediante el análisis de las mismas muestras en diversas condiciones, como por ejemplo en diferentes laboratorios, con diferentes analistas, instrumentos, lotes de reactivos, tiempo transcurrido durante la valoración, temperaturas de valoración o días.

La tolerancia se expresa normalmente como la carencia de influencias de las variables operativas y ambientales del método analítico sobre los resultados de la prueba. La tolerancia es una medida de la reproducibilidad de los resultados de las pruebas sometidas a la variación de condiciones que se esperaría normalmente entre distintos laboratorios o distintos analistas.

#### **-Formas de determinar la tolerancia.**

La tolerancia de un método analítico se determina mediante el análisis de alícuotas de lotes homogéneos en diferentes laboratorios, por diferentes analistas, utilizando condiciones operativas y ambientales que pueden ser diferentes pero que continúan encontrándose dentro de los parámetros especificados del análisis.

El grado de reproducibilidad de los resultados de la prueba se determina entonces como una función de las variables del análisis.

Esta reproducibilidad se puede comparar a la precisión de la valoración en condiciones normales para obtener una medida de la resistencia del método analítico.

### **-Metodología de análisis para la tolerancia.**

Se determina mediante un nuevo análisis (ensayo) de precisión sobre una solución estándar correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema y se analiza por sextuplicado. El ensayo lo realiza un segundo analista. Los resultados obtenidos por el segundo analista no deberán variar significativamente de los obtenidos por el primero, y son los mismos cálculos de la precisión.

### **Fórmulas para determinar la Tolerancia.**

-Fórmula para determinar el intervalo de confianza (**IC ( $\mu$ )**)

$$IC (\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

IC ( $\mu$ )= Intervalo de Confianza

$\bar{Y}$ =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/  $n^\circ$  de ensayos de muestras realizados.

$t_{0.975}$ = t student con r grados de libertad con respecto al 0.975%

n= Número de Ensayos de Muestras.

S= Desviación Estándar.

-Fórmula para determinar el coeficiente de variación (CV).

$$CV = S / \bar{Y}$$

CV= Coeficiente de Variación

S= Desviación Estándar.

$\bar{Y}$ =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/  $n^\circ$  de ensayos de muestras realizados.

### **Criterios de aceptación para la tolerancia.**

**IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100 % o que el porcentaje de recobro se incluya en el intervalo:**

-98% al 102% si el método es cromatográfico o volumétrico.

-97% al 103% si el método es espectrofotométrico.

-95% al 105% si el método es microbiológico.

### **Coeficiente de Variación del Porcentaje de Recobro (CV).**

-CV menor o igual al 2% para métodos cromatográfico y volumétricos.

-CV menor o igual al 3% para métodos químicos o espectrofotométricos.

-CV menor o igual al 5% si el método es microbiológico.

### **3.5 Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).** (2), (3) y (19)

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es un tipo de cromatografía en columna muy utilizado en bioquímica y química analítica para la separación y análisis cuantitativo de una amplia variedad de mezclas, especialmente aquellas en las cuales sus componentes no son volátiles o son térmicamente inestables para ser separados por cromatografía de gases o en capa fina dado que esta técnica evita el contacto con el aire y la luz.

El compuesto se hace pasar por la columna cromatográfica a través de la fase estacionaria (normalmente un cilindro con pequeñas partículas con ciertas características químicas en su superficie) mediante el bombeo de un líquido (fase móvil) a alta presión a través de la columna (lo cual permite que los compuestos avancen más rápidamente a través de la columna acelerando el proceso). Los componentes de la muestra a analizar se retrasan diferencialmente dependiendo de las interacciones con la fase estacionaria a medida que atraviesan la columna. El grado de retención de los componentes de la muestra depende de la naturaleza del compuesto, así como de la composición de la fase estacionaria y

de la fase móvil. Para la validación de la prueba de ensayo de Acetaminofén jarabe se realizara por HPLC.

### **3.6 Las valoraciones complejométricas.** <sup>(6)</sup>

Son reacciones de complejación en donde el EDTA es el valorante más utilizado debido a que forma complejos más estables con la mayoría de los cationes y a la estequiometria de los quelatos formados. La formación de los quelatos depende del efecto quelato; que se define como la capacidad de los ligandos multidentados para formar complejos metálicos más estables que los que se forman con ligandos monodentados similares. Las valoraciones complejométricas para que se lleven a cabo; dependen de los siguientes factores:

- La constante de equilibrio para la formación del complejo titulante-analito.
- El complejo final debe de ser formado rápidamente.
- La reacción entre el ión metálico e indicador debe de ser rápido e irreversible.
- La constante de Equilibrio debe de ser grande: punto final.

Este ensayo complejométrico se realizara para la validación de la prueba de ensayo de Suspensión Gel de Hidróxido de Aluminio.

### **3.7 Adecuabilidad del sistema para métodos cromatográficos.** <sup>(3), (4) y (19)</sup>

Es la verificación que el sistema (instrumento, analista, equipo, sustancia de referencia, etc.) operar con base a criterios preestablecido, que permiten aseguran la confidencialidad de los resultados de un método analítico.

#### **3.7.1 Metodología de adecuabilidad del sistema.**

Inyectar por quintuplicado la solución de adecuabilidad; reportar la respuesta del analito, calcular el CV y para inyección informar cuando proceda. Un analista debe preparar por lo menos por triplicado de cinco niveles de concentración (intervalo) de la solución de referencia ya sea por dilución (a partir de una misma solución concentrada) o por pesadas independientes (cuando no sea posible prepararlas por dilución).

Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones de medición, reportar la relación concentración vs respuesta analítica, calcular el valor de la pendiente ( $b_1$ ), la ordenada en el origen ( $b_0$ ), el coeficiente de determinación ( $r^2$ ), y el intervalo de confianza para la pendiente ( $IC(\beta_1)$ ).

#### **Criterios de aceptación.**

-CV menor o igual 2% para la respuesta analítica, valores superiores deberán ser justificados.

-Para cada inyección se recomienda (en caso de cromatografía líquida y de gases): factor de capacidad ( $K > 2$ ).

-Resolución ( $R > 2$ ).

-Factor de Coleo ( $T < 2$ ).

La evaluación de la adecuabilidad de sistema se recomienda para todos los métodos analíticos, ya que permite verificar que el sistema de medición funciona apropiadamente independientemente de las condiciones ambientales.

#### **3.7.2 Requerimientos de la validación de métodos analíticos.**

-Cumplir con los requerimientos de BPL Y BPM.

-Instrumentos calificados y calibrados.

-Personal entrenado y calificado.

### **3.7.3 Calificación:** <sup>(15)</sup>

Es una etapa previa y de preparación de los elementos que intervienen en la validación; evaluación de las características de los elementos del proceso. Ejemplo: calificación del instrumento (fabricante, modelo y manuales, modificaciones, instalación, programas de calibración y cronogramas de mantenimiento.

#### **Etapas de la calificación.**

##### **-Calificación del diseño.**

Es la verificación documentada de los documentos de planificación y las especificaciones técnicas para la conformidad del diseño con el proceso, la fabricación, BPM y los requisitos reglamentarios.

##### **-Calificación de la instalación.**

Verificación documentada de que los aspectos claves de la instalación cumplen las especificaciones técnicas y las recomendaciones del fabricante. Asegura que el equipo está instalado adecuadamente. En esta etapa se recolecta toda la información de identificación, la ubicación, los requisitos de servicios básicos, las conexiones y toda medida de seguridad del equipo que sea preciso documentar.

**-Calificación de la operación.**

Verificación a través de la puesta en marcha del equipo que funciona adecuadamente, es decir, cumple con los parámetros de operación para los que ha sido diseñado. Demuestra que funciona según lo previsto. En esta etapa se someten a prueba todos los controles de operación bajo condiciones normales y bajo condiciones extremas como por ejemplo el reinicio de un equipo después de un corte de luz, todos los puntos de alarma, interruptores, dispositivos visualizadores y cualquier otra indicación de operación y función. (8).

**-Calificación del desempeño.**

Verificación a través del control de parámetros críticos de funcionamiento que el equipo trabaja en forma efectiva y estable en el tiempo. Demuestra la efectividad y reproducibilidad del funcionamiento del equipo en el tiempo. Es la verificación que el equipo funciona en la forma esperada y es capaz de operar satisfactoriamente en el rango de los parámetros operacionales para el que ha sido diseñado.

**3.7.4 Calibración.** (17)

Conjunto de operaciones que determinan bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia, es simplemente el procedimiento de comparación entre lo que indica un instrumento y lo que debiera indicar de acuerdo a un patrón de referencia con valor conocido.

La evidencia de toda calibración está plasmada en un certificado original.

Los instrumentos que se deben de calificar y calibrar en general son los siguientes: balanzas, pH Metro, buretas, detector de un espectrofotómetro, detector de un HPLC, estufas, muflas y refrigeradoras.

#### **-Adecuación de los materiales.**

Patrones de referencia confiables, métodos o procedimientos analíticos escritos o documentados (protocolo apropiado aprobado con criterios de aceptación preestablecidos).

#### **-Integridad de la muestra.**

Formula definida, trabajar previamente el método y analistas calificados.

### **3.8 Documentación de validación.** (3), (4) y (19)

#### **3.8.1 Protocolo de validación (PV).**

Documento que describe pruebas específicas para demostrar que un proceso da resultados que cumple con los criterios preestablecidos de manera consistente. Debe incluir definición única, objetivos, definición del sistema a validar, identificación de los parámetros, diseño del procedimiento experimental y los criterios de aceptación, matrices, el método, firmado y fechado por las personas responsables de la validación y aprobación.

#### **Que debe contener el protocolo de validación:**

-Objetivos: exposición de la finalidad de la validación y propuestas de fecha de inicio y fina.

-Alcance: delimitación del tipo de muestra, matriz, analito, rango de concentración, técnica analítica y forma cual cuantitativa cuando aplique.

-Responsables: equipo de validación, analista responsable, jefe de laboratorio y responsable de la calidad.

-Parámetros a estudiar: los parámetros de desempeño a estudiar se seleccionan en función de la muestra, método analítico y rango de concentración del analito.

-Muestras: se definirán los tipos de muestras identificación, preservación se aplica, tratamiento previo, almacenamiento previo al análisis y disposición final.

-Equipos involucrados: identificar los equipos involucrados en la validación (pH metro, balanza, cromatografías, etc.) y documentar que están convenientemente calificados y calibrados, referenciando estos datos en el informe de validación.

-Descripción del método analítico: este se describe tal cual será puesto en el uso rutinario detallando todos los elementos, haciendo énfasis en los puntos críticos de la metodología e instrumentos, número de repeticiones, forma para el cálculo de resultado y su tratamiento estadístico, bibliografía y referencia.

Detalla elementos como reactivos estándares, materiales de instrumentación, condiciones ambientales, medidas de seguridad, preparación de reactivo estándares y de muestras, procedimientos y cálculos.

### **3.8.2 Informe de validación.**

Contendrá la información suficiente para concluir acerca de la validación realizada.

El informe de validación contendrá:

**-Protocolos de validación.**

Pruebas específicas que demuestran que un proceso proporciona resultados que cumplen con los criterios preestablecidos de manera consistente.

**-Resultados analíticos.**

Datos de pruebas y ensayos obtenidos durante el desarrollo de la metodología analítica validada de Acetaminofén jarabe y suspensión gel de hidróxido de aluminio.

**-Resultados estadísticos.**

Datos obtenidos mediante la aplicación de fórmulas matemáticas, estadísticas y graficas obtenidas durante el proceso de análisis.

**-Interpretación de resultados.**

Se refiere al uso de tablas, gráficas y fórmulas matemáticas para el análisis de los datos de pruebas y ensayos recopilados durante todo el proceso de análisis de la metodología a validar.

**-Conclusiones.**

Están relacionadas al estudio de una serie de datos recopilados en base a una investigación de análisis la cual permite tomar decisiones acerca de los resultados obtenidos.

**-Declaración de actitud del método.**

Indica si un método de análisis cumple con los criterios preestablecidos.

**3.8.3 Certificado de validación.**

Este podrá incluir el analito evaluado matriz o matrices ensayadas, técnica utilizada, documentos relacionados, rango validado, cuadro resumen de los parámetros de desempeño evaluados y analistas autorizados.

**CAPITULO IV**  
**DISEÑO METODOLOGICO**

## 4.0 DISEÑO METODOLOGICO

### 4.1 Tipo de estudio.

#### **-Experimental:**

Se realizó la validación de la prueba de ensayo de Acetaminofén Jarabe por el método de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia: HPLC e Hidróxido de Aluminio Suspensión por el método Titrimétrico: valoración complejométrica para su posterior comparación con los criterios de aceptación que establece la farmacopea 34, NF-29 de Los Estados Unidos de América.

#### **-Transversal:**

Porque la validación de la prueba de ensayo de Acetaminofén Jarabe e Hidróxido de Aluminio Suspensión se realizó en días alternos por un periodo de tiempo de dos meses, a través de dos analistas diferentes utilizando el mismo equipo, método, muestra y mismo laboratorio a temperatura y humedad relativa controladas.

#### **-Bibliográfica:**

Se realizó una revisión bibliográfica del tema y se tuvo como referencia principal la farmacopea 34, NF-29 de los Estados Unidos de América.

#### **-Prospectiva:**

Porque con la validación de la prueba de ensayo de acetaminofén jarabe por el método de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia: HPLC e hidróxido de aluminio suspensión por el método titrimétrico: valoración complejométrica; el laboratorio de la asignatura de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos

tendrá las metodologías analíticas validadas, así también como una fuente de información para trabajos de investigación posteriores y en el desarrollo de las prácticas de laboratorio de la Cátedra de Control de Calidad facilitando de esta manera que los estudiantes puedan analizar los productos que se fabrican en la Cátedra de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador y verificar si estos cumplen con las especificaciones de calidad reportadas en la bibliografía.

#### **4.2 Investigación bibliográfica.**

Esta se realizó en las siguientes bibliotecas:

- “Dr. Benjamín Orozco” Facultad de Química y Farmacia de La Universidad de El Salvador.
- Biblioteca Central de La Universidad de El Salvador.
- Internet.

#### **4.3 Investigación de campo.**

Para validar la prueba de ensayo de Acetaminofén Jarabe e Hidróxido de Aluminio Suspensión, se hizo la adquisición de muestras de acetaminofén jarabe que rotulan 120 mg/5mL e hidróxido de aluminio suspensión que contiene hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y dimetilpolisiloxano, el cual rotula 400 mg/5mL de hidróxido de aluminio en las Farmacias establecidas en la zona metropolitana de San Salvador, ya que el laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos de la Universidad de El Salvador, Facultad de Química y Farmacia no cuenta con las materias primas para la fabricación de Acetaminofén Jarabe e Hidróxido de Aluminio Suspensión; debido a este inconveniente se realizó la adquisición de productos terminados; para

validar la prueba de ensayo de las formas farmacéuticas antes mencionadas, se evaluó la exactitud, precisión y linealidad del método, preparando soluciones muestras independientes a diferentes niveles de concentración para cada parámetro evaluado, para luego inyectar cada solución en el HPLC (Acetaminofén jarabe) o titular dichas soluciones (Hidróxido de aluminio suspensión).

Así mismo para la realización de este trabajo de investigación se calibró la balanza analítica por la cual se obtuvo un certificado de calibración de dicho equipo por parte del Centro de Investigación de Metrología (CIM) institución encargada de la calibración de equipos en El Salvador, la cristalería utilizada fue de Tipo A, además se nos proporcionó un certificado de mantenimiento del equipo de HPLC, certificado de estándar de acetaminofén al 99.8% de pureza.

**CAPITULO V**  
**RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS**

## 5.1 Resultados

A continuación se presentan todos los resultados y discusión de resultados obtenidos de la validación de la prueba de ensayo para Acetaminofén Jarabe e Hidróxido de Aluminio Suspensión

### **-Acetaminofén jarabe.**

En el presente trabajo de investigación se realizó la validación de la prueba de ensayo de Acetaminofén Jarabe por el método de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia: HPLC en donde se evaluando los parámetros de desempeño como: exactitud, precisión y linealidad del método, debido a que es un método Farmacopeico; en el cual se hizo la adecuabilidad del método establecido en la USP 34, para ello se realizó el protocolo de validación, en el que se detalló los objetivos, alcance, responsables, parámetros a estudiar, muestras, equipos involucrados en la validación y descripción del método analítico para llevar a cabo el presente análisis. También se elaboró el informe de validación que incluye los datos obtenidos en dicho análisis: graficas, conclusiones, observación y la aptitud del método. El análisis se llevó a cabo haciendo uso del procedimiento por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia: HPLC establecida en la USP 34, NF-29.

### **Validación de la prueba de ensayo para acetaminofén jarabe.**

#### **-Exactitud del método.**

La exactitud se expresa como porcentaje de recobro. Este parámetro es un procedimiento analítico que busca expresar la proximidad entre el valor que es considerado como verdadero o de referencia y el valor encontrado experimentalmente. Se realizó mediante el análisis de 3 muestras homogéneas

independientes que representaron el 100%, la cual se preparó directamente del producto terminado de acetaminofén jarabe.

Para la evaluación de este parámetro se prepararon tres muestras homogéneas independientes que representaron el 100% a partir de producto terminado de acetaminofén jarabe (preparación de las soluciones y cascadas de diluciones de soluciones ver protocolo de validación). Cada nivel se inyectó por duplicado en el HPLC (proceso de inyección de muestra ver protocolo de validación) por lo que se obtuvieron 6 determinaciones, ya que fueron 2 inyecciones por cada muestra independiente preparada.

La exactitud se expresó como porcentaje de recuperación. El porcentaje de recobro se calculó utilizando la siguiente fórmula.

$$\% \text{ RECOBRO} = \text{Cantidad Recuperada (mg)} / \text{Cantidad Adicionada (mg)} * 100\%$$

También se calculó el Promedio de los porcentajes de Recuperación de las concentraciones obtenidas ( $\bar{Y}$ ) y la Desviación Estándar de las mismas. Fórmulas para calcular el Promedio de los porcentajes de Recuperación de las concentraciones obtenidas ( $\bar{Y}$ ) y la Desviación Estándar (Ver formulas en Anexo N°1)

Seguidamente se calculó el CV a través de la siguiente fórmula:

$$\text{CV} = \text{S} / \bar{Y} * 100\%$$

El CV para métodos cromatográficos debe de ser menor o igual al 2%. El CV obtenido fue 0.411651 %. Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla resumen N°5.

**Tabla N°5. Resumen de los porcentajes de recobro para la exactitud del método.**

Niveles de [ ]	Cantidad Adicionada (X µg)	Cantidad Recuperada (Y µg )	% de Recobro (Y)
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	10.0	101.01
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	9.9	100.00
Total	59.4	59.5	601.01

#### **-Precisión del método.**

Con la precisión se determina el grado de concordancia (dispersión) entre una serie de mediciones obtenidas por múltiples inyecciones de una muestra homogénea. Para el estudio de este parámetro se realizaron los siguientes niveles en los que se divide la Precisión del Método: la repetibilidad y precisión intermedia.

#### **Repetibilidad.**

La repetibilidad se expresará matemáticamente mediante el coeficiente de variación de una serie de medidas.

#### **-Repetibilidad del método para Acetaminofén Jarabe.**

Este parámetro de desempeño se desarrolló a partir de la preparación de 3 muestras homogéneas que representaron el 100 % (ver preparación de la solución y cascadas de dilución de las soluciones en protocolo de validación), dichas soluciones recibieron un tratamiento previo para su posterior inyección en el HPLC (proceso de inyección de muestra ver protocolo de validación). La repetibilidad se realizó por duplicado de cada una de las soluciones preparadas

con los que se obtuvieron 6 determinaciones de áreas; las áreas que se obtuvieron en cada inyección fueron reportadas en tablas resumen y con las cuales se calculó el promedio de los porcentajes de Recuperación de las concentraciones obtenidas ( $\bar{Y}$ ), la Desviación Estándar; fórmula para calcular los porcentajes de Recuperación de las concentraciones obtenidas ( $\bar{Y}$ ), la Desviación Estándar, así mismo se calculó el CV (ver formulas en Anexo N° 1).

Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla resumen N°6:

**Tabla N°6. Resultados obtenidos de la repetibilidad del método.**

Niveles de [ ]	Cantidad Adicionada (X µg)	Cantidad Recuperada (Y µg)	% de Recobro (Y)
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	10.0	101.01
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	9.9	100.00
Total	59.4	59.5	601.01

Así mismo se determinó el CV a través de la siguiente fórmula:

$$CV = S/\bar{Y} * 100\%$$

El coeficiente de variación obtenido para métodos cromatográficos fue de 0.411651%.

#### **-Precisión intermedia del método.**

Con este parámetro se determinó la variabilidad del método efectuando una serie de análisis sobre la misma muestra, en un mismo laboratorio pero en condiciones operativas diferentes, es decir cambiando de analista, equipo y día reflejado en la siguiente tabla N°7.

**Tabla N°7. Metodología de realización de análisis para precisión intermedia de acetaminofén jarabe**

<b>Equipo</b>	Analista X	Día 1	Día 2
	Analista Y	Día 1	Día 2

Cada analista preparó tres muestras homogéneas independientes con una concentración al 100% (preparación de soluciones y cascadas de dilución de las soluciones (Ver protocolo de validación) posteriormente las muestras independientes recibieron un previo tratamiento para poder ser inyectadas en el HPLC (proceso de inyección de muestra Ver protocolo de validación), lo cual se hizo por duplicado por los dos analistas en diferentes días utilizando el mismo laboratorio y equipo; una vez realizado el proceso de inyección se obtuvieron las áreas de los respectivos cromatogramas para poderlas utilizar en la ley de Beer. Con los resultados que se obtuvieron se calculó el Promedio de los porcentajes de Recuperación de las concentraciones obtenidas ( $\bar{Y}$ ) y la Desviación Estándar; fórmulas para calcular el Promedio de los porcentajes de Recuperación de las concentraciones obtenidas ( $\bar{Y}$ ), la Desviación Estándar (Ver Anexo N° 1) y el coeficiente de variación de manera independiente por cada analista (analista "x" y analista "y"), de manera de verificar una vez más la repetibilidad de método.

El CV se determinará a través de la siguiente formula:

$$CV = S/\bar{Y} * 100\%$$

Los valores de coeficiente de variación para métodos cromatográficos para cada analista, deberán estar por debajo del 2% y con mínima diferencia con respecto

a dichos analistas (Ver informe de validación). A continuación se presenta una tabla N°8 en donde se reflejan todos los resultados obtenidos en el análisis:

**Tabla N°8. Resumen de los porcentajes de recobro de precisión intermedia del método.**

Niveles de [ ]	Cantidad Adicionada (X µg)	Cantidad Recuperada (Y µg)	% de Recobro (Y)
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	10.0	101.01
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	10.0	101.01
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	9.9	100.00
100%	9.9	10.0	101.01
100%	9.9	10.0	101.01
<b>Total</b>	<b>118.8</b>	<b>119.3</b>	<b>1,205.05</b>

#### **-Linealidad del método.**

El parámetro de linealidad del método se determinó en un amplio rango de concentración. Para lo cual se prepararon soluciones directamente del producto a 5 niveles de concentración: 80%, 90%, 100%, 110%, 120% (preparación de soluciones y cascadas de diluciones de las soluciones Ver protocolo de validación). Seguidamente las soluciones una vez preparadas recibieron un previo tratamiento para luego ser inyectadas en el HPLC; cada una de ellas se inyectó por triplicado (proceso de inyección ver protocolo de validación) obteniéndose un total de 15 datos de área de los respectivos cromatogramas; las

cuales se introdujeron en la ley de Beer y poder determinar el Promedio de los porcentajes de Recuperación de las concentraciones obtenidas ( $\bar{Y}$ ), la Desviación Estándar, el CV y el r, la Pendiente con respecto al origen ( $b_0$ ), el Intercepto ( $b_1$ ), la Desviación Estándar de Regresión ( $S_{y/x}$ ), la Desviación Estándar con respecto al Intercepto ( $S_{b_1}$ ); la Desviación Estándar con Respecto al Origen ( $S_{b_0}$ ), Intervalo de Confianza con Respeto al Intercepto  $IC(b_1)$ , Intervalo de Confianza con Respecto al Origen  $IC(b_0)$  y el Intervalo de Confianza de la Población  $IC(\mu)$ .

Evaluación estadística de la linealidad.

-El coeficiente de correlación (r) indica el grado de relación entre la variable x (concentración) y la variable y (respuesta), un valor cercano a 1 significa que existe correlación con una probabilidad elevada. El valor recomendable para el coeficiente de correlación es 0.999

Valores obtenidos para CV y r.

El CV se calculará a través de la siguiente fórmula.

$$CV = S/\bar{Y} * 100\%$$

El CV para métodos cromatográficos debe de ser menor o igual al 2%. Y el  $r^2$  mayor o igual al 0.98. (Ver informe de validación).

Los resultados obtenidos se expresan en la siguiente tabla N°9

**Tabla N°9. Resumen de los porcentajes de recobro de las concentraciones obtenidas.**

<b>Niveles de [ ]</b>	<b>Áreas</b>	<b>Cantidad Adicionada (µg)</b>	<b>Cantidad Recuperada (µg)</b>	<b>% de Recobro</b>
80 %	428.29666	7.8	7.8	100.00
80%	426.24493	7.8	7.8	100.00
80%	423.61966	7.8	7.8	100.00
90%	467.59863	8.7	8.6	98.85
90%	467.31372	8.7	8.6	98.85
90%	468.21777	8.7	8.6	98.85
100%	541.50355	9.9	9.9	100.00
100%	542.30534	9.9	9.9	100.00
100%	542.45700	9.9	10.0	101.01
100%	540.33546	9.9	9.9	100.00
100%	541.60755	9.9	9.9	100.00
100%	539.93574	9.9	9.9	100.00
100%	543.31413	9.9	10.0	101.01
100%	541.55677	9.9	9.9	100.00
100%	540.83977	9.9	9.9	100.00
100%	544.23114	9.9	10.0	101.01
100%	545.11234	9.9	10.0	101.01
100%	546.08233	9.9	10.0	101.01
110%	586.14917	10.8	10.8	100.00
110%	585.88550	10.8	10.8	100.00
110%	587.09827	10.8	10.8	100.00
120%	635.91937	11.7	11.7	100.00
120%	634.62122	11.7	11.7	100.00
120%	633.87648	11.7	11.6	99.14

Fórmulas generales utilizadas para realizar la validación de la prueba de ensayo de Acetaminofén Jarabe (ver Anexo N°1). Ver curva de calibración en Anexo 2.

### **-Hidróxido de aluminio suspensión.**

En el presente trabajo de investigación se llevó a cabo la validación de la prueba de ensayo de Hidróxido de Aluminio Suspensión: exactitud, precisión y linealidad del método, debido a que es un método Farmacopeico; para ello se realizó el protocolo de validación, en el que se detallaron los objetivos, alcance, responsables, parámetros a estudiar, muestras, equipos involucrados en la validación y descripción del método analítico para llevar a cabo el presente análisis. También se elaboró el informe de validación en el cual incluye los datos obtenidos en dicho análisis: graficas, conclusiones, observación y la aptitud del método. El análisis se llevó a cabo a través de una Titulación Complejométrica (ver protocolo de validación).

### **Validación de la prueba de ensayo para hidróxido de aluminio suspensión.**

#### **-Exactitud del método.**

La exactitud se expresa como porcentaje de recobro. Este parámetro es un procedimiento analítico que busca expresar la proximidad entre el valor que es considerado como verdadero o de referencia y el valor encontrado experimentalmente. Para el desarrollo de dicho parámetro se prepararon tres muestras homogéneas independientes que representaron aproximadamente el 100% directamente de Hidróxido de Aluminio Suspensión (preparación de soluciones y cascadas de dilución ver protocolo de validación). Una vez preparadas y que hayan recibido el tratamiento apropiado las soluciones fueron valoradas a través de una titulación complejométrica realizando el análisis por

duplicado de cada una de ellas (procedimiento de titulación ver protocolo de validación) obteniéndose un total de 6 titulaciones; para determinar los mg de principio activo en la suspensión y porcentaje sobre lo rotulado se utilizaron las formulas (ver Anexo N° 1). La exactitud se expresó como porcentaje de recuperación. El porcentaje de recobro se calculó utilizando la siguiente formula.

$$\% \text{ RECOBRO} = \text{Cantidad Recuperada (mg)} / \text{Cantidad Adicionada (mg)} * 100\%$$

También se calculó el Promedio de los % de Recuperación obtenidos ( $\bar{Y}$ ), la Desviación Estándar de los datos obtenidos en el análisis de Hidróxido de Aluminio Suspensión, Fórmulas para calcular el Promedio de los porcentajes de Recuperación obtenidos ( $\bar{Y}$ ) y la Desviación Estándar (Ver Fórmulas en Anexo N°1).

Seguidamente se calculó el CV a través de la siguiente fórmula:

$$\text{CV} = \text{S} / \bar{Y} * 100\%$$

El CV para métodos volumétricos debe de ser menor o igual al 2%. (Ver informe de validación).

Los resultados que se obtuvieron en el análisis se reflejan en la siguiente tabla resumen N°10.

**Tabla N°10. Resumen de los porcentajes de recuperación obtenidos de la exactitud del método**

<b>Niveles de [ ]</b>	<b>Cantidad Adicionada (X mg)</b>	<b>Cantidad Recuperada (Y mg)</b>	<b>% de Recobro (Y)</b>
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
100%	60	59.78	99.63
100%	60	59.78	99.63
100%	60	59.78	99.63
<b>Total.</b>	<b>360</b>	<b>359.88</b>	<b>599.79</b>

#### **-Precisión del método.**

Con la precisión se determinó el grado de concordancia (dispersión) entre una serie de mediciones obtenidas por múltiples titulaciones de una muestra homogénea. En el estudio de este parámetro se determinó la repetibilidad y precisión intermedia.

#### **Repetibilidad.**

La repetibilidad se expresará matemáticamente mediante el coeficiente de variación de una serie de medidas.

#### **-Repetibilidad del método.**

Este parámetro de desempeño se desarrolló a partir de la preparación de tres muestras homogéneas independientes que representaron el 100 % (ver preparación de soluciones y cascadas de dilución de las soluciones en protocolo de validación), dichas soluciones recibieron un tratamiento previo para su

posterior titulación (proceso de titulación de muestra ver protocolo de validación). La repetibilidad se realizó por duplicado de cada una de ellas con lo que se obtuvieron 6 determinaciones de volúmenes gastados de titulante; los volúmenes que se obtuvieron en cada titulación fueron reportados en tablas resúmenes, con las cuales se calculó el Promedio de los porcentajes de Recuperación obtenidos ( $\bar{Y}$ ) y la Desviación Estándar; fórmulas para calcular el promedio de los % de Recuperación ( $\bar{Y}$ ), la Desviación Estándar (Ver formulas en Anexo N° 1). Los resultados obtenidos en el análisis se presentan en la siguiente tabla resumen N°11.

**Tabla N°11. Resumen de los porcentajes de recobro obtenidos de repetibilidad del método.**

<b>Niveles de [ ]</b>	<b>Cantidad Adicionada (X mg)</b>	<b>Cantidad Recuperada (Y mg)</b>	<b>% de Recobro (Y)</b>
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
100%	60	59.78	99.63
100%	60	59.78	99.63
100%	60	59.78	99.63
<b>Total.</b>	<b>360</b>	<b>359.88</b>	<b>599.79</b>

También se calculó el CV a través de la siguiente fórmula:

$$CV = S/\bar{Y} * 100\%$$

El coeficiente de variación para métodos volumétricos que se obtenga deberá estar por debajo del 2%. (Ver informe de validación)

### **-Precisión intermedia del método.**

Con este parámetro determinó la variabilidad del método efectuando unas series de análisis sobre la misma muestra, en un mismo laboratorio pero en condiciones operativas diferentes, es decir cambiando de analista, instrumento y día. El procedimiento se llevó a cabo según el modelo que se muestra en la tabla N°12.

**Tabla N°12. Metodología de realización de análisis para precisión intermedia para Hidróxido de aluminio suspensión.**

<b>Equipo</b>	Analista X	Día 1	Día 2
	Analista Y	Día 1	Día 2

Cada analista preparó tres muestras homogéneas independientes a una concentración al 100% (preparación de soluciones y cascadas de dilución de las soluciones Ver protocolo de validación) posteriormente la muestra recibió un previo tratamiento para poder ser titulada (proceso de titulación de muestra Ver protocolo de validación), lo cual se hizo por duplicado por los dos analistas en diferentes días cambiando de analista, día e instrumento; una vez realizado el proceso de titulación se obtuvieron los respectivos volúmenes gastados en cada una de ellas. Con los volúmenes gastados de titulante se calculó el Promedio de los % de Recuperación obtenidos ( $\bar{Y}$ ) y la Desviación Estándar; fórmulas para calcular el promedio de los porcentajes de Recuperación obtenidos y la Desviación Estándar (Ver formulas en Anexo N° 1). También se calculó el coeficiente de variación de manera independiente por cada analista (analista x y analista y), de manera de verificar una vez más la precisión intermedia del método. Los resultados obtenidos en el análisis se presentan en la siguiente tabla resumen N°13.

**Tabla N°13. Resumen de los % de recobro de la precisión intermedia del método.**

<b>Niveles de [ ]</b>	<b>Cantidad Adicionada (X mg)</b>	<b>Cantidad Recuperada (Y mg)</b>	<b>% de Recobro (Y)</b>
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
100%	60	59.78	99.63
100%	60	59.78	99.63
100%	60	59.78	99.63
100%	60	59.78	99.63
100%	60	59.78	99.63
100%	60	59.78	99.63
<b>Total.</b>	<b>720</b>	<b>719.76</b>	<b>1,199.58</b>

**-Linealidad del método.**

El parámetro de linealidad del método se determinó en un amplio rango de concentración. Para lo cual se prepararon soluciones directamente del producto ya que no se contaban con los excipientes para la formulación y producción de dichos productos, a 5 niveles de concentración: 80%, 90%, 100%, 110%, 120% (preparación de soluciones y cascadas de diluciones de las soluciones Ver protocolo de validación). Seguidamente las soluciones una vez preparadas recibieron un previo tratamiento para luego ser tituladas; cada una de ellas se tituló por triplicado (proceso de titulación ver protocolo de validación) obteniéndose un total de 15 valoraciones, con los respectivos volúmenes con los que se determinó el Promedio de los porcentajes de Recuperación de las

concentraciones obtenidas ( $\bar{Y}$ ), la Desviación Estándar, el CV y el r, la Pendiente con respecto al origen ( $b_0$ ), el Intercepto ( $b_1$ ), la Desviación Estándar de Regresión ( $S_{y/x}$ ), la Desviación Estándar con respecto al Intercepto ( $S_{b_1}$ ); la Desviación Estándar con Respecto al Origen ( $S_{b_0}$ ), Intervalo de Confianza con Respeto al Intercepto  $IC(b_1)$ , Intervalo de Confianza con Respecto al Origen  $IC(b_0)$  y el Intervalo de Confianza de la Población  $IC(\mu)$ .

El CV obtenido a partir de los resultados deberá ser menor o igual que 2 %. Para métodos volumétricos. (Ver informe de validación)

El CV se calculó a partir de la siguiente formula.

$$CV = S/\bar{Y} * 100\%$$

El r obtenido a partir de los datos deberán ser mayor o igual a 0.98

Los resultados obtenidos en el análisis se presentan en la siguiente tabla resumen N°14.

**Tabla N°14. Resumen de resultados para la linealidad del método.**

Niveles de [ ]	Cantidad Adicionada (X mg)	Cantidad Recuperada (Y mg)	% de Recobro (Y)
80 %	48	48.20	100.41
80%	48	48.20	100.41
80%	48	48.20	100.41
90%	54	53.97	99.94
90%	54	53.97	99.94
90%	54	53.97	99.94
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
100%	60	60.18	100.30
110%	66	65.98	99.96
110%	66	65.98	99.96

110%	66	65.98	99.96
120%	72	72.15	100.20
120%	72	72.15	100.20
120%	72	72.15	100.20
<b>Total.</b>	<b>900.00</b>	<b>901.44</b>	<b>1,502.43</b>

Se calculó los miligramos de Al (OH)<sub>3</sub> y % sobre lo rotulado de la validación de la prueba de Ensayo para hidróxido de aluminio suspensión (Ver fórmulas en Anexo N° 1). Ver curva de calibración en Anexo N°2.

### **Equipo.**

#### **- Equipo utilizado para la prueba de ensayo de acetaminofén jarabe.**

Los análisis se realizaron en un cromatógrafo de HPLC con un detector 243 nm y una columna de 3.9 mm x 30 cm rellena con material L<sub>1</sub>; la velocidad de flujo es de aproximadamente 1.5 mL/min. Cuya eficiencia de columna no es menor que 1000 platos teóricos.

#### **Materiales y equipo utilizados para la prueba de ensayo de acetaminofén jarabe.**

- Jeringas de 10 mL.
- Balones volumétricos de 10 mL.
- Filtros con tamaño de poro de 0.45 µm.
- Beaker de 50 mL y de 100 mL.
- Agitadores de vidrio.
- Papel Glassen.
- Microespátula de acero inoxidable.

-Pipetas de 1.0 y 2.0 mL.

**Materiales y equipo utilizados para la prueba de ensayo de Hidróxido de aluminio suspensión.**

-Beaker de 600 mL.

-Beaker de 250 mL.

-Pipeta de 2.0 mL.

-Perilla y espátula de acero inoxidable.

-Beaker de 50.0 mL.

-Papel glaseen y balanza analítica.

-Bureta de 50.0 mL.

-Soporte metálico y pinzas de sostén. Agitadores de vidrio y pinzas versátiles.

-Balones volumétricos 2000 mL.

**Reactivos.**

**Reactivos para la prueba de ensayo de acetaminofén jarabe.**

-Agua HPLC.

-Metanol HPLC

Nota: con ellos se preparó la fase móvil Agua HPLC: Metanol HPLC (4:1). (Ver Anexo N° 1)

**Estándares.**

-Estándar de Acetaminofén ER 99.8% de Pureza.

**Reactivos para la prueba de ensayo de Hidróxido de aluminio suspensión.**

-EDTA 0.05M V.S.

-Solución buffer ácido acético y acetato de amonio T.S.

**PROCOLO DE VALIDACION  
DE LA PRUEBA DE ENSAYO  
PARA ACETAMINOFEN  
JARABE**

## Protocolo de validación de acetaminofén jarabe.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.	
<b>INDICE</b>		
		<b>Pág.</b>
Objetivo.		3
Alcance.		3
Responsables.		3
Parámetros a estudiar.		3
Muestras.		3
Equipos involucrados en la validación.		3
Nombre del método.		4
Descripción del método analítico.		4
Elaborado por.		19

	<p>UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR          FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA          DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL          CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.</p>	
<p><b>1. Objetivo:</b> Validar la prueba de ensayo para Acetaminofén Jarabe.</p>		
<p><b>2. Alcance:</b>          La validación del método por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) se efectuará en el Jarabe de Acetaminofén que rotule 120 mg/ 5mL.</p>		
<p><b>3. Responsables:</b>          Noé Samuel García Martínez.          Salvador de Jesús Cañas García.</p>		
<p><b>4. Parámetros a Estudiar:</b>          Debido a que se trata de un método normalizado Farmacopeico correspondiente a la Categoría I, los parámetros a evaluar son:</p> <p>Exactitud del método.          Repetibilidad del método.          Precisión Intermedia del método.          Linealidad del método.</p>		
<p><b>5. Muestras:</b>          Se va a utilizar producto terminado de Acetaminofén Jarabe que rotule 120 mg/ 5mL adquirido en Farmacias de la Zona Metropolitana de San Salvador.</p>		
<p><b>6. Equipos Involucrados en la Validación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cromatógrafo Líquido de HPLC.</li> <li>-Balanza Analítica.</li> <li>-Desgasificador.</li> <li>-Equipo de Filtración.</li> <li>-Termohidrómetro.</li> </ul>		

**7. Nombre del Método:**

Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia HPLC.

**8. Descripción del Método Analítico:**

Los análisis se realizarán en un cromatógrafo líquido con un detector a 243 nm y una columna de 3.9 mm x 30 cm rellena con material L<sub>1</sub>; la velocidad de flujo es de aproximadamente 1.5 mL/min. Cuya eficiencia de columna no es menor que 1000 platos teóricos.

**a) Reactivos.**

-Metanol HPLC.

-Agua HPLC.

**b) Estándares.**

-Estándar de Acetaminofén pureza del 99.8%.

**c) Materiales.**

-Probeta de 1000.0 mL.

-Beaker de 600.0 mL.

-Pipeta Volumétrica de 10.0 mL.

-Pipeta Volumétrica de 2.0 mL.

-Pipeta Volumétrica de 1.0 mL.

-Bureta Volumétrica de 10.0 mL.

-Balones Volumétricos de 100.0 mL.

-Balones Volumétricos de 10.0 mL.

-Beaker de 100.0 mL.

-Beaker de 50.0 mL.

-Jeringas de 5.0 mL.

-Filtros de 0.22 micrómetros.

-Agitadores de Vidrio.

-Perillas.

**d) Condiciones ambientales.**

Todas las pruebas de validación para el ensayo de Acetaminofén Jarabe se efectuarán a

temperatura y humedad controlada temperatura; condición lograda por el sistema de aire acondicionado que está en el laboratorio de la asignatura de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

**e) Preparación de reactivos.**

**Fase móvil agua HPLC: metanol HPLC (4:1)**

Realizar la limpieza del área de trabajo. Luego proceder al lavado de Cristalería, frasco ámbar para envasar la fase móvil y limpieza de balanzas analíticas y semianalítica. Buscar los reactivos para preparar la fase móvil. Medir en probeta de 2000 mL los 5600 mL de agua HPLC; realizar varias mediciones hasta completar el volumen de reactivo y adicionarla al frasco ámbar de 7L. Medir en probeta de 1000 mL 1400 mL de Metanol HPLC; realizar varias mediciones hasta completar el volumen de reactivo. Una vez mezclado ambos reactivos homogenizar la solución en el frasco ámbar por 5 min, rotular y almacenar en condiciones que no provoquen su ignición o alteración.

**f) Cristalería.** Debe de estar debidamente lavada. Debe cumplir con el procedimiento de lavado de cristalería.

**g) Preparación de estándar.**

**Estándar de acetaminofén al 99.8% (p/p).**

Pesar exactamente 10 mg de Estándar de Acetaminofén al 99.8 % y disolverlo en la fase móvil Agua HPLC: Metanol HPLC (4:1), posteriormente llevar a aforo a 100.0 mL en un balón volumétrico de 100.0 mL, tomar 1.0 mL con pipeta volumétrica de 1.0 mL y aforar a 10.0 mL con fase móvil Agua HPLC: Metanol HPLC (4:1) en un balón volumétrico de 10.0 mL.

**Nota:** si el estándar de acetaminofén no está al 100% se debe de realizar la correspondiente compensación de pureza.

#### **h) Preparación de la muestra.**

##### **-Jarabe de acetaminofén 120 mg/5 mL**

##### **Exactitud del método y Precisión del método.**

Tomar 12.5 mL directamente del Acetaminofén Jarabe con una bureta volumétrica de 25 mL y colocarla en un balón volumétrico de 100 mL; llevar a aforo con fase móvil Agua HPLC: Metanol HPLC (4:1) quedando preparada de esta manera la solución stock de la cual se va tomar las diferentes alícuotas para la preparación de una solución homogénea que represente el 100%; siendo el volumen de la alícuota tomada de 3.3mL.

**Nota:** se realizan tres muestras independientes y cada una de ella se inyecta en el HPLC por duplicado. Para la preparación de las soluciones a diferentes niveles de concentración y proceso de inyección de las soluciones ver anexo N°1.

##### **-Linealidad del método.**

Tomar 12.5 mL directamente del Acetaminofén Jarabe con una bureta volumétrica de 25.0 mL y colocarla en un balón volumétrico de 100.0 mL; llevar a aforo con fase móvil Agua HPLC: Metanol HPLC (4:1) quedando preparada de esta manera la solución stock de la cual se va tomar las diferentes alícuotas para los diferentes niveles de concentración de las soluciones (80%, 90%, 100%, 110% y 120%); siendo los volúmenes de las alícuotas tomadas de la solución stock 2.6 mL, 2,9 mL, 3.3 mL, 3.6 mL y 3.9 mL respectivamente cada una de ellas se inyecta por triplicado en el cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC) obteniéndose un total de 15 determinaciones de áreas de los cromatogramas utilizándolos para realizar los correspondientes cálculos de la ley de Beer. Para la preparación de las cascadas de dilución de las soluciones y proceso de inyección de las soluciones ver Anexo N°1.

#### **i) Fórmulas.**

**-Exactitud del método.** Se expresa como Porcentaje de Recuperación.

**% Recuperación= Cantidad Recuperada/Cantidad Adicionada \*100.**

**-Desviación Estándar.**

$$S = \sqrt{\frac{n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2}{n(n-1)}}$$

S = desviación estándar.

n = número de mediciones.

$\Sigma y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "y".

$\Sigma y$  = sumatoria de los valores de "y".

**-Coeficiente de Variación (CV).**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

CV= Coeficiente de Variación.

S = desviación estándar.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

**-Media Aritmética.**

$$X = \frac{\Sigma x}{n}$$

X = media aritmética.

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de "x".

n = número de mediciones.

**-Intervalo de Confianza del porcentaje de Recuperación.**

$$IC (\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

$IC_{(\mu)}$  = intervalo de confianza de la población

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

$T_{0.975, n-1}$  = para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

S = desviación estándar.

n = número de mediciones.

**-Precisión del método.** Se expresa como la varianza, desviación estándar y desviación estándar relativa. Solo se realizará la repetibilidad del método y la precisión intermedia del método.

**Repetibilidad del método y Precisión intermedia del método.** Se expresa matemáticamente como el Coeficiente de Variación de una serie de medidas.

**-Desviación estándar.**

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

S = desviación estándar.

n = número de mediciones.

$\sum y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "y".

$\sum y$  = sumatoria de los valores de "y".

**-Coeficiente de variación (CV).**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

CV = Coeficiente de Variación.

S = desviación estándar.

$\bar{Y} = \sum$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

**-Intervalo de Confianza del porcentaje de Recuperación.**

$$IC (\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

$IC (\mu)$  = intervalo de confianza de la población.

$\bar{Y} = \Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

$T_{0.975, n-1}$  para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

S = desviación estándar.

n = número de mediciones.

**-Media aritmética.**

$$X = \frac{\Sigma x}{n}$$

X = media aritmética.

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de "x".

n = número de mediciones.

**-Linealidad del método.**

Es la capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida a la concentración de analito en muestras de un intervalo dado.

**-Coeficiente de determinación.**

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

r = Coeficiente de Determinación.

n = número de mediciones.

$\Sigma xy$  = sumatoria del producto "xy".

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de "x".

$\Sigma y$  = sumatoria de los valores de "y".

$\Sigma x^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "x".

$\Sigma y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "y".

**-Desviación estándar de regresión.**

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

$S_{y/x}$  = desviación estándar de regresión.

$\Sigma y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "y".

$\Sigma xy$  = sumatoria del producto "xy".

$\Sigma y$  = sumatoria de los valores de "y".

n = número de mediciones.

$b_1$  = valor de la pendiente.

**-Desviación estándar de la pendiente.**

$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}}$$

$S_{b1}$  = desviación estándar de la pendiente.

$S_{y/x}$  = desviación estándar de regresión.

$\Sigma x^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "x".

n = número de mediciones.

**-Intervalo de confianza de la pendiente.**

$$IC (b_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

IC ( $b_1$ ) = Intervalo de Confianza de la Pendiente.

$b_1$  = valor de la pendiente.

$T_{0.975, n-2}$  = para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

$S_{b1}$  = desviación estándar de la pendiente.

**-Desviación estándar con respecto al origen.**

$$S_{b0} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(x)^2}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}}$$

$S_{b0}$  = desviación estándar de la pendiente al origen.

$S_{y/x}$  = desviación estándar de regresión.

n= número de mediciones.

$\Sigma x^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "x".

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de "x".

**-Intervalo de confianza con respecto al origen.**

$$IC (b_0) = b_0 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_0}$$

$IC (b_0)$  = Intervalo de Confianza con Respecto al Origen.

$b_0$  = valor del intercepto.

$T_{0.975, n-2}$  = para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

$S_{b_0}$  = desviación estándar de la pendiente al origen.

**-Coeficiente de variación de regresión.**

$$CV_{y/x} = S_{y/x} / \bar{Y} \times 100$$

$CV_{y/x}$  = Coeficiente de Variación de Regresión.

$S_{y/x}$  = desviación estándar de regresión.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/  $n^\circ$  de ensayos de muestras realizados.

**-Intervalo de confianza del porcentaje de recuperación.**

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

$IC (\mu)$  = Intervalo de Confianza del % de Recuperación.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/  $n^\circ$  de ensayos de muestras realizados.

$T_{0.975, n-1}$  = para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

S = desviación estándar.

n = número de mediciones.

**-Coeficiente de variación del porcentaje de recuperación.**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100\%$$

CV= Coeficiente de Variación.

S = desviación estándar.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

**-Pendiente.**

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

$b_1$  = valor de la pendiente.

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de "x".

$\Sigma y$  = sumatoria de los valores de "y".

$\Sigma x^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "x".

$\Sigma y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "y".

**-Intercepto.**

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

$b_0$ = Intercepto.

$\Sigma y$  = sumatoria de los valores de "y".

$b_1$  = valor de la pendiente.

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de "x".

n = número de mediciones.

**ANEXOS.**

**ANEXO N°1**

**Metodología analítica para la validación de la prueba de ensayo para acetaminofén jarabe.**

**-Cálculos para la preparación de fase móvil agua HPLC: metanol HPLC (4:1).**

Preparar 7L de Fase Móvil Agua HPLC: Metanol HPLC (4: 1).

**Agua HPLC.**

$$\begin{array}{r} 4 \text{ mL Agua HPLC} \text{ ————— } 5\text{mL Solución} \\ X \text{ ————— } 7000 \text{ mL Fase Móvil} \end{array}$$

$$X = 5600 \text{ mL Agua HPLC.}$$

**Metanol HPLC.**

$$\begin{array}{r} 1 \text{ mL Metanol HPLC} \text{ ————— } 5\text{mL Solución} \\ X \text{ ————— } 7000 \text{ mL Fase Móvil} \end{array}$$

$$X = 1400 \text{ mL Metanol HPLC.}$$

**-Preparación de soluciones a diferentes niveles de concentración**

**Preparación de la solución Stock a partir de Acetaminofén Jarabe.**

**Datos:**

El jarabe rotula: 120 mg/5 mL.

$$120 \text{ mg} \text{ ————— } \rightarrow 5 \text{ mL}$$

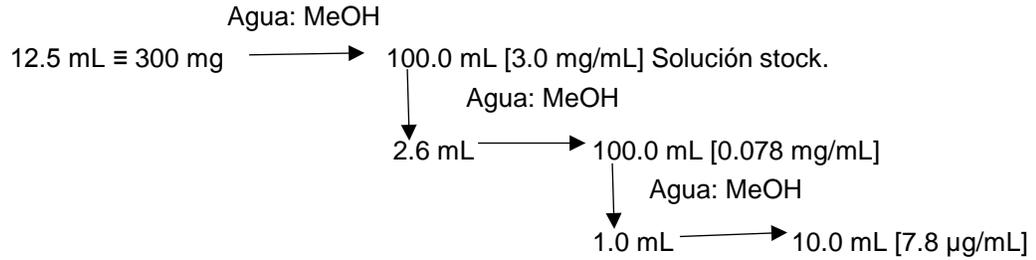
$$300 \text{ mg} \text{ ————— } \rightarrow X$$

X = 12.5 mL de Acetaminofén Jarabe en los cuales se encuentran 300 mg de principio activo.

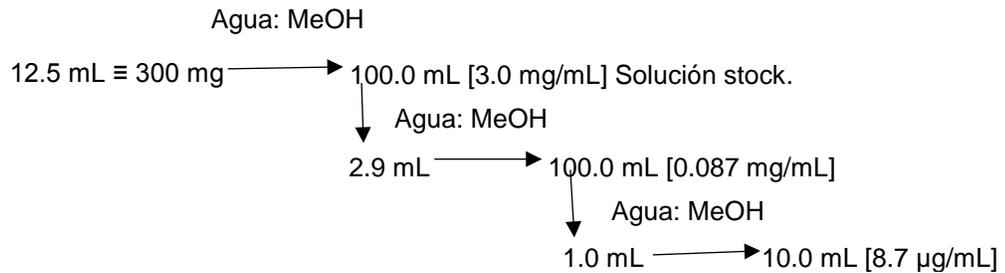
**Nota: Se Preparan 5 Niveles de Concentración (80 %, 90%, 100%, 110% y 120%) a Partir de la Solución Stock.**

**Cascada de Diluciones de Cada Nivel de Concentración.**

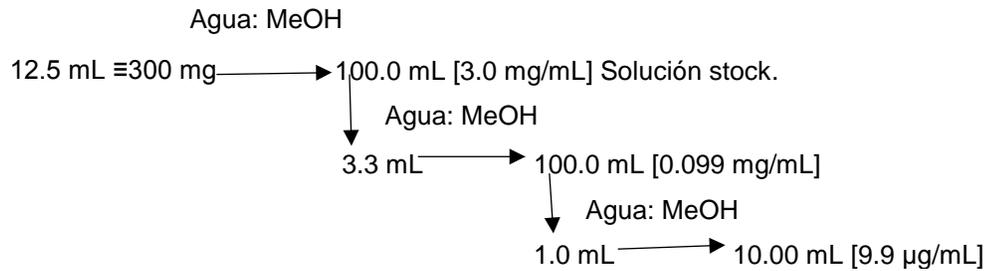
**-Solución al 80 % de Acetaminofén Jarabe.**



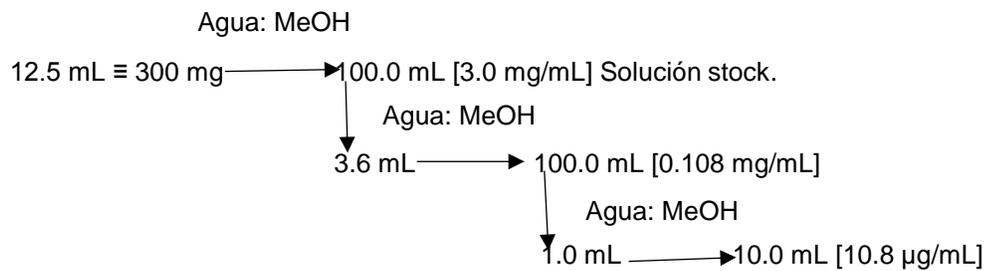
**-Solución al 90 % de Acetaminofén Jarabe.**



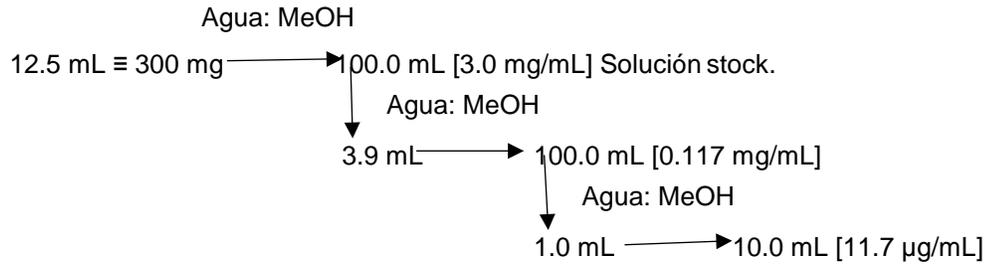
**-Solución al 100 % de Acetaminofén Jarabe.**



**-Solución al 110 % de Acetaminofén Jarabe.**

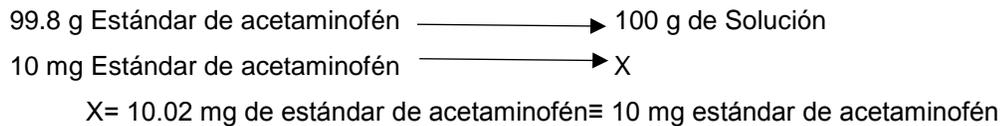


**-Solución al 120 % de Acetaminofén Jarabe.**

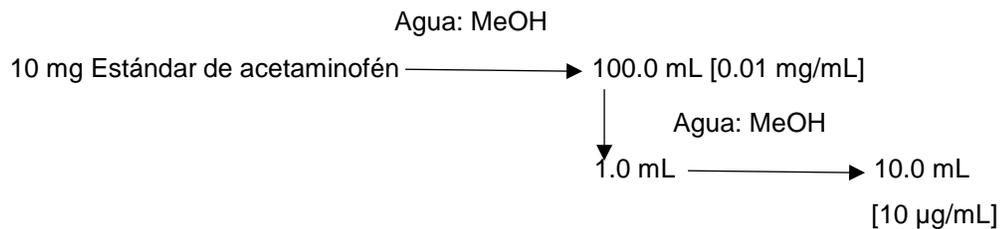


**-Cascada de dilución del estándar de acetaminofén al 99.8% (p/p).**

**Cálculos para corregir el peso del estándar de acetaminofén al 99.8%**



Nota: el estándar de acetaminofén se lleva a una concentración aproximadamente de 10  $\mu$ g siguiendo la metodología estipulada en la USP 34.



**-Ensayo de acetaminofén jarabe por cromatografía de HPLC según la USP 34, NF-29.**

Fase móvil, preparación estándar y sistema cromatográfico se procederá según el proceso de Acetaminofén Cápsulas.

**Fase Móvil.**

1. Preparar una mezcla desgasificada adecuada de agua y metanol (4:1).
2. Realizara ajustes si fuese necesario.

**Preparación de Estándar.**

1. Disolver una cantidad pesada con exactitud de estándar de Acetaminofén USP en fase móvil para obtener una solución con una concentración conocida de 0.01 mg/mL.

**Preparación de la Valoración:**

1. Transferir a un matraz volumétrico de 250.0 mL un volumen de solución oral medido con exactitud, que equivaldrá aproximadamente a 500 mg de Acetaminofén.
2. Luego diluir a volumen con fase móvil y mezclar.
3. Seguidamente transferir 5.0 mL de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 250.0 mL, diluir a volumen con fase móvil y mezclar.
4. Luego transferir 25.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100.0 mL, diluir a volumen con fase móvil y mezclar.
5. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 0.45  $\mu\text{m}$  y descartar los primeros 10 mL del filtrado.
6. Usar el filtro transparente como preparación de valoración.

**Procedimiento:** Procederá según como se indica en el proceso de valoración para acetaminofén cápsulas.

1. Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de aproximadamente 10  $\mu\text{L}$  de la preparación estándar y de la preparación de la valoración.
2. Luego registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales.
3. Calcular la cantidad en mg de Acetaminofén en la porción de solución tomada.

**-Procedimiento de Inyección de Muestra en el Cromatógrafo de HPLC.**

1. Utilizar un Beaker de 100.0 mL para descartar la muestra y otro de 50.0 mL para recoger el filtrado de cada inyección.
2. Luego tomar 5 mL de muestra con Jeringa descartable de 5 mL.
3. Colocar el filtro de 0.45  $\mu\text{m}$  para filtrar la muestra sobre el Beaker de 50.0 mL.

4. Seguidamente inyectar 20  $\mu$ L y se descarta el resto de la muestra filtrada y se procede a inyectar en el HPLC.

5. Este proceso se hace por triplicado.

**NOTA: todas las soluciones que se inyecten en el HPLC seguirán este mismo procedimiento.**

Elaborado por.	Firma.	Fecha.
Salvador de Jesús Cañas García Noé Samuel García Martínez		
Revisado por.	Firma.	Fecha.
MSc. Eliseo Ayala Mejía		
Aprobado por:	Firma.	Fecha.
MSc. Eliseo Ayala Mejía		

**PROCOLO DE VALIDACION  
DE LA PRUEBA DE ENSAYO  
PARA HIDROXIDO DE  
ALUMINIO SUSPENSION**

## Protocolo de validación de hidróxido de aluminio suspensión.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.	
<b>INDICE</b>		
	<b>Pág.</b>	
Objetivo.	2	
Alcance.	2	
Responsables.	2	
Parámetros a estudiar.	2	
Muestras.	2	
Equipos involucrados en la validación.	2	
Nombre del método.	2	
Descripción del método analítico.	3	
Elaborado por.	21	

	<p>UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR          FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA          DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL          CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.</p>	
<p><b>1. Objetivo:</b> Validar la prueba de ensayo de Hidróxido de Aluminio Suspensión</p>		
<p><b>2. Alcance:+</b>          Se efectuara en el producto terminado que contiene hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y dimetilpolisiloxano, el cual rotula 400 mg/5mL de hidróxido de aluminio.</p>		
<p><b>3. Responsables:</b>          Noé Samuel García Martínez          Salvador de Jesús Cañas García</p>		
<p><b>4. Parámetros a estudiar:</b>          Debido a que se trata de un método normalizado Farmacopeico correspondiente a la Categoría I, los parámetros a evaluar son:</p> <p>Exactitud del método.          Repetibilidad del método.          Precisión Intermedia del método.          Linealidad del método.</p>		
<p><b>5. Muestras:</b>          Se va a utilizar producto terminado que contiene hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y dimetilpolisiloxano, el cual rotula 400 mg/5mL de hidróxido de aluminio. Adquiridos en las farmacias metropolitanas de la zona de San Salvador.</p>		
<p><b>6. Nombre del método:</b> Titulación complejométrica con EDTA o retrovaloración.</p>		

## **7. Descripción del método analítico:**

### **Exactitud del método y precisión del método (Repetibilidad y precisión intermedia del método.**

Preparar tres muestras independientes que representen aproximadamente el 100% directamente del producto terminado que contenga hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y dimetilpolisiloxano el cual rotula 400 mg/5mL de hidróxido de aluminio y titular cada solución según corresponda en cada parámetro. Realizar una titulación complejométrica con EDTA 0.05 M, Sulfato de Zinc 0.05 M utilizando como indicador la Ditizona T.S. hasta un punto final rosado brillante. Con los volúmenes gastados de titulante se realizan los cálculos pertinentes para demostrar que el producto terminado cumple con las especificaciones reportadas en la bibliografía para cada parámetro de desempeño a evaluar.

### **-Linealidad del método.**

Preparar 5 niveles de concentración de soluciones que representen el 80%, 90%,100%, 110% y 120% directamente del producto terminado que contenga hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y dimetilpolisiloxano el cual rotula 400 mg/5mL de hidróxido de aluminio y titular cada solución según corresponda en cada parámetro. Realizar una titulación complejométrica con EDTA 0.05 M, Sulfato de Zinc 0.05 M utilizando como indicador la Ditizona T.S. hasta un punto final rosado brillante. Con los volúmenes gastados de titulante se realizan los cálculos pertinentes para demostrar que el producto terminado cumple con las especificaciones reportadas en la bibliografía para cada parámetro de desempeño a evaluar; además construir la gráfica de los cinco puntos que demuestren que el método analítico validado produce datos reproducibles.

### **a) Reactivos.**

- EDTA 0.05 M.
- Sulfato de Zinc 0.05 M.
- Búffer Ácido Acético-Acetato de Amonio T.S.
- Ácido Clorhídrico Concentrado.
- Etanol.
- Ditizona T.S.

**b) Materiales.**

- Buretas de 25.0 mL.
- Buretas de 10.0 mL.
- Erlenmeyer de 250.0 mL.
- Balón Volumétrico de 100.0 mL.
- Baño de María.
- Hot Plate.
- Probeta de 100.0 mL.
- Probeta de 50.0 mL.
- Probeta de 10.0 mL.
- Beaker de 100.0 mL.
- Beaker de 50.0 mL.

**c) Condiciones ambientales.**

Todas las pruebas de validación para el ensayo de hidróxido de aluminio suspensión se efectuarán a temperatura y humedad controlada; condición lograda por el sistema de aire acondicionado que está en el laboratorio de la asignatura de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

**d) Preparación de reactivos.**

**-EDTA 0.05 M.**

Disolver 18.6 g de Edetato disódico en agua para obtener 1000 mL y normalizar la solución como se indica a continuación: pesar con exactitud aproximadamente 200 mg de carbonato de calcio patrón para quelatometría, secado previamente a 110 °C durante 2 horas y enfriado en un desecador, transferir a un vaso de precipitados de 400.0 mL, agregar 10 mL de agua y agitar por rotación moderada hasta formar una suspensión. Cubrir el vaso de precipitados con un vidrio de reloj e introducir 2 mL de ácido clorhídrico diluido a través de una pipeta insertada entre en pico el vaso de precipitados y el borde del vidrio de reloj. Agitar con rotación moderada el contenido del vaso de precipitados para disolver el carbonato de calcio. Lavar con agua las paredes del vaso de precipitados, la superficie externa de la pipeta y el vidrio de reloj, y diluir con agua hasta 100 mL aproximadamente. Mientras se mezcla la solución, preferiblemente con un mezclador magnético, agregar aproximadamente 30 mL de la solución de Edetato disódico desde una bureta de 50.0 mL.

Agregar 15 mL de hidróxido de sodio T.S. y 300 mg de azul de Hidroxinaftol y continuar la valoración con la solución de Edetato Disódico hasta un punto final azul.

**-Sulfato de zinc 0.05 M.**

Disolver 14.4 g de sulfato de zinc en agua hasta un litro. Normalizar esta solución de siguiente modo: medir con exactitud aproximadamente 10 mL de Edetato disódico 0.05 M V.S. y transferir a un matraz Erlenmeyer de 125.0 mL; luego agregar, en el orden indicado, 10 mL de solución amortiguadora de ácido acético-acetato de amonio T.S., 50 mL alcohol y 2 mL de Ditizona T.S. valorar con la solución de sulfato de zinc hasta obtener un color rosado transparente.

**-Ditizona T.S.**

Disolver 25.6 mg de Ditizona en 100 mL de alcohol. Almacenar en un lugar frío y usar dentro de los dos meses de preparada.

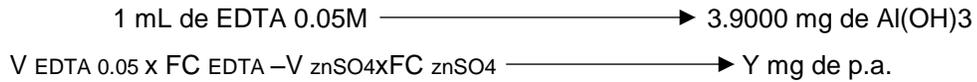
**-Búffer ácido acético-acetato de amonio T.S.**

Disolver 77.1 g acetato de amonio en agua, agregar 57 mL de ácido acético glacial y diluir con agua hasta 1000 mL.

**e) Preparación de la muestra**

Pipetear 5.0 mL directamente de producto terminado que contenga hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y dimetilpolisiloxano el cual rotula 400 mg/5mL de hidróxido de aluminio, y adicionarla en un beaker de 100.0 mL; luego adicionar 20 mL de agua, agitar y adicionar lentamente 10 mL de ácido clorhídrico. Calentar suavemente, enfriar y filtrar en un frasco volumétrico de 100.0 mL. Lavar el filtrado con agua en el frasco, y llevar a aforo con agua a volumen, y agitar. A continuación pipetear 15 mL de la preparación del ensayo a un beaker de 250.0 mL. Adicionar 20 mL de agua, 25 mL de EDTA con agitación constante, 20 mL de buffer Ácido Acético-Acetato de Amonio T.S. Posteriormente calentar cerca del punto de ebullición por 5 minutos y enfriar. Seguidamente adicionar 50 mL de alcohol y 2 mL de Ditizona T.S, y mezclar. Titular con Sulfato de Zinc 0.05M V.S hasta que cambie el color de

verde violeta a color rosado. Realizar la determinación con un blanco, sustituyendo 10 mL de agua por la preparación del ensayo, realizar las correcciones necesarias.



Donde:

V EDTA 0.05M: volumen de EDTA 0.05M gastados en mL.

FC EDTA: factor de corrección de EDTA 0.05 M

V ZnSO<sub>4</sub> 0.05 M: volumen de sulfato de Zinc 0.05 M en mL

FC ZnSO<sub>4</sub>: Factor de corrección de sulfato de Zinc 0.05M

#### f) Fórmulas.

**-Exactitud del método.** Se expresa como Porcentaje de Recuperación.

**% Recuperación = Cantidad Recuperada/Cantidad Adicionada \*100.**

**-Desviación estándar.**

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

S = desviación estándar

n = número de mediciones.

$\sum y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "y".

$\sum y$  = sumatoria de los valores de "y".

**-Coeficiente de variación (CV).**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

CV= Coeficiente de Variación.

S = desviación estándar.

$\bar{Y}$  =  $\sum$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

**-Media aritmética**

$$X = \frac{\sum x}{n}$$

X = media aritmética.

$\sum x$  = sumatoria de los valores de "x".

n = número de mediciones.

**-Intervalo de confianza del porcentaje de recuperación.**

$$IC (\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

IC ( $\mu$ ) = intervalo de confianza de la población.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

$T_{0.975, n-1}$  = para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

S = desviación estándar.

n = número de mediciones.

**-Precisión del método.** Se expresa como la varianza, desviación estándar y desviación estándar relativa. Solo se realizará la repetibilidad del método y la precisión intermedia del método.

**Repetibilidad del método y Precisión intermedia del método.** Se expresa matemáticamente como el Coeficiente de Variación de una serie de medidas.

**-Desviación estándar.**

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

S = desviación estándar.

n = número de mediciones.

$\sum y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "y".

$\sum y$  = sumatoria de los valores de "y".

**-Coeficiente de variación (CV).**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

CV= Coeficiente de Variación.

S = desviación estándar.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

**-Intervalo de confianza del porcentaje de recuperación.**

$$IC (\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S/\sqrt{n}$$

IC ( $\mu$ ) = intervalo de confianza de la población.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

$T_{0.975, n-1}$  = para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

S = desviación estándar.

n = número de mediciones.

**-Media aritmética.**

$$X = \frac{\Sigma x}{n}$$

X = media aritmética.

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de "x".

n = número de mediciones.

**-Linealidad del método.**

Es la capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida a la concentración de analito en muestras de un intervalo dado.

**-Media aritmética.**

$$X = \frac{\Sigma x}{n}$$

X = media aritmética.

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de "x".

n = número de mediciones.

**-Coeficiente de determinación.**

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

r = Coeficiente de Determinación.

n = número de mediciones.

$\sum xy$  = sumatoria del producto "xy".

$\sum x$  = sumatoria de los valores de "x".

$\sum y$  = sumatoria de los valores de "y".

$\sum x^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "x".

$\sum y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "y".

**-Desviación estándar de regresión.**

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

$S_{y/x}$  = desviación estándar de regresión.

$\sum y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "y".

$\sum xy$  = sumatoria del producto "xy".

$\sum y$  = sumatoria de los valores de "y".

n = número de mediciones.

$b_1$  = valor de la pendiente.

**-Desviación estándar de la pendiente.**

$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$S_{b1}$  = desviación estándar de la pendiente.

$S_{y/x}$  = desviación estándar de regresión.

$\sum x^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "x".

n = número de mediciones.

**-Intervalo de confianza de la pendiente.**

$$IC (b_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

IC (b<sub>1</sub>)= Intervalo de Confianza de la Pendiente.

b<sub>1</sub> = valor de la pendiente.

T<sub>0.975, n-2</sub>= para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

S<sub>b<sub>1</sub></sub> = desviación estándar de la pendiente.

**-Desviación estándar con respecto al origen.**

$$S_{b_0} = S_{y/x} \sqrt{\left(\frac{1}{n}\right) + \frac{(x)^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

S<sub>b<sub>0</sub></sub> = desviación estándar de la pendiente al origen.

S<sub>y/x</sub> = desviación estándar de regresión.

n= número de mediciones.

∑x<sup>2</sup> = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "x".

∑x = sumatoria de los valores de "x".

**-Intervalo de confianza con respecto al origen.**

$$IC (b_0) = b_0 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_0}$$

IC (b<sub>0</sub>)= Intervalo de Confianza con Respecto al Origen.

b<sub>0</sub> = valor del intercepto.

T<sub>0.975, n-2</sub>= para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

S<sub>b<sub>0</sub></sub> = desviación estándar de la pendiente al origen.

**-Coeficiente de variación de regresión.**

$$CV_{y/x} = \frac{S_{y/x}}{\bar{Y}} \times 100\%$$

CV<sub>y/x</sub> = Coeficiente de Variación de Regresión.

S<sub>y/x</sub> = desviación estándar de regresión.

Ȳ = ∑ de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

**-Intervalo de confianza del porcentaje de recuperación.**

$$IC_{(\mu)} = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

IC<sub>(μ)</sub> = Intervalo de Confianza del % de Recuperación.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

$T_{0.975, n-1}$  = para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

S = desviación estándar.

n = número de mediciones.

**-Coeficiente de variación del porcentaje de recuperación.**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100\%$$

CV = Coeficiente de Variación.

S = desviación estándar.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

**-Pendiente.**

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

$b_1$  = valor de la pendiente.

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de "x".

$\Sigma y$  = sumatoria de los valores de "y".

$\Sigma x^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "x".

$\Sigma y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de "y".

**-Intercepto.**

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

$b_0$  = Intercepto.

$\Sigma y$  = sumatoria de los valores de "y".

$b_1$  = valor de la pendiente.

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de "x".

n = número de mediciones.

**ANEXOS**

**ANEXO N°1**

**Cálculos empleados en la preparación de reactivos para la validación de la prueba de ensayo de hidróxido de aluminio suspensión.**

**-Preparación de EDTA 0.05 m V.S 3L**

$$\begin{array}{r} 18.6 \text{ g EDTA} \text{ ————— } 1\text{L} \\ X \text{ ————— } 3\text{L} \end{array}$$

$$X = 55.8 \text{ g EDTA.}$$

**-Se prepara en balones de 1L y 2L**

$$\begin{array}{r} 18.6 \text{ g EDTA} \text{ ————— } 1\text{L} \\ X \text{ ————— } 2\text{L} \end{array}$$

$$X = 37.2 \text{ g EDTA.}$$

$$\begin{array}{r} 18.6 \text{ g EDTA} \text{ ————— } 1\text{L} \\ X \text{ ————— } 1\text{L} \end{array}$$

$$X = 18.6 \text{ g EDTA}$$

**-Carbonato de calcio.**

200 mg de  $\text{CaCO}_3$  \* 1g/1000 mg= 0.2 g  $\text{CaCO}_3$

**M= 0.05 M EDTA.**

**M= g  $\text{CaCO}_3$  \*1000/100.09 x mL EDTA; mL EDTA= g  $\text{CaCO}_3$  \*1000/100.09\*M**

mL EDTA= 0.2 g  $\text{CaCO}_3$  \*1000/100.09\*0.05 M= 39.964 mL EDTA

**Cálculos para reducir la cantidad de reactivos.**

**-Para  $\text{CaCO}_3$**

$$\begin{array}{r} 39.964 \text{ mL EDTA} \text{ ————— } 0.2 \text{ g } \text{CaCO}_3 \\ 10 \text{ mL} \text{ ————— } X \end{array}$$

$$X = 0.05 \text{ g } \text{CaCO}_3$$

0.05g  $\text{CaCO}_3$  \*1000 mg/1g= 50 mg  $\text{CaCO}_3$  para cada valoración.

**-Para ácido clorhídrico diluido.**

$$\begin{array}{r} 2 \text{ mL HCl Diluido} \text{ ————— } 200 \text{ mg } \text{CaCO}_3 \\ X \text{ ————— } 50 \text{ mg } \text{CaCO}_3 \end{array}$$

$$X = 0.5 \text{ mL de HCl Diluido.}$$

**-Para hidróxido de sodio TS.**

$$\begin{array}{rcl} 15 \text{ mL NaOH TS} & \text{-----} & 200 \text{ mg CaCO}_3 \\ X & \text{-----} & 50 \text{ mg CaCO}_3 \end{array}$$

$$X = 3.75 \text{ mL NaOH T.S.}$$

**-Se calcula la molaridad real del EDTA y su factor de corrección del EDTA a través de las siguientes fórmulas:**

$$M = \frac{\text{g CaCO}_3 (1000)}{(100.09)(\text{mL EDTA})}$$

**Donde:**

**M= molaridad del EDTA**

**g CaCO<sub>3</sub>= gramos de carbonato de calcio.**

$$M = 0.05 \text{g CaCO}_3 (1000) / (100.09)(9.7 \text{ mL EDTA}) = 0.052 \text{M}$$

$$V_1 * C_1 = V_2 * C_2$$

**Donde:**

V<sub>1</sub>= Volumen constante de EDTA en mL

C<sub>1</sub>= Molaridad teórica del EDTA.

V<sub>2</sub>= Volumen gastado en la estandarización.

C<sub>2</sub>= Molaridad real encontrada del EDTA

$$C_2 = 10 \text{ mL EDTA} * 0.052 / 9.7 \text{ mL EDTA} = 0.053 \text{ M}$$

FC= Molaridad Real EDTA/Molaridad Teórica del EDTA

$$FC = 0.053 \text{M} / 0.052 \text{M} = 1.02$$

**Nota: se hicieron dos estandarizaciones en las cuales se gastaron 9.7 mL de EDTA.**

**-Preparar Ditizona T.S. 100 mL.**

$$\begin{array}{rcl} 25.6 \text{ mg Ditizona} & \text{-----} & 100 \text{ mL solución} \\ X & \text{-----} & 100 \text{ mL de Reactivo} \\ X = 25.6 \text{ mg de Ditizona} \end{array}$$

**-Alcohol Etilico.**

$$\begin{array}{l} 100 \text{ mL Alcohol} \text{ ————— } 100 \text{ mL solución} \\ X \text{ ————— } 100 \text{ mL de Reactivo} \\ X = 100 \text{ mL de Alcohol} \end{array}$$

**-Preparación de sulfato de zinc 0.05 M V.S. 2L.**

PM Sulfato de zinc= 287.56 g/mol

$$\begin{array}{l} 287.56 \text{ g Sulfato zinc} \text{ ————— } 1 \text{ M} \text{ ————— } 1 \text{ L} \\ X \text{ ————— } 0.05 \text{ M} \text{ ————— } 1 \text{ L} \\ Y \text{ ————— } 0.05 \text{ M} \text{ ————— } 2 \text{ L} \end{array}$$

$$X = 14.378 \text{ g Sulfato de zinc}$$

$$Y = 28.756 \text{ g Sulfato de zinc}$$

**-Se calcula la molaridad real del Sulfato de zinc y su factor de corrección a través de las siguientes fórmulas:**

$$V_1 * C_1 = V_2 * C_2$$

**Donde:**

$V_1$  = Volumen constante de EDTA en mL

$C_1$  = Molaridad teórica del EDTA.

$V_2$  = Volumen gastado en la estandarización de Sulfato de zinc.

$C_2$  = Molaridad del Sulfato de zinc.

$$C_2 = 10 \text{ mL EDTA} * 0.052 \text{ M} / 9.7 \text{ mL Sulfato Zinc } 0.05 \text{ M} = 0.053 \text{ M}$$

$$FC = \text{Molaridad Real Sulfato Zinc} / \text{Molaridad Teórica Sulfato de Zinc}$$

$$FC = 0.053 \text{ m} / 0.05 \text{ M} = 1.06$$

**Nota: se realizó dos estandarizaciones en donde se gastaron 9.7 mL de Sulfato de Zinc 0.05 M.**

**-Preparar buffer ácido acético-acetato de amonio T.S. 1000 mL.**

Acetato de amonio.

77.1 g Acetato amonio ————— 1000 mL solución

X ————— 2000 mL Búffer

X= 154.2 g Acetato de amonio

**-Ácido acético glacial**

57 mL Ácido acético glacial ————— 1000 mL Solución

X ————— 2000 mL Búffer

X= 114 mL Ácido acético glacial.

**ANEXO N° 2**

**Metodología analítica para la validación de la prueba de ensayo hidróxido de aluminio suspensión**

**-Preparación de la solución stock a partir de hidróxido de aluminio suspensión.**

**Datos:**

La suspensión rotula: 400 mg/5 mL.

400 mg  $\longrightarrow$  5mL

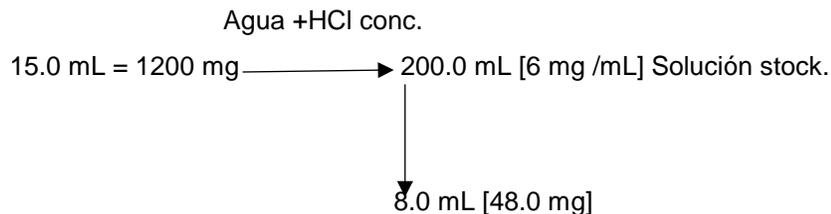
1200 mg  $\longrightarrow$  X

X = 15 mL de suspensión gel de hidróxido de aluminio en los cuales se encuentran 1200 mg de principio activo.

**Para la muestra preparar 5 niveles de concentración (80 %, 90%, 100%, 110% y 120%) a partir de la solución stock.**

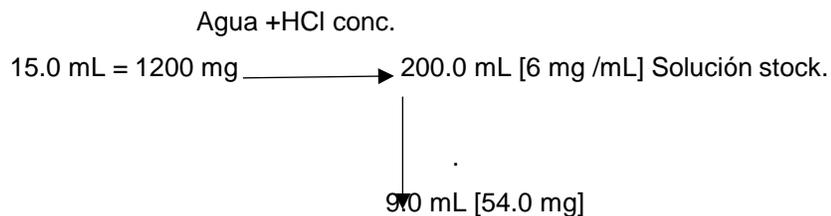
**-Cascada de diluciones de cada nivel de concentración.**

**1. Solución al 80 % de hidróxido de aluminio suspensión.**



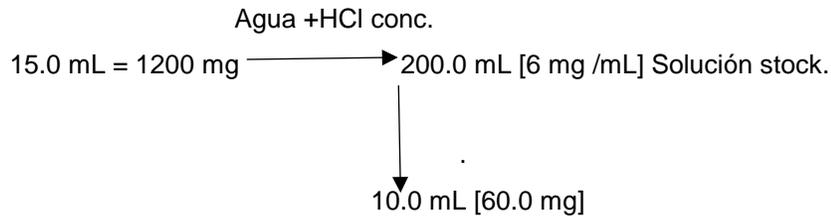
**Nota:** la alícuota tomada se lleva a un Erlenmeyer de 250.0 mL en donde recibirá todo el tratamiento previo a la titulación.

**2. Solución al 90 % de hidróxido de aluminio suspensión.**



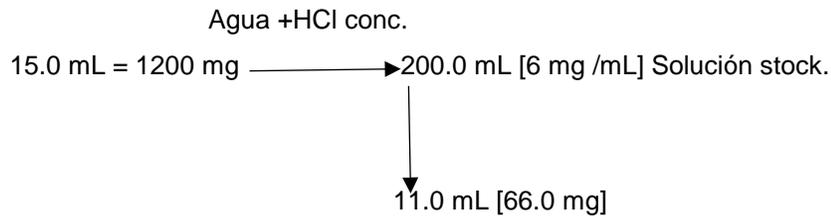
**Nota:** la alícuota tomada se llevar a un Erlenmeyer de 250.0 mL en donde recibirá todo el tratamiento previo a la titulación.

**3. Solución al 100 % de hidróxido de aluminio suspensión.**



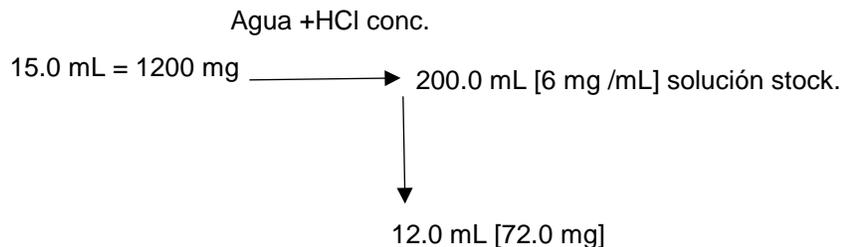
**Nota:** la alícuota tomada se lleva a un Erlenmeyer de 250.0 mL en donde recibirá todo el tratamiento previo a la titulación.

**4. Solución al 110 % de hidróxido de aluminio suspensión.**



**Nota:** la alícuota tomada se lleva a un Erlenmeyer de 250.0 mL en donde recibirá todo el tratamiento previo a la titulación.

**5. Solución al 120 % de hidróxido de aluminio suspensión.**



**Nota:** la alícuota tomada se lleva a un Erlenmeyer de 250.0 mL en donde recibirá todo el tratamiento previo a la titulación.

**-Ensayo para hidróxido de aluminio según la USP 34, NF-29.**

Preparar y estandarizar Edetato de sodio (EDTA) como reactivo titulante para el ensayo, y se va a preparar tal y como se estipula en el ensayo para Alumbre de amonio.

**-Preparación del ensayo para hidróxido de aluminio.**

1. Medir una cantidad de hidróxido de aluminio suspensión previamente en su forma original equivalente a 1,200 mg de Hidróxido de aluminio, en un beaker adecuado.
2. Luego adicionar 20 mL de agua, agitar y adicionar lentamente 10 mL de ácido clorhídrico.
3. Calentar suavemente, enfriar y filtrar en un frasco volumétrico de 200 mL. lavar el filtrado con agua en el frasco, y llevar a aforo con agua a volumen, y agitar.

**-Procedimiento.**

1. A continuación pipetear 10 mL de la preparación del ensayo a un beaker de 250 mL.
2. Adicionar 20 mL de agua, 25 mL de EDTA con agitación constante, 20 mL de buffer Ácido acético-acetato de amonio T.S.
3. Posteriormente calentar cerca del punto de ebullición por 5 minutos y enfriar.
4. Seguidamente adicionar 50 mL de alcohol y 2 mL de Ditizona T.S, y mezclar.
5. Titular con Sulfato de zinc 0.05M V.S hasta que cambie el color de verde violeta a color rosado.
6. Realizar la determinación con un blanco, sustituyendo 10 mL de agua por la preparación del ensayo, realizar las correcciones necesarias.
7. Cada ml de EDTA 0.05M equivale a 3.9000 mg de Al (OH)<sub>3</sub>.
8. Cálculos de los mg de Hidróxido de Aluminio

1 mL de EDTA 0.05M ————— 3.9000 mg de Al (OH)<sub>3</sub>

$V_{EDTA\ 0.05M} * FC_{EDTA} - V_{ZnSO4\ 0.05M} * FC_{ZnSO4}$  ————— y mg de P.a.

**Dónde:**

$V_{\text{EDTA } 0.05\text{M}}$ : Volumen de EDTA 0.05M gastados en mL

$FC_{\text{EDTA}}$ : Factor de Corrección de EDTA 0.05M.

$V_{\text{ZnSO}_4 \text{ 0.05M}}$ : Volumen de Sulfato de Zinc 0.05M en mL

$FC_{\text{ZnSO}_4}$ : Factor de Corrección de Sulfato de Zinc 0.05M

Salvador de Jesús Cañas García		
Noé Samuel García Martínez		
Revisado por.	Firma.	Fecha.
MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía		
Aprobado por.	Firma.	Fecha.
MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía		

**INFORME DE  
VALIDACION DE  
ACETAMINOFEN  
JARABE**

## Informe de validación de acetaminofén jarabe.

	<p>UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.</p>	
<b>INDICE</b>		
	<b>Pág.</b>	
Descripción general.	2	
Resultados.	2	
Exactitud del método.	2	
Repetibilidad del método.	3	
Precisión intermedia del método.	3	
Linealidad del método.	3	
Observaciones.	4	
Conclusiones.	4	
Cálculos.	4	

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.		
<b>INFORME DE ANALISIS</b>			
<b>Muestra:</b>	Acetaminofén	<b>Control:</b>	01
<b>Forma Farmacéutica</b>	Jarabe	<b>Lote:</b>	N/A
<b>Procedencia:</b>	N/A	<b>Fecha Fabricación:</b>	03-2016
<b>Descripción:</b>	Solución Oral de color rojo, olor y sabor agradable contenida en una caja de color azul, blanco y amarillo, letras de color blanco, negro; cuyo activo rotula 120 mg/mL	<b>Fecha Vencimiento:</b>	03-2019
		<b>Fecha Análisis:</b>	19-Sep-16
		<b>Fecha de Emisión:</b>	31-Oct-16
<b>RESULTADOS</b>			
<b>Determinación/ Parámetro</b>	<b>Especificaciones según la USP 34</b>	<b>Resultado</b>	
<b>Exactitud del método</b>	$CV \leq 2\%$ IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]	$\bar{Y}=100.16\%$ $S=0.412310$ $CV=0.411651\%$ $IC (\mu)= [99.72\%-100.59]$ (incluye el 100%)	
2			

<b>Precisión del método</b>		
<b>Repetibilidad del método</b>	<p><math>CV \leq 2\%</math></p> <p>IC (<math>\mu</math>) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]</p>	<p><math>\bar{Y}=100.16\%</math></p> <p><math>S=0.412310</math></p> <p><math>CV=0.411651\%</math></p> <p>IC (<math>\mu</math>)= [99.72%-100.59%] (incluye el 100%)</p>
<b>Precisión intermedia del método</b>	<p><math>CV \leq 2\%</math></p> <p>IC (<math>\mu</math>) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]</p>	<p><math>\bar{Y}=100.42\%</math></p> <p><math>S=0.520052</math></p> <p><math>CV=0.517876\%</math></p> <p>IC (<math>\mu</math>)=[100.08%-100.75%] (incluye el porcentaje de recuperación)</p>
<b>Linealidad del método</b>	<p><math>CV \leq 2\%</math></p> <p>IC (<math>\mu</math>) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]</p> <p>IC (<math>\beta_1</math>) = debe incluir la unidad.</p> <p>IC (<math>\beta_0</math>) = debe incluir cero.</p> <p><math>r^2 \geq 0.98</math></p>	<p><math>\bar{Y}=99.78\%</math></p> <p><math>S=1.459354</math></p> <p><math>S_{y/x}=0.055013</math></p> <p><math>CV=1.462571\%</math></p> <p><math>CV_{y/x}=0.562505\%</math></p> <p>IC(<math>\mu</math>)=[98.97%-100.58 %]</p> <p><math>b_1=1.0048</math></p> <p><math>b_0=0.0669</math></p> <p>IC (<math>\beta_1</math>)=[0.9830-1.0266]</p> <p>IC (<math>\beta_0</math>)=[-0.2831-0.1493]</p> <p><math>r^2=0.9985</math></p> <p><math>S(b_1)=0.0101</math></p> <p><math>S(b_0)=0.100098</math></p>

**Observaciones.**

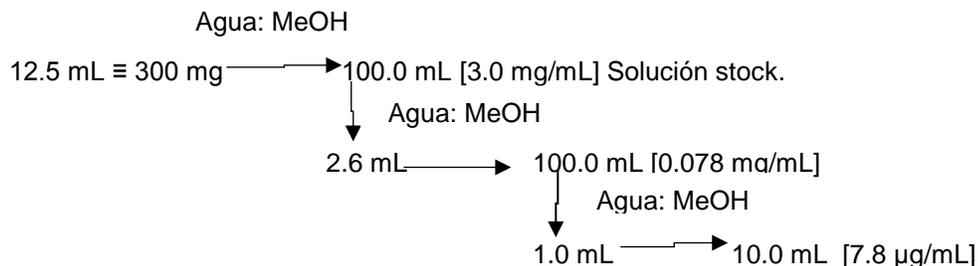
-Los análisis se efectuaron utilizando Temperatura y Humedad Relativa controladas usando como equipo el Termohidrómetro.

-La pureza del Estándar de Acetaminofén usada fue de 99.8% del cual se van a pesar 10 mg exactamente en una balanza analítica calibrada.

-La cristalería utilizada fue de Clase A como balones volumétricos, buretas volumétricas.

**Conclusiones.**

-Con los datos obtenidos para cada parámetro de desempeño se concluye que el método analítico evaluado que es Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) cumple con las especificaciones establecidas en la bibliografía para métodos cromatográficos.

**-Cálculos.****-Solución al 80 % de acetaminofén jarabe.****-Datos generales.**

Área de muestra 1 = 428.29666

FD = 38,461.53

Área de muestra 2 = 426.24493

El Jarabe rotula: 120mg / 5 mL

Área de muestra 3 = 423.61966

Concentración adicionada = 7.8 µg/mL

Área de estándar = 542.41754

Concentración de estándar = 10 µg/mL

-Calculando la concentración recuperada para cada área de muestra.

**Ley de Beer.**

$$C_{mx} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

**-Concentración 1.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(428.29666)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 7.8 \mu g/mL$  Cantidad recuperada.

**-Concentración 2.**

$$C_{mx2} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx2} = \frac{(426.24493)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx2} = 7.8 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 3.**

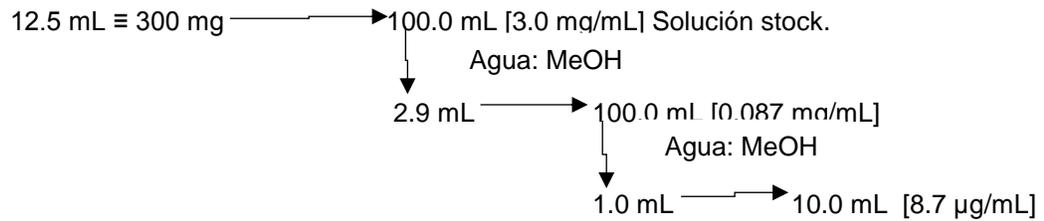
$$C_{mx2} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx2} = \frac{(423.61966)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx2} = 7.8 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Solución al 90 % de acetaminofén jarabe.**

Agua: MeOH



**-Datos generales.**

Área de muestra 1 = 467.59863

FD = 34,482.75

Área de muestra 2 = 467.31372

El Jarabe rotula: 120mg / 5 mL

Área de muestra 3 = 468.21777

Concentración adicionada= 8.7 µg/mL

Área de estándar = 542.41754

Concentración de estándar= 10 µg/mL

**-Calculando la concentración recuperada para cada área de muestra.**

Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

**-Concentración 1.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(467.59863)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 8.6 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 2.**

$$C_{mx2} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx2} = \frac{(467.31372)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx2} = 8.6 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

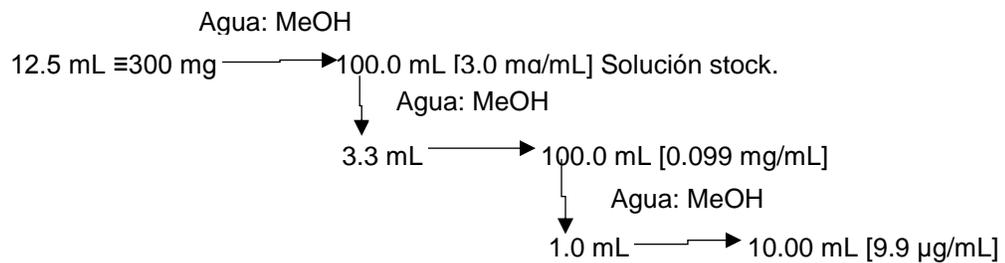
**-Concentración 3.**

$$C_{mx2} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx2} = \frac{(468.21777)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx2} = 8.6 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Solución al 100 % de acetaminofén jarabe.**



**-Datos Generales.**

Área de muestra 1 = 541.50355

FD = 30,303.0303

Área de muestra 2 = 542.30534

El Jarabe rotula: 120mg / 5 mL

Área de muestra 3 = 542.45700

Concentración adicionada = 9.9 µg/mL

Área de muestra 4 = 540.33546

Concentración de estándar = 10 µg/mL

Área de muestra 5 = 541.60755

Área de estándar = 542.41754

Área de muestra 6 = 539.93574

Área de muestra 7 = 543.31413

Área de muestra 8 = 541.55677

Área de muestra 9 = 540.83977

Área de muestra 10 = 544.23114

Área de muestra 11 = 545.11234

Área de muestra 12 = 546.08233

**Nota:** para exactitud del método y precisión del método (repetibilidad del método precisión intermedia del método se prepararon tres soluciones independientes tomadas directamente del producto terminado de acetaminofén jarabe

**-Calculando la concentración recuperada para cada área de muestra.**

Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

**-Concentración 1.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(541.50355)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 9.9 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 2.**

$$C_{mx2} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx2} = \frac{(542.30534)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx2} = 9.9 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 3.**

$$C_{mx3} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx3} = \frac{(542.45700)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx3} = 10.0 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 4.**

$$C_{mx4} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx4} = \frac{(540.33546)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx4} = 9.9 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 5.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(541.60755)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 9.9 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 6.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(539.93574)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 9.9 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 7.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(543.31413)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 10.0 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 8.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(541.55677)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 9.9 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 9.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(540.83977)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 9.9 \mu\text{g/mL}$  Cantidad recuperada

**-Concentración 10.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(544.23114)(10 \mu\text{g/mL})}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 10.0 \mu\text{g/mL}$  Cantidad recuperada

**-Concentración 11.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(545.11234)(10 \mu\text{g/mL})}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 10.0 \mu\text{g/mL}$  Cantidad recuperada

**-Concentración 12.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(546.08233)(10 \mu\text{g/mL})}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 10.0 \mu\text{g/mL}$  Cantidad recuperada.

**-Solución al 110 % de acetaminofén jarabe.**

Agua: MeOH

10 mL  $\equiv$  300 mg  $\longrightarrow$  100.0 mL [3.0 mg/mL] Solución stock.

↓ Agua: MeOH  
3.6 mL  $\longrightarrow$  100.0 mL [0.108 mg/mL]

↓ Agua: MeOH  
1.0  $\longrightarrow$  10.0 mL [10.8  $\mu\text{g/mL}$ ]

**-Datos Generales.**

Área de muestra 1 = 586.14917

FD = 27,777.78

Área de muestra 2 = 585.88550

El jarabe rotula: 120mg / 5 mL

Área de muestra 3 = 587.09827

Concentración adicionada = 10.8  $\mu\text{g/mL}$

Área de estándar = 542.41754

Concentración de estándar = 10  $\mu\text{g/mL}$

**-Calculando la concentración recuperada para cada área de muestra.**

Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

**-Concentración 1.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(586.14917)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 10.8 \mu g/mL$  Cantidad recuperada.

**-Concentración 2.**

$$C_{mx2} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx2} = \frac{(585.88550)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx2} = 10.8 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 3.**

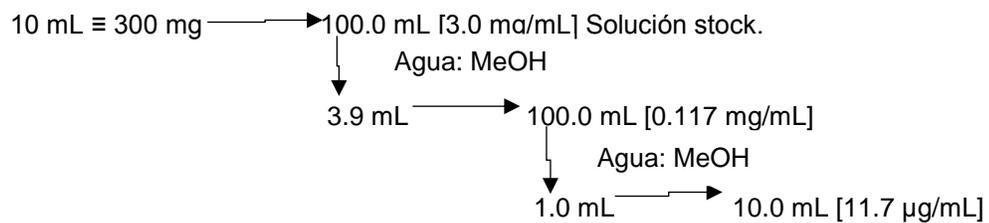
$$C_{mx2} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx2} = \frac{(587.09827)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx2} = 10.8 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Solución al 120 % de acetaminofén jarabe.**

Agua: MeOH



**-Datos generales.**

Área de muestra 1 = 635.91937

FD = 25,641.02

Área de muestra 2 = 634.62122

El Jarabe rotula: 120mg / 5 mL

Área de muestra 3 = 633.87648

Concentración adicionada = 11.7 µg/mL

Área de estándar = 542.41754

Concentración de estándar = 10 µg/mL

**-Calculando la concentración recuperada para cada área de muestra.**

Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

**-Concentración 1.**

$$C_{mx1} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx1} = \frac{(635.91937)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx1} = 11.7 \mu g/mL$  Cantidad recuperada.

**-Concentración 2.**

$$C_{mx2} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx2} = \frac{(634.62122)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx2} = 11.7 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Concentración 3.**

$$C_{mx2} = \frac{(Amx)(Cst)}{Ast}$$

$$C_{mx2} = \frac{(633.87648)(10 \mu g/mL)}{542.41754}$$

$C_{mx2} = 11.6 \mu g/mL$  Cantidad recuperada

**-Calculando el porcentajes de recobro.**

**% RECOBRO** = Cantidad Recuperada ( $\mu g$ ) / Cantidad Adicionada ( $\mu g$ ) \* 100%

**% RECOBRO** = 7.8  $\mu g$  de Acetaminofén Jarabe / 7.8  $\mu g$  de Acetaminofén Jarabe \* 100%

**% RECOBRO**=100.00 % de recobro.

Para calcular el % de recobro de todas las concentraciones correspondientes se siguió el cálculo anterior.

**Tabla N°15. Resumen de los porcentajes de recobro de las concentraciones obtenidas**

Niveles de [ ]	Áreas	Cantidad Adicionada ( $\mu g$ )	Cantidad Recuperada ( $\mu g$ )	% de Recobro
80 %	428.29666	7.8	7.8	100.00

80%	426.24493	7.8	7.8	100.00
80%	423.61966	7.8	7.8	100.00
90%	467.59863	8.7	8.6	98.85
90%	467.31372	8.7	8.6	98.85
90%	468.21777	8.7	8.6	98.85
100%	541.50355	9.9	9.9	100.00
100%	542.30534	9.9	9.9	100.00
100%	542.45700	9.9	10.0	101.01
100%	540.33546	9.9	9.9	100.00
100%	541.60755	9.9	9.9	100.00
100%	539.93574	9.9	9.9	100.00
100%	543.31413	9.9	10.0	101.01
100%	541.55677	9.9	9.9	100.00
100%	540.83977	9.9	9.9	100.00
100%	544.23114	9.9	10.0	101.01
100%	545.11234	9.9	10.0	101.01
100%	546.08233	9.9	10.0	101.01
110%	586.14917	10.8	10.8	100.00
110%	585.88550	10.8	10.8	100.00
110%	587.09827	10.8	10.8	100.00
120%	635.91937	11.7	11.7	100.00
120%	634.62122	11.7	11.7	100.00
120%	633.87648	11.7	11.6	99.14

**Tabla N°16. Resumen de los porcentajes de recobro obtenidos para la exactitud del método.**

<b>Niveles de [ ]</b>	<b>Cantidad Adicionada (X µg)</b>	<b>Cantidad Recuperada (Y µg )</b>	<b>% de Recobro (Y)</b>	<b>Y<sup>2</sup></b>
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	10.0	101.01	10,203.02
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
Total	59.4	59.5	601.01	60,203.02

**-Media aritmética.**

$$X = \frac{\sum x}{n}$$

$$X = \frac{601.01}{6}$$

$$X = 100.16$$

**-Desviación estándar.**

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

$$S = \sqrt{\frac{6(60,203.02) - (601.01)^2}{6(6-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{(361,218.12) - (361,213.02)}{30}}$$

$$S = 0.412310$$

**-Coeficiente de variación (CV).**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

$$CV = \frac{0.412310}{100.16} \times 100$$

$$CV = 0.411651$$

**-Intervalo de confianza del porcentaje de recuperación.**

$$IC(\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

$$IC(\mu) = 100.16 \pm (2.571) (0.412310 / 2.449489)$$

$$IC(\mu) = 100.16 \pm 0.4327$$

$$IC(\mu) = [99.72 - 100.59]$$

$$\text{El IC}(\mu) = [99.72 - 100.59]$$

**Incluye el 100% el método cumple con la exactitud.**

**-Precisión del método.** Se expresa como la varianza, desviación estándar y desviación estándar relativa. Solo se realizará la repetibilidad del método y la precisión intermedia del método.

**-Repetibilidad del método y precisión intermedia del método.** Se expresa matemáticamente como el Coeficiente de Variación de una serie de medida

**Tabla N°17. Resultados obtenidos de la repetibilidad del método.**

Niveles de [ ]	Cantidad Adicionada (X µg)	Cantidad Recuperada (Y µg)	% de Recobro (Y)	Y <sup>2</sup>
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	10.0	101.01	10,203.02
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
Total	59.4	59.5	601.01	60,203.02

**-Media aritmética.**

$$X = \frac{\sum x}{n}$$

$$X = \frac{601.01}{6}$$

$$X = 100.16$$

**-Desviación estándar.**

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

$$S = \sqrt{\frac{6(60,203.02) - (601.01)^2}{6(6-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{(361,218.12) - (361,213.02)}{30}}$$

$$S = 0.412310$$

**-Coeficiente de variación (CV).**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

$$CV = \frac{0.412310}{100.16} \times 100$$

$$CV = 0.411651$$

**-Intervalo de confianza de los porcentajes de recuperación.**

$$IC (\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

$$IC (\mu) = 100.16 \pm (2.571) (0.412310 / 2.449489)$$

$$IC (\mu) = 100.16 \pm 0.4327$$

IC ( $\mu$ ) = [99.72 – 100.59]

EI IC ( $\mu$ ) = [99.72 – 100.59]

EI IC ( $\mu$ ) = [99.72 – 100.59] Incluye el 100%, el método cumple con la precisión (repetibilidad).

Tabla N°18. Resumen de los porcentajes de recobro de precisión intermedia del método.

Niveles de [ ]	Cantidad Adicionada (X $\mu$ g)	Cantidad Recuperada (Y $\mu$ g)	% de Recobro (Y)	
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	10.0	101.01	10,203.02
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	10.0	101.01	10,203.02
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	9.9	100.00	10,000.00
100%	9.9	10.0	101.01	10,203.02
100%	9.9	10.0	101.01	10,203.02
100%	9.9	10.0	101.01	10,203.02
<b>Total</b>	<b>118.8</b>	<b>119.3</b>	<b>1,205.05</b>	<b>121,015.1</b>

-Media aritmética.

$$X = \frac{\sum x}{n}$$

$$X = \frac{1,205.05}{12}$$

$$X = 100.42$$

-Desviación estándar.

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

$$S = \sqrt{\frac{12(121,015.1) - (1,205.05)^2}{12(12-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{1,452,181.2 - 1,452,145.5}{132}}$$

$$S = 0.520052$$

**-Coeficiente de variación (CV).**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

$$CV = \frac{0.520052}{100.42} \times 100$$

$$CV = 0.517876$$

**-Intervalo de confianza de los porcentajes de recuperación.**

$$IC(\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

$$IC(\mu) = 100.42 \pm (2.201)(0.520052 / 3.4641)$$

$$IC(\mu) = 100.42 \pm 0.3304$$

$$IC(\mu) = [100.08 - 100.75]$$

$$\text{El IC}(\mu) = [100.08 - 100.75]$$

**No incluye el 100%, pero el % de recobro se incluye en el intervalo, el método cumple con la precisión Intermedia.**

**-Linealidad del método.**

Es la capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida a la concentración de analito en muestras de un intervalo dado.

**Tabla N°19. Resumen de resultados obtenidos de la linealidad del método.**

Niveles de [ ]	Cantidad Adicionada (X µg)	Cantidad Recuperada (Y µg)	Σxy	ΣX <sup>2</sup>	ΣY <sup>2</sup>
80 %	7.8	7.8	60.84	60.84	60.84
80%	7.8	7.8	60.84	60.84	60.84
80%	7.8	7.8	60.84	60.84	60.84
90%	8.7	8.6	74.82	75.69	73.96
90%	8.7	8.6	74.82	75.69	73.96
90%	8.7	8.6	74.82	75.69	73.96
100%	9.9	9.9	98.01	98.01	98.01

100%	9.9	9.9	98.01	98.01	98.01
100%	9.9	10.0	99.00	98.01	100.00
110%	10.8	10.8	116.64	116.64	116.64
110%	10.8	10.8	116.64	116.64	116.64
110%	10.8	10.8	116.64	116.64	116.64
120%	11.7	11.7	136.89	136.89	136.89
120%	11.7	11.7	136.89	136.89	136.89
120%	11.7	11.6	135.72	136.89	134.56
<b>Total</b>	<b>146.70</b>	<b>146.40</b>	<b>1,461.42</b>	<b>1,464.21</b>	<b>1,458.68</b>

**Tabla N°20. Resumen de porcentajes de Recobro obtenidos.**

% de recobro (Y)	Y <sup>2</sup>
100.00	10,000.00
100.00	10,000.00
100.00	10,000.00
98.85	9,771.32
98.85	9,771.32
98.85	9,771.32
100.00	10,000.00
100.00	10,000.00
101.01	10,203.02
100.00	10,000.00
100.00	10,000.00
100.00	10,000.00
100.00	10,000.00
100.00	10,000.00
100.00	10,000.00
99.14	9,828.73
<b>Total = 1,496.70</b>	<b>149,345.71</b>

**-Media aritmética.**

$$X = \frac{\sum x}{n}$$

$$X = \frac{1,496.70}{15}$$

$$X = 99.78$$

**-Coeficiente de determinación.**

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

$$r^2 = \frac{(15(1,461.42) - (146.70)(146.40))^2}{(15(1,464.21) - (146.70)^2)(15(1,458.68) - (146.40)^2)}$$

$$r^2 = \frac{197,509.13}{(442.26)(447.24)}$$

$$r^2 = \frac{197,509.13}{197,796.36} = 0.9985$$

**-Pendiente.**

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

$$b_1 = \frac{15(1,461.42) - (146.70)(146.40)}{15(1,464.21) - (146.70)^2}$$

$$b_1 = \frac{444.42}{442.26}$$

$$b_1 = 1.0048$$

**-Intercepto.**

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

$$b_0 = \frac{146.40 - 1.0048(146.70)}{15}$$

$$b_0 = -0.0669$$

**-Desviación estándar de regresión.**

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

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{1,458.68 - 1.0048(1,461.42) - (-0.0669)(146.40)}{15-2}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{0.039344}{13}}$$

$$S_{y/x} = 0.055013$$

**-Desviación estándar de la pendiente.**

$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{b1} = 0.055013 \sqrt{\frac{1}{1,464.21 - \frac{(146.70)^2}{15}}}$$

$$S_{b1} = 0.055013 \sqrt{\frac{1}{29.484}}$$

$$S_{b1} = 0.0101$$

**-Intervalo de confianza para la pendiente.**

$$IC (b_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

$$IC (b_1) = 1.0048 \pm (2.160)(0.0101)$$

$$IC (b_1) = 1.0048 \pm 0.0218$$

$$IC (b_1) = [0.9830 - 1.0266]$$

**-Desviación estándar de la pendiente al origen.**

$$S_{b0} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(x)^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{b0} = 0.055013 \sqrt{\frac{1}{15} + \frac{(9.78)^2}{1,464.21 - \frac{(146.70)^2}{15}}}$$

$$S_{b0} = 0.055013 \sqrt{\frac{1}{15} + \frac{95.6484}{29.484}}$$

$$S_{b0} = 0.100098$$

**-Intervalo de confianza con respecto al origen.**

$$IC (b_0) = b_0 \pm t_{0.975, n-2} S_{b0}$$

$$IC (b_0) = -0.0669 \pm (2.160)(0.100098)$$

$$IC (b_0) = -0.0669 \pm 0.2162$$

$$IC (b_0) = [-0.2831, 0.1493]$$

**-Coeficiente de Variación de regresión.**

$$CV_{y/x} = S_{y/x} / \bar{Y} \times 100$$

$$CV_{y/x} = 0.055013 / 9.78 \times 100$$

$$CV_{y/x} = 0.562505$$

**-Desviación Estándar.**

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

$$S = \sqrt{\frac{15(1,458.68) - (146.40)^2}{15(15-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{21,880.2 - 21,432.96}{210}}$$

$$S = 1.459354$$

**-Intervalo de confianza de los porcentajes de recuperación.**

$$IC_{(\mu)} = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$IC_{(\mu)} = 99.78 \pm (2.145) \left( \frac{1.459354}{\sqrt{15}} \right)$$

$$IC_{(\mu)} = 99.78 \pm 0.8082$$

$$IC_{(\mu)} = [98.97 - 100.58]$$

**El IC  $(\mu) = [98.97 - 100.58]$  incluye el 100%**

**-Coeficiente de variación del porcentaje de recuperación.**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100\%$$

$$CV = \frac{1.459354}{99.78} \times 100\%$$

$$CV = 1.462571$$

20

Analistas:	Noé García Salvador Cañas.	Firmas:	
------------	-------------------------------	---------	--

**INFORME DE  
VALIDACION DE  
HIDROXIDO DE  
ALUMINIO  
SUSPENSION**

## Informe de validación de hidróxido aluminio suspensión

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.	
<b>INDICE</b>		
		<b>Pág.</b>
Descripción general.		2
Resultados.		2
Exactitud del método.		2
Repetibilidad del método.		3
Precisión intermedia del método.		3
Linealidad del método.		3
Observaciones.		4
Conclusiones.		4
Cálculos.		4

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS QUÍMICO E INSTRUMENTAL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.		
<b>INFORME DE ANALISIS</b>			
<b>Muestra:</b>	Hidróxido Aluminio	<b>Control:</b>	01
<b>Forma Farmacéutica</b>	Suspensión	<b>Lote:</b>	N/A
<b>Procedencia:</b>	N/A	<b>Fecha Fabricación:</b>	07-2015
<b>Descripción:</b>	Solución Líquida de color blanco con olor y sabor dulce, contenida en un frasco de plástico de color blanco con franjas verdes, letra de color verde y banco el cual rotula 400 mg/5mL de Hidróxido de Aluminio.	<b>Fecha Vencimiento:</b>	07-2018
		<b>Fecha Análisis:</b>	25-Sep-16
		<b>Fecha de Emisión:</b>	31-Oct-16
<b>RESULTADOS</b>			
<b>Determinación/ Parámetro</b>	<b>Especificaciones según la USP 34</b>	<b>Resultado</b>	
<b>Exactitud del método</b>	$CV \leq 2\%$ IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]	$\bar{Y}=99.96\%$ $S=0.361$ $CV=0.3613\%$ $IC (\mu)=[99.58\%-100.34 \%]$ (incluye el 100%)	

<b>Precisión del Método</b>		
<b>Repetibilidad del método</b>	$CV \leq 2\%$ IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]	$\bar{Y}=99.96\%$ $S=0.361$ $CV=0.3613\%$ IC ( $\mu$ )=[99.58%-100.34%] (incluye el 100%)
<b>Precisión intermedia del método</b>	$CV \leq 2\%$ IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102]	$\bar{Y}=99.96\%$ $S=0.1186$ $CV=0.1186\%$ IC ( $\mu$ )=[99.88%-100.03%] (incluye el 100%)
<b>Linealidad del método</b>	$CV \leq 2\%$ IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%] $r^2 \geq 0.98$ IC ( $\beta_1$ ) debe incluir la unidad. IC ( $\beta_0$ ) debe incluir el cero.	$r^2=0.999661$ $\bar{Y}=100.16\%$ $S=0.184455$ $S_{y/x}=0.107177$ $CV=0.184160\%$ $CV_{y/x}=0.178360\%$ IC( $\mu$ )=[100%-100.2%] $b_1=0.9985$ $b_0=0.186$ IC ( $\beta_1$ )=[0.9914-1.0055] IC ( $\beta_0$ )=[-0.2408-0.6128] $S(b_1)=0.003261$ $S(b_0)=0.197$

**Observaciones.**

-La validación de la prueba de ensayo de Hidróxido de Aluminio Suspensión se realizó en condiciones normales, a temperatura ambiente y humedad relativa. Se usó aire acondicionado en el área de laboratorio.

-Se usó cristalería tipo A para realizar la validación de la prueba de ensayo de Hidróxido de Aluminio Suspensión.

-El método analítico validado es una titulación complejométrica o Retrovaloración cuyo punto final consiste en virar el color azul hasta un rosado brillante.

-Los Factores de Corrección de EDTA 0.05 M y Sulfato de Zinc 0.05 M son 1.02 y 1.06 respectivamente.

**Conclusiones.**

Con los resultados analíticos obtenidos el método analítico indica que cumple con las especificaciones establecidas para los parámetros de desempeño evaluados por lo tanto el método es exacto, preciso y lineal.

**-Cálculos.****-Solución al 80 % de Hidróxido de aluminio suspensión.**

15.0 mL  $\equiv$  1200 mg  $\longrightarrow$  200.0 mL [6 mg /mL] Solución stock.



**Cantidad adicionada.**

8.0 mL (48 mg de Hidróxido de Aluminio)

**-Datos generales.**

Volumen 1 = 12.4 mL

Volumen de EDTA 0.05M = 25 mL

FD = 200/8 = 25

Volumen 2 = 12.4 mL

FC EDTA 0.05M = 1.02

Volumen 3 = 12.4 mL

FC ZnSO4 0.05M = 1.06

**El producto rotula = 400 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 5 mL.**

1 mL de EDTA 0.05M equivale a 3.900 mg de Al (OH)<sub>3</sub>. (Dato obtenido de la USP 34)

Volumen gastado de EDTA 0.05M = 25 mL x 1.02 = 25.5 mL de EDTA 0.05M.  
Volumen gastado de ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 12.4 mL x 1.06 = 13.14 mL de ZnSO<sub>4</sub> 0.05 M.

Diferencia entre el volumen del EDTA 0.05 M y el ZnSO<sub>4</sub> 0.05 M  
25.5 mL de EDTA 0.05M – 13.14 mL de ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 12.36 mL de EDTA 0.05 M

**-Calculando los miligramos en la alícuota tomada de la solución stock.**

1 mL de EDTA 0.05M → 3.9000 mg de Al (OH)<sub>3</sub>  
12.36 mL de EDTA 0.05M → X  
X = 48.20 mg de Al (OH)<sub>3</sub> Cantidad Recuperada.

**-Calculando la cantidad de Al (OH)<sub>3</sub> en alícuota inicial**

mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 8 mL X FD = mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 15 mL.  
48.20 mg de Al (OH)<sub>3</sub> X 25 = 1,205.00 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 15 mL.

**-Calculando la cantidad de miligramos de Al (OH)<sub>3</sub> para 5 mL**

1,205.00 mg de Al (OH)<sub>3</sub> → 15 mL  
X → 5 mL  
X = 401.67 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 5 mL.

**-Calculando el porcentaje sobre lo rotulado.**

400.00 mg de Al (OH)<sub>3</sub> → 100 %  
401.67 mg de Al (OH)<sub>3</sub> → X  
X = 100.41 %.

**-Calculando el porcentaje de recobro.**

% **RECOBRO** = Cantidad Recuperada (mg) / Cantidad Adicionada (mg) \* 100%

% **RECOBRO** = 48.20 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 48 mg de Al (OH)<sub>3</sub> X 100

% **RECOBRO** = 100.41 % de recobro.

**NOTA:** El cálculo se realizó solo una sola vez debido a que en las 3 titulaciones se gastaron 12.4 mL de sulfato de zinc 0.05 M

**-Solución al 90 % de Hidróxido de aluminio suspensión.**

15.0 mL  $\equiv$  1200 mg  $\longrightarrow$  200.0 mL [6 mg /mL] Solución stock.



**Cantidad adicionada.** 9.0 mL (54 mg de Hidróxido de Aluminio)

**-Datos Generales.**

Volumen 1 = 11.00 mL      Volumen de EDTA 0.05M = 25 mL      FD = 200/9 = 22.22

Volumen 2 = 11.00 mL      FC EDTA 0.05 M = 1.02

Volumen 3 = 11.00 mL      FC ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 1.06

**El producto rotula = 400 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 5 mL.**

1 mL de EDTA 0.05M equivale a 3.900 mg de Al (OH)<sub>3</sub>. (Dato obtenido de la USP 34)

Volumen gastado de EDTA 0.05M = 25 mL x 1.02 = 25.5 mL de EDTA 0.05 M.

Volumen gastado de ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 11.00 mL x 1.06 = 11.66 mL de ZnSO<sub>4</sub> 0.05 M.

Diferencia entre el volumen del EDTA 0.05M y el ZnSO<sub>4</sub> 0.05M

25.5 mL de EDTA 0.05M – 11.66 mL de ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 13.84 mL de EDTA 0.05 M

**-Calculando los miligramos en la alícuota tomada de la solución stock.**

1 mL de EDTA 0.05M  $\longrightarrow$  3.9000 mg de Al (OH)<sub>3</sub>

13.84 mL de EDTA 0.05M  $\longrightarrow$  X

X = 53.97 mg de Al (OH)<sub>3</sub> Cantidad Recuperada.

**-Calculando la cantidad de Al (OH)<sub>3</sub> en alícuota inicial**

mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 8 mL X FD = mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 15 mL.

53.97 mg de Al (OH)<sub>3</sub> X 22.22 = 1,199.21 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 15 mL.

**-Calculando la cantidad de miligramos de Al (OH)<sub>3</sub> para 5 mL**

1,199.21 mg de Al (OH)<sub>3</sub>  $\longrightarrow$  15 mL

X  $\longrightarrow$  5 mL

X = 399.73 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 5 mL.

**-Calculando el porcentaje sobre lo rotulado.**

$$\begin{array}{l} 400 \text{ mg de Al (OH)}_3 \longrightarrow 100 \% \\ 399.73 \text{ mg de Al (OH)}_3 \longrightarrow X \\ X = 99.93 \% \end{array}$$

**-Calculando el porcentaje de recobro.**

**% RECOBRO**=Cantidad Recuperada (mg)/Cantidad Adicionada (mg) \* 100%

**% RECOBRO**=53.97 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 54 mg de Al (OH)<sub>3</sub> X 100

**% RECOBRO**=99.94 % de Recobro.

**NOTA:** El cálculo se realizó solo una sola vez debido a que en las 3 titulaciones se gastaron 11.00 mL de sulfato de zinc 0.05 M.

**-Solución al 100 % de Hidróxido de aluminio suspensión.**

15.0 mL = 1200 mg  $\longrightarrow$  200.0 mL [6 mg /mL] Solución stock.



**Cantidad adicionada.** 10.0 mL (60 mg de Hidróxido de Aluminio)

**-Datos generales.**

Volumen 1 = 9.5 mL      Volumen de EDTA 0.05M = 25 mL      FD = 200/10 = 20

Volumen 2 = 9.5 mL      FC EDTA 0.05 M = 1.02

Volumen 3 = 9.5 mL      FC ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 1.06

**El producto rotula = 400 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 5 mL.**

1 mL de EDTA 0.05M Equivale a 3.900 mg de Al (OH)<sub>3</sub>. (Dato obtenido de la USP 34).

Volumen gastado de EDTA 0.05M = 25 mL x 1.02 = 25.5 mL de EDTA 0.05 M.

Volumen gastado de ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 9.5 mL x 1.06 = 10.07 mL de ZnSO<sub>4</sub> 0.05 M.

Diferencia entre el volumen del EDTA 0.05M y el ZnSO<sub>4</sub> 0.05M

25.5 mL de EDTA 0.05M – 10.07 mL de ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 15.43 mL de EDTA 0.05 M

**-Calculando los miligramos en la alícuota tomada de la solución stock.**

$$\begin{array}{l} 1 \text{ mL de EDTA } 0.05\text{M} \longrightarrow 3.9000 \text{ mg de Al (OH)}_3 \\ 15.43 \text{ mL de EDTA } 0.05\text{M} \longrightarrow X \\ X = 60.18 \text{ mg de Al (OH)}_3 \text{ cantidad recuperada.} \end{array}$$

**-Calculando la cantidad de Al (OH)<sub>3</sub> en alícuota inicial**

$$\begin{array}{l} \text{mg de Al (OH)}_3 / 8 \text{ mL} \times \text{FD} = \text{mg de Al (OH)}_3 / 15 \text{ mL.} \\ 60.18 \text{ mg de Al (OH)}_3 \times 20 = 1,203.60 \text{ mg de Al (OH)}_3 / 15 \text{ mL.} \end{array}$$

**-Calculando la cantidad de miligramos de Al (OH)<sub>3</sub> para 5 mL**

$$\begin{array}{l} 1,203.60 \text{ mg de Al (OH)}_3 \longrightarrow 15 \text{ mL} \\ X \longrightarrow 5 \text{ mL} \\ X = 401.2 \text{ mg de Al (OH)}_3 / 5 \text{ mL.} \end{array}$$

**-Calculando el porcentaje sobre lo rotulado.**

$$\begin{array}{l} 400 \text{ mg de Al (OH)}_3 \longrightarrow 100 \% \\ 401.2 \text{ mg de Al (OH)}_3 \longrightarrow X \\ X = 100.30\%. \end{array}$$

**-Calculando el porcentaje de recobro.**

$$\begin{array}{l} \% \text{ RECOBRO} = \text{Cantidad Recuperada (mg)} / \text{Cantidad Adicionada (mg)} * 100\% \\ \% \text{ RECOBRO} = 60.18 \text{ mg de Al (OH)}_3 / 60 \text{ mg de Al (OH)}_3 \times 100 \\ \% \text{ RECOBRO} = 100.30 \% \text{ de recobro.} \end{array}$$

**NOTA:** El cálculo se realizó solo una sola vez debido a que en las 6 titulaciones se gastaron 9.5 mL de sulfato de zinc 0.05 M.

**-Solución al 100 % de Hidróxido de aluminio suspensión.**

$$15.0 \text{ mL} = 1200 \text{ mg} \longrightarrow 200.0 \text{ mL [6 mg /mL] Solución stock.}$$



**Cantidad adicionada.** 10.0 mL (60 mg de Hidróxido de Aluminio)

**-Datos generales.**

Volumen 1 = 9.6 mL      Volumen de EDTA = 25 ml      FD = 200/10 = 20

Volumen 2 = 9.6 mL      FC EDTA 0.05 M = 1.02

Volumen 3 = 9.6 mL      FC ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 1.06

**-El producto rotula = 400 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 5 mL.**

1 mL de EDTA 0.05M equivale a 3.900 mg de Al (OH)<sub>3</sub>. (Dato obtenido de la USP 34)

Volumen gastado de EDTA 0.05M = 25 mL x 1.02 = 25.5 mL de EDTA 0.05 M.

Volumen gastado de ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 9.6 mL x 1.06 = 10.17 mL de ZnSO<sub>4</sub> 0.05 M.

Diferencia entre el volumen del EDTA 0.05M y el ZnSO<sub>4</sub> 0.05M

25.5 mL de EDTA 0.05M – 10.17 mL de ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 15.33 mL de EDTA 0.05 M

**-Calculando los miligramos en la alícuota tomada de la solución stock.**

1 mL de EDTA 0.05M      —————> 3.9000 mg de Al (OH)<sub>3</sub>

15.33 mL de EDTA 0.05M      —————> X

X = 59.78 mg de Al (OH)<sub>3</sub> cantidad recuperada.

**-Calculando la cantidad de Al (OH)<sub>3</sub> en alícuota inicial**

mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 8 mL X FD = mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 15 mL.

59.78 mg de Al (OH)<sub>3</sub> X 20 = 1,195.60 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 15 mL.

**-Calculando la cantidad de miligramos de Al (OH)<sub>3</sub> para 5 mL**

1,195.60 mg de Al (OH)<sub>3</sub>      —————> 15 mL

X      —————> 5 mL

X = 398.53 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 5 mL.

**-Calculando el porcentaje sobre lo rotulado.**

400 mg de Al (OH)<sub>3</sub>      —————> 100 %

398.53 mg de Al (OH)<sub>3</sub>      —————> X

X = 99.63 %.

**-Calculando el porcentaje de recobro.**

% RECOBRO = Cantidad Recuperada (mg) / Cantidad Adicionada (mg) \* 100%

% RECOBRO = 59.78 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 60 mg de Al (OH)<sub>3</sub> X 100

% RECOBRO = 99.63 % de recobro.

**NOTA:** El cálculo se realizó solo una sola vez debido a que en las 6 titulaciones se gastaron 9.6 mL de sulfato de zinc 0.05 M.

**-Solución al 110 % de Hidróxido de aluminio suspensión.**

15.0 mL = 1200 mg  $\longrightarrow$  200.0 mL [6 mg /mL] Solución stock.



**Cantidad adicionada** 11.0 mL (66 mg de Hidróxido de Aluminio).

**-Datos generales.**

Volumen 1 = 8.1 mL      Volumen de EDTA 0.05M = 25 mL      FD = 200/11 = 18.18

Volumen 2 = 8.1 mL      FC EDTA 0.05 M = 1.02

Volumen 3 = 8.1 mL      FC ZnSO<sub>4</sub> 0.05 M = 1.06

**El producto rotula = 400 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 5 mL.**

1 mL de EDTA 0.05M equivale a 3.900 mg de Al (OH)<sub>3</sub>. (Dato obtenido de la USP 34).

Volumen gastado de EDTA 0.05M = 25 mL x 1.02 = 25.5 mL de EDTA 0.05 M.

Volumen gastado de ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 8.1 mL x 1.06 = 8.69 mL de ZnSO<sub>4</sub> 0.05 M.

Diferencia entre el volumen del EDTA 0.05M y el ZnSO<sub>4</sub> 0.05M

25.5 mL de EDTA 0.05M – 8.58 mL de ZnSO<sub>4</sub> 0.05M = 16.92 mL de EDTA 0.05 M

**-Calculando los miligramos en la alícuota tomada de la solución stock.**

1 mL de EDTA 0.05M  $\longrightarrow$  3.9000 mg de Al (OH)<sub>3</sub>

16.92 mL de EDTA 0.05M  $\longrightarrow$  X

X = 65.98 mg de Al (OH)<sub>3</sub> cantidad recuperada.

**-Calculando la cantidad de Al (OH)<sub>3</sub> en alícuota inicial**

mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 8 mL X FD = mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 15 mL.

65.98 mg de Al (OH)<sub>3</sub> X 18.18 = 1,199.51 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 15 mL.

**-Calculando la cantidad de miligramos de Al (OH)<sub>3</sub> para 5 mL**

1,199.51 mg de Al (OH)<sub>3</sub>  $\longrightarrow$  15 mL

X  $\longrightarrow$  5 mL

$$X = 399.83 \text{ mg de Al (OH)}_3 / 5 \text{ mL.}$$

**-Calculando el porcentaje sobre lo rotulado.**

$$\begin{array}{l} 400 \text{ mg de Al (OH)}_3 \longrightarrow 100 \% \\ 399.83 \text{ mg de Al (OH)}_3 \longrightarrow X \\ X = 99.95 \%. \end{array}$$

**-Calculando el porcentaje de recobro.**

$$\% \text{ RECOBRO} = \text{Cantidad Recuperada (mg)} / \text{Cantidad Adicionada (mg)} * 100\%$$

$$\% \text{ RECOBRO} = 65.98 \text{ mg de Al (OH)}_3 / 66 \text{ mg de Al (OH)}_3 * 100$$

$$\% \text{ RECOBRO} = 99.96 \% \text{ de recobro.}$$

**NOTA:** El cálculo se realizó solo una sola vez debido a que en las 3 titulaciones se gastaron 8.1 mL de sulfato de zinc 0.05 M.

**-Solución al 120 % de Hidróxido de aluminio suspensión.**

$$15.0 \text{ mL} = 1200 \text{ mg} \longrightarrow 200.0 \text{ mL [6 mg /mL] Solución stock.}$$

$$\begin{array}{l} \text{Cantidad Adicionada.} \\ \downarrow \\ 12.0 \text{ mL (72 mg de Hidróxido de Aluminio)} \end{array}$$

**-Datos generales.**

$$\text{Volumen 1} = 6.6 \text{ mL} \quad \text{Volumen de EDTA 0.05M} = 25 \text{ ml} \quad \text{FD} = 200/12 = 16.67$$

$$\text{Volumen 2} = 6.6 \text{ mL} \quad \text{FC}_{\text{EDTA 0.05 M}} = 1.02$$

$$\text{Volumen 3} = 6.6 \text{ mL} \quad \text{FC}_{\text{ZnSO}_4 \text{ 0.05 M}} = 1.06$$

**-El producto rotula = 400 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 5 mL.**

1 mL de EDTA 0.05M equivale a 3.900 mg de Al (OH)<sub>3</sub>. (Dato obtenido de la USP 34)

$$\text{Volumen gastado de EDTA 0.05M} = 25 \text{ mL} \times 1.02 = 25.5 \text{ mL de EDTA 0.05 M.}$$

$$\text{Volumen gastado de ZnSO}_4 \text{ 0.05M} = 6.6 \text{ mL} \times 1.06 = 7.00 \text{ mL de ZnSO}_4 \text{ 0.05M.}$$

Diferencia entre el volumen del EDTA 0.05M y el ZnSO<sub>4</sub> 0.05M

$$25.5 \text{ mL de EDTA 0.05M} - 7.00 \text{ mL de ZnSO}_4 \text{ 0.05M} = 18.50 \text{ mL de EDTA 0.05 M}$$

**-Calculando los miligramos en la alícuota tomada de la solución stock.**

1 mL de EDTA 0.05M       $\longrightarrow$  3.9000 mg de Al (OH)<sub>3</sub>  
18.50 mL de EDTA 0.05M       $\longrightarrow$  X

$$X = 72.15 \text{ mg de Al (OH)}_3 \text{ cantidad recuperada.}$$

**-Calculando la cantidad de Al (OH)<sub>3</sub> en alícuota inicial**

mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 8 mL X FD = mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 15 mL.

72.15 mg de Al (OH)<sub>3</sub> X 16.67 = 1,202.74 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 15 mL.

**-Calculando la cantidad de miligramos de Al (OH)<sub>3</sub> para 5 mL**

1,202.74 mg de Al (OH)<sub>3</sub>       $\longrightarrow$  15 mL

X       $\longrightarrow$  5 mL

$$X = 400.91 \text{ mg de Al (OH)}_3 / 5 \text{ mL.}$$

**-Calculando el porcentaje sobre lo rotulado.**

400 mg de Al (OH)<sub>3</sub>       $\longrightarrow$  100 %

400.91 mg de Al (OH)<sub>3</sub>       $\longrightarrow$  X

$$X = 100.22 \text{ \%}.$$

**-Calculando el porcentaje de recobro.**

% **RECOBRO** = Cantidad Recuperada (mg) / Cantidad Adicionada (mg) \* 100%

% **RECOBRO** = 72.15 mg de Al (OH)<sub>3</sub> / 72 mg de Al (OH)<sub>3</sub> X 100

% **RECOBRO** = 100.20 % de recobro.

**NOTA:** El cálculo se realizó solo una sola vez debido a que en las 3 titulaciones se gastaron 6.6 mL de sulfato de zinc 0.05 M.

**Tabla N°21. Resumen de los porcentajes de Recobro Encontrados.**

<b>Niveles de concentración</b>	<b>Volúmenes Gastado (mL)</b>	<b>Cantidad Adicionada (mg)</b>	<b>Cantidad Recuperada (mg)</b>	<b>% de Recobro</b>
80 %	12.4	48	48.20	100.41
80%	12.4	48	48.20	100.41
80%	12.4	48	48.20	100.41
90%	11.0	54	53.97	99.94
90%	11.0	54	53.97	99.94
90%	11.0	54	53.97	99.94
100%	9.5	60	60.18	100.30
100%	9.5	60	60.18	100.30
100%	9.5	60	60.18	100.30
100%	9.5	60	60.18	100.30
100%	9.5	60	68.18	100.30
100%	9.5	60	60.18	100.30
100%	9.6	60	59.78	99.63
100%	9.6	60	59.78	99.63
100%	9.6	60	59.78	99.63
100%	9.6	60	59.78	99.63
100%	9.6	60	59.78	99.63
100%	9.6	60	59.78	99.63
110%	8.1	66	65.98	99.96
110%	8.1	66	65.98	99.96
110%	8.1	66	65.98	99.96
120%	6.6	72	72.15	100.20
120%	6.6	72	72.15	100.20
120%	6.6	72	72.15	100.20

**Tabla N°22. Resumen de los porcentajes de Recuperación Obtenidos de la Exactitud del Método**

Niveles de [ ]	Cantidad Adicionada (X mg)	Cantidad Recuperada (Y mg)	% de Recobro (Y)	Y <sup>2</sup>
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
<b>Total.</b>	<b>360</b>	<b>359.88</b>	<b>599.79</b>	<b>59,958.66</b>

**-Media aritmética.**

$$X = \frac{\sum x}{n}$$

$$X = \frac{599.79}{6}$$

$$X = 99.96$$

**-Desviación estándar.**

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

$$S = \sqrt{\frac{6(59,958.66) - (599.79)^2}{6(6-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{359,751.96 - 359,748.0441}{30}}$$

$$S = 0.361$$

**-Coeficiente de variación (CV).**

$$CV = \frac{0.3612}{99.96} \times 100$$

$$CV = 0.3613$$

**-Intervalo de confianza del porcentaje de recuperación.**

$$IC (\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

$$IC (\mu) = 99.96 \pm (2.571)(0.3612/2.4494)$$

$$IC (\mu) = 99.96 \pm 0.38$$

$$IC (\mu) = [99.58 - 100.34]$$

**El IC ( $\mu$ ) = [99.58 – 100.34] Incluye el 100% el método cumple con la exactitud.**

**-Precisión del método.**

**Tabla N°23. Resumen de los porcentajes de recobro obtenidos de repetibilidad del método.**

Niveles de [ ]	Cantidad Adicionada (X mg)	Cantidad Recuperada (Y mg)	% de Recobro (Y)	Y <sup>2</sup>
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
<b>Total.</b>	<b>360</b>	<b>359.88</b>	<b>599.79</b>	<b>59,958.66</b>

**-Media Aritmética.**

$$X = \frac{\sum x}{n}$$

$$X = \frac{599.79}{6}$$

$$X = 99.96$$

**-Desviación estándar.**

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

$$S = \sqrt{\frac{6(59,958.66) - (599.79)^2}{6(6-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{359,751.96 - 359,748.0441}{30}}$$

$$S = 0.361$$

**-Coeficiente de variación (CV).**

$$CV = \frac{0.3612}{99.96} \times 100$$

$$CV = 0.3613$$

**-Intervalo de confianza del porcentaje de recuperación.**

$$IC (\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

$$IC (\mu) = 99.96 \pm (2.571)(0.3612/2.4494)$$

$$IC (\mu) = 99.96 \pm 0.38$$

$$IC (\mu) = [99.58 - 100.34]$$

**El IC ( $\mu$ ) = [99.58 – 100.34] Incluye el 100%, el método cumple con la precisión (repetibilidad).**

**Tabla N°24. Resumen de los porcentajes de recobro de la precisión intermedia del método.**

Niveles de [ ]	Cantidad Adicionada (X mg)	Cantidad Recuperada (Y mg)	% de Recobro (Y)	Y <sup>2</sup>
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	60.18	100.30	10,060.09
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
100%	60	59.78	99.63	9,926.13
<b>Total.</b>	<b>720</b>	<b>719.76</b>	<b>1,199.58</b>	<b>119,917.32</b>

**-Media aritmética.**

$$X = \frac{\sum x}{n}$$

$$X = \frac{1,199.58}{12}$$

$$X = 99.96$$

**-Desviación estándar.**

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

$$S = \sqrt{\frac{12(119,917.32) - (1,199.58)^2}{12(12-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{1,439,007.84 - 1,438,992.176}{132}}$$

$$S = 0.1186$$

**-Coeficiente de variación (CV).**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

$$CV = \frac{0.1186}{99.96} \times 100$$

$$CV = 0.1186$$

**-Intervalo de confianza del porcentaje de recuperación.**

$$IC(\mu) = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} S / \sqrt{n}$$

$$IC(\mu) = 99.96 \pm (2.201)(0.1186/3.4641)$$

$$IC(\mu) = 99.96 \pm 0.0753$$

$$IC(\mu) = [99.88 - 100.03]$$

**El IC ( $\mu$ ) = [99.88 - 100.03] Incluye el 100%, el método cumple con la precisión (repetibilidad).**

**Tabla N°25. Resumen de resultados para la linealidad del método.**

<b>Niveles de [ ]</b>	<b>Cantidad Adicionada (X mg)</b>	<b>Cantidad Recuperada (Y mg)</b>	<b><math>\Sigma xy</math></b>	<b><math>\Sigma X^2</math></b>	<b><math>\Sigma Y^2</math></b>
80 %	48	48.20	2,313.60	2,304.00	2,323.24
80%	48	48.20	2,313.60	2,304.00	2,323.24
80%	48	48.20	2,313.60	2,304.00	2,323.24
90%	54	53.97	2,914.38	2,916.00	2,912.76
90%	54	53.97	2,914.38	2,916.00	2,912.76
90%	54	53.97	2,914.38	2,916.00	2,912.76
100%	60	60.18	3,610.80	3,600.00	3,621.63
100%	60	60.18	3,610.80	3,600.00	3,621.63
100%	60	60.18	3,610.80	3,600.00	3,621.63
110%	66	65.98	4,354.68	4,356.00	4,353.36
110%	66	65.98	4,354.68	4,356.00	4,353.36
110%	66	65.98	4,354.68	4,356.00	4,353.36
120%	72	72.15	5,194.80	5,184.00	5,205.62
120%	72	72.15	5,194.80	5,184.00	5,205.62
120%	72	72.15	5,194.80	5,184.00	5,205.62
<b>Total.</b>	<b>900.00</b>	<b>901.44</b>	<b>55,164.78</b>	<b>55,080.00</b>	<b>55,249.85</b>

**Tabla N°26. Cuadro Resumen de Resultados Obtenidos de los porcentajes de Recobro.**

<b>% de Recobro (Y)</b>	<b><math>Y^2</math></b>
100.41	10,082.16
100.41	10,082.16
100.41	10,082.16
99.94	9,988.00
99.94	9,988.00
99.94	9,988.00
100.30	10,060.09
100.30	10,060.09
100.30	10,060.09
99.96	9,992.00
99.96	9,992.00
99.96	9,992.00
100.20	10,040.04

100.20	10,040.04
100.20	10,040.04
<b><math>\Sigma y = 1,502.43</math></b>	<b><math>\Sigma = 150,486.87</math></b>

**-Media aritmética.**

$$X = \frac{\Sigma x}{n}$$

$$X = \frac{1,502.43}{15}$$

$$X = 100.16\%$$

**-Coeficiente de determinación.**

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

$$r^2 = \frac{(15(55,164.78) - (900.00)(901.44))^2}{(15(55,080.00) - (900.00)^2)(15(55,249.85) - (901.44)^2)}$$

$$r^2 = \frac{261,653,270.50}{(16,200)(16,153.67)}$$

$$r^2 = \frac{261,653,270.50}{261,689,454.00} = 0.999861$$

**-Pendiente.**

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

$$b_1 = \frac{15(55,164.78) - (900.00)(901.44)}{15(55,080.00) - (900)^2}$$

$$b_1 = \frac{16,175.70}{16,200}$$

$$b_1 = 0.9985$$

**-Intercepto.**

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

$$b_0 = \frac{901.44 - 0.9985(900.00)}{15}$$

$$b_0 = 0.186$$

**-Desviación estándar de regresión.**

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

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{55,249.85 - 0.9985(55,164.78) - 0.186(901.44)}{15-2}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{0.14933}{13}}$$

$$S_{y/x} = 0.107177$$

**-Desviación estándar de la pendiente.**

$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{b1} = 0.107177 \sqrt{\frac{1}{55,080.00 - \frac{(900)^2}{15}}}$$

$$S_{b1} = 0.107177 \sqrt{\frac{1}{1,080.00}}$$

$$S_{b1} = 0.003261$$

**-Intervalo de confianza para la pendiente.**

$$IC (b_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

$$IC (b_1) = 0.9985 \pm (2.160)(0.003261)$$

$$IC (b_1) = 0.9985 \pm 0.007043$$

$$IC (b_1) = [0.9914 - 1.0055]$$

**-Desviación estándar de la pendiente al origen.**

$$S_{b0} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(x)^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{b0} = 0.107177 \sqrt{\frac{1}{15} + \frac{(60)^2}{55,080.00 - \frac{(900.00)^2}{15}}}$$

$$S_{b0} = 0.107177 \sqrt{\frac{1}{15} + \frac{3,600}{1,080}}$$

$$S_{b0} = 0.197$$

**-Intervalo de confianza con respecto al origen.**

$$IC (b_0) = b_0 \pm t_{0.975, n-2} S_{b0}$$

$$IC (b_0) = 0.186 \pm (2.160)(0.1976)$$

$$IC (b_0) = 0.186 \pm 0.4268$$

$$IC (b_0) = [-0.2408, 0.6128]$$

**-Coeficiente de variación de regresión.**

$$CV_{y/x} = S_{y/x} / \bar{Y} \times 100$$

$$CV_{y/x} = 0.107177 / 60.09 \times 100$$

$$CV_{y/x} = 0.178360$$

**-Desviación estándar.**

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

$$S = \sqrt{\frac{15(150,486.87) - (1,502.43)^2}{15(15-1)}}$$

$$S = \sqrt{\frac{2,257,303.05 - 2,257,295.905}{210}}$$

$$S = 0.184455$$

**-Intervalo de confianza del porcentaje de recuperación.**

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

$$IC (\mu) = 100.16 \pm (2.145) \left( \frac{0.184455}{\sqrt{15}} \right)$$

$$IC (\mu) = 100.16 \pm 0.1021$$

$$IC (\mu) = [100.0 - 100.2]$$

**-Coeficiente de variación del porcentaje de recuperación.**

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100\%$$

$$CV = \frac{0.184455}{100.16} \times 100\%$$

$$CV = 0.184160$$

<b>Analistas:</b>	Noé García. Salvador Cañas.	<b>Firmas:</b>	
-------------------	--------------------------------	----------------	--

## 5.2 DISCUSION DE RESULTADOS.

### **-Acetaminofén Jarabe.**

#### **-Exactitud del Método.**

Las especificaciones reportadas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 34) para la exactitud del método establece que el Coeficiente de Variación (CV) para métodos cromatográficos debe de ser menor o igual al 2%; así como también que el intervalo de confianza de los promedios de los porcentajes de las concentraciones recuperadas (IC ( $\mu$ )) debe de estar entre el rango de [98 – 102%], los resultados obtenidos para el coeficiente de variación (CV) fue de CV=0.411651% con promedio de porcentajes de las concentraciones recuperadas de  $\bar{Y}$ =100.16%, con lo que se considera que el método validado cumple con las especificaciones de la USP 34.

#### **-Precisión del Método.**

Para la realización de este parámetro de desempeño del método de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC), se realizó a través de dos niveles sobre los cuales se divide la Precisión del Método, como es la Repetibilidad del Método y la Precisión Intermedia del Método.

#### **-Repetibilidad del Método.**

Las especificaciones reportadas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 34) para la repetibilidad del método establece que el Coeficiente de Variación (CV) para métodos cromatográficos debe de ser menor o igual al 2%; así como también que el intervalo de confianza de los promedios de los porcentajes de las concentraciones recuperadas (IC ( $\mu$ )) debe de estar entre el rango de [98 – 102%], los resultados obtenidos para el coeficiente de variación (CV) fue de CV=0.411651% con promedio de porcentajes de las concentraciones

recuperadas de  $\bar{Y}=100.16\%$ , con lo que se considera que el método validado cumple con las especificaciones de la USP 34.

#### **-Precisión Intermedia del Método.**

Las especificaciones reportadas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 34) para la precisión intermedia del método establece que el Coeficiente de Variación (CV) para métodos cromatográficos debe de ser menor o igual al 2%; así como también que el intervalo de confianza de los promedios de los porcentajes de las concentraciones recuperadas (IC ( $\mu$ )) debe de estar entre el rango de [98 – 102%], los resultados obtenidos para el coeficiente de variación (CV) fue de  $CV=0.517876\%$  con promedio de porcentajes de las concentraciones recuperadas de  $\bar{Y}=100.42\%$  con lo que se considera que el método validado cumple con las especificaciones de la USP 34.

#### **-Linealidad del Método.**

Las especificaciones reportadas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 34) para la precisión intermedia del método establece que el Coeficiente de Variación (CV) para métodos cromatográficos debe de ser menor o igual al 2%; así como también que el intervalo de confianza de los promedios de los porcentajes de las concentraciones recuperadas (IC ( $\mu$ )) debe de estar entre el rango de [98 – 102%], los resultados obtenidos para el coeficiente de variación (CV) fue de  $CV=1.462571\%$  con promedio de porcentajes de las concentraciones recuperadas de  $\bar{Y}=99.78\%$  con lo que se considera que el método validado cumple con las especificaciones de la USP 34. Además establece que el intervalo de confianza con respecto al intercepto; IC ( $\beta_1$ ) = debe incluir la unidad; el intervalo de confianza con respecto al origen; IC ( $\beta_0$ ) = debe incluir cero; finalmente el coeficiente de determinación;  $r^2 \geq 0.98$ ; los resultados obtenidos en el análisis cumplen con las especificaciones antes mencionadas, ya que se obtuvo un coeficiente de determinación;  $r^2 \geq 0.98$  siendo de 0.9985.

**Tabla N°27. Resultados obtenidos en el análisis de acetaminofén jarabe**

Determinación/ Parámetro	Especificaciones según la USP 34	Resultado
<b>Exactitud del Método</b>	CV $\leq$ 2% IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]	$\bar{Y}$ =100.16% S=0.412310 CV=0.411651% IC ( $\mu$ )= [99.72%-100.59]
<b>Precisión del método</b>		
<b>Repetibilidad del Método</b>	CV $\leq$ 2% IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]	$\bar{Y}$ =100.16% S=0.412310 CV=0.411651% IC ( $\mu$ )= [99.72%-100.59%]
<b>Precisión intermedia del método</b>	CV $\leq$ 2% IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]	$\bar{Y}$ =100.42% S=0.520052 CV=0.517876% IC ( $\mu$ )=[100.08%-100.75%] (incluye el porcentaje de recuperación)
<b>Linealidad del Método</b>	CV $\leq$ 2%  IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]  IC ( $\beta_1$ ) = debe incluir la unidad.  IC ( $\beta_0$ ) = debe incluir cero.  $r^2 \geq 0.98$	$\bar{Y}$ =99.78% S=1.459354 $S_{y/x}$ =0.055013 CV=1.462571% $CV_{y/x}$ =0.562505% IC( $\mu$ )=[98.97%-100.58 %] $b_1$ =1.0048 $b_0$ =0.0669 IC ( $b_1$ )=[0.9830-1.0266] IC ( $b_0$ )=[-0.2831-0.1493] $r^2$ =0.9985 $S(b_1)$ =0.0101 $S(b_0)$ =0.100098

**-Hidróxido de Aluminio Suspensión.****-Exactitud del Método.**

En la evaluación de este parámetro los resultados obtenidos se encuentran dentro de las especificaciones establecidas en la USP 34, la cual establece que el Coeficiente de Variación (CV) para métodos volumétricos debe de ser menor o igual al 2%, así como también el promedio de las concentraciones de recuperación obtenidas ( $\bar{Y}$ ) debe de estar dentro del intervalo de confianza de las concentraciones obtenidas ( $IC_{(\mu)}$ ) que oscila entre [98%-102%], el Coeficiente de Variación obtenido experimentalmente fue de  $CV=0.3613\%$ ; el promedio de las concentraciones de recuperación;  $\bar{Y}=99.96\%$ ; por lo tanto el método analítico validado es exacto.

**-Precisión del Método.**

La realización de este parámetro de desempeño se realizó utilizando dos niveles en los cuales se divide la precisión del método como lo es la Repetibilidad del Método y la Precisión Intermedia del Método.

**-Repetibilidad del Método.**

En la evaluación de este parámetro los resultados obtenidos se encuentran dentro de las especificaciones establecidas en la USP 34, la cual establece que el Coeficiente de Variación (CV) para métodos volumétricos debe de ser menor o igual al 2%, así como también el promedio de las concentraciones de recuperación obtenidas ( $\bar{Y}$ ) debe de estar dentro del intervalo de confianza de las concentraciones obtenidas ( $IC_{(\mu)}$ ) que oscila entre [98%-102%], el Coeficiente de Variación obtenido experimentalmente fue de  $CV=0.3613\%$ ; el promedio de las concentraciones de recuperación;  $\bar{Y}=99.96\%$ ; por lo tanto el método analítico validado es preciso.

**-Precisión Intermedia del Método.**

En la evaluación de este parámetro los resultados obtenidos se encuentran dentro de las especificaciones establecidas en la USP 34, la cual establece que el Coeficiente de Variación (CV) para métodos volumétricos debe de ser menor o igual al 2%, así como también el promedio de las concentraciones de recuperación obtenidas ( $\bar{Y}$ ) debe de estar dentro del intervalo de confianza de las concentraciones obtenidas ( $IC_{(\mu)}$ ) que oscila entre [98%-102%], el Coeficiente de Variación obtenido experimentalmente fue de  $CV=0.1186\%$ ; el promedio de las concentraciones de recuperación;  $\bar{Y}=99.96\%$ ; por lo tanto el método analítico validado es preciso.

**-Linealidad del Método.**

Las especificaciones reportadas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 34) para la precisión intermedia del método establece que el Coeficiente de Variación (CV) para métodos volumétricos debe de ser menor o igual al 2%; así como también que el intervalo de confianza de los promedios de los porcentajes de las concentraciones recuperadas ( $IC_{(\mu)}$ ) debe de estar entre el rango de [98 – 102%], los resultados obtenidos para el coeficiente de variación (CV) fue de  $CV=0.184160\%$  con promedio de porcentajes de las concentraciones recuperadas de  $\bar{Y}=100.16\%$  con lo que se considera que el método validado cumple con las especificaciones de la USP 34. Además establece que el intervalo de confianza con respecto al intercepto;  $IC(\beta_1)$  = debe incluir la unidad; el intervalo de confianza con respecto al origen;  $IC(\beta_0)$  = debe incluir cero; finalmente el coeficiente de determinación;  $r^2 \geq 0.98$ ; los resultados obtenidos en el análisis cumplen con las especificaciones antes mencionadas, ya que se obtuvo un coeficiente de determinación;  $r^2 \geq 0.98$  siendo de 0.999661.

**Tabla N°28. Resultados obtenidos en el análisis de hidróxido de aluminio suspensión.**

<b>Determinación/ Parámetro</b>	<b>Especificaciones según la USP 34</b>	<b>Resultado</b>
<b>Exactitud del método</b>	CV $\leq$ 2% IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]	$\bar{Y}$ =99.96% S=0.361 CV=0.3613% IC ( $\mu$ )=[99.58%-100.34 %]
<b>Precisión del Método</b>		
<b>Repetibilidad del método</b>	CV $\leq$ 2% IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%]	$\bar{Y}$ =99.96% S=0.361 CV=0.3613% IC ( $\mu$ )=[99.58%- 100.34]
<b>Precisión intermedia del método</b>	CV $\leq$ 2% IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102]	$\bar{Y}$ =99.96% S=0.1186 CV=0.1186% IC ( $\mu$ )=[99.88%-100.03%]
<b>Linealidad del método</b>	CV $\leq$ 2% IC ( $\mu$ ) = debe incluir el 100% o que el porcentaje de recuperación este dentro del intervalo [98 – 102%] $r^2 \geq 0.98$ IC ( $\beta_1$ ) debe incluir la unidad. IC ( $\beta_0$ ) debe incluir el cero.	$r^2=0.999661$ $\bar{Y}=100.16\%$ S=0.184455 $S_{y/x}=0.107177$ CV=0.184160% $CV_{y/x}=0.178360\%$ IC( $\mu$ )=[100%-100.2%] $b_1=0.9985$ $b_0=0.186$ IC ( $b_1$ )=[0.9914- 1.0055] IC ( $b_0$ )=[-0.2408- 0.6128] S( $b_1$ )=0.003261 S( $b_0$ )=0.197

**CAPITULO VI**  
**CONCLUSIONES**

## 6.0 CONCLUSIONES.

1. La exactitud del método cumple con las especificaciones establecidas en la USP 34 tanto para Acetaminofén Jarabe e Hidróxido de Aluminio Suspensión por lo tanto el método analítico validado es exacto.
2. La repetibilidad y la precisión intermedia del método cumplen con las especificaciones establecidas en la USP 34 para Acetaminofén Jarabe e Hidróxido de Aluminio Suspensión siendo de esta manera el método analítico validado preciso.
3. El método analítico validado de Acetaminofén Jarabe e Hidróxido de Aluminio Suspensión es lineal ya que los resultados obtenidos se encuentran conformes con las especificaciones establecidas en la USP 34.
4. Las metodologías analíticas validadas nos proporcionan datos confiables ya que se cumplen con todos los parámetros evaluados Exactitud, Precisión y Linealidad.

**CAPITULO VII**  
**RECOMENDACIONES**

## 7.0 RECOMENDACIONES.

-Para obtener resultados confiables en el análisis se debe de seguir o cumplir con los procedimientos de limpieza de área, equipo y cristalería.

-Seguir los procedimientos de sanitización de las áreas de trabajo para la realización de los análisis.

-El laboratorio de la Catedra de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos debe mantener calibrado y calificados todos los instrumentos y equipos del laboratorio utilizados en la validación de la prueba de ensayo de acetaminofén jarabe e hidróxido de aluminio suspensión.

-Hacer uso del protocolo de validación de la prueba de ensayo de acetaminofén jarabe e hidróxido de aluminio suspensión en los laboratorios de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

-Los docentes y estudiantes de la Catedra de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos y Cosméticos deben mantener el estado validado de ambos métodos.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Castellanos Monge, L. E. Hernández López, A. G. 2007. Evaluación de Parámetros de Desempeño del Método Titrimétrico de Diazoación para la Cuantificación de Sulfonamidas en Productos Farmacéuticos Tópicos. San Salvador.
2. Cabrera Osorio, M. M. Girón Gómez, R. G. 2012. Determinación de Parámetros de Desempeño del Método Analítico para la Cuantificación de Losartán Potásico Tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta. San Salvador.
3. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México. 2002. Guía de Validación de Métodos Analíticos. México. 1ª Edición. Pág.: 8, 10, 11, 19, 24-26, 30-31, 31-32, 32-38, 38-39, 59.
4. Colegio de Químicos Farmacéuticos en El Salvador. 2007. Seminario Taller de Validación de Métodos Analíticos Fisicoquímicos. Pág: 29-30, 33-34 y 34-38.
5. Domínguez Aguilar, S. Corana Ruiz, A. Montes de Oca Frías, M. C. Rojas, L. 2011. Criterios para la Validación Interna y Confirmación de Métodos Fisicoquímicos. Documento en Consulta. México. Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios de México. (COFEPRIS). Pág: 35-37, 52, 65-66.
6. Campillo Seva, N. 2011. Equilibrios y Volumetrías de Complejación. Recuperado el 02-02-16. Disponible en: <http://ocw.um.es/ciencias/analisis-quimico/material-de-clase-1/tema-6.pdf>.

7. Ficha de información técnica, Jarabe Simple, Disponible en:[http://www. Aco farma.com/admin/uploads/descarga/4088f7df963708c76afaf5e40cd4f4c0333 ec01109e9/main/files/Jarabe\\_simple.pdf](http://www.Acofarma.com/admin/uploads/descarga/4088f7df963708c76afaf5e40cd4f4c0333ec01109e9/main/files/Jarabe_simple.pdf).
8. Gennaro, Alfonso R. Remington farmacia, 20<sup>a</sup> Edición. Medica Panamericana, Buenos Aires, 2003. 12 Ejemplares. Pág: 838-843, 864-865, 871-872.
9. Julca Medina, J. Quinto Berrocal, J. 2008. Validación de método analítico de valoración de Naproxeno sódico 550 mg Tableta por Cromatografía Líquida de Alta Performance. Perú.
10. Lagos, C. E. Valdivia, A. 2010. Validación de Metodologías Analíticas para la Cuantificación de Comprimidos de Carvedilol, Loratadina y cápsulas de Ketoprofeno. Chile.
11. Mejía Rivera, E. M. Rivas Guardado, A. V. 2008. Determinación de Parámetros de Desempeño del Método Analítico para la Cuantificación de Furosemida Tabletas de 40 mg por Espectrofotometría Ultravioleta. San Salvador.
12. Normativa ISO/17025 Disponible en: [https://www.e nac.es/documents/7020 /b7e24234-daba-4a62-9652-76eb7e96db30](https://www.enac.es/documents/7020/b7e24234-daba-4a62-9652-76eb7e96db30).
13. OPS. OMS, RED PARF. Curso de buenas prácticas para laboratorio de control farmacéutico. 2008. Pág: 10 y 11
14. Organismo Salvadoreño de Acreditación. (OSA). G9.6 Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos. Versión I, Revisión 0. 2010. Pág: 28-31 y 37-41.

15. Pérez Capcha, M. N. 2014. Calificación de Instalación, Operación y Desempeño de una Estufa de Secado de Lecho Estático Empleada en los Procesos de Secado del Granulado de Formas Farmacéuticas Sólidas. Lima-Perú. Disponible en:  
[http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3787/1/Perez\\_cm.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/3787/1/Perez_cm.pdf)
16. Procesos para llevar a cabo la Validación de Métodos Analíticos, Disponible:  
[http://www.suelos.org.ar/adjuntos/validacion\\_metodos\\_analiticos.pdf](http://www.suelos.org.ar/adjuntos/validacion_metodos_analiticos.pdf). Pág: 5-7, 19-39,
17. Reglamento Técnico Centroamericano. Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos. RTCA 11.03.39:06. Anexo de la Resolución No. 188-2006 (COMIECO-XL). Tomo 1, Año 2013, Pág.: 3, 4 y 5.
18. Validación de Métodos Analíticos, Físicoquímicos y Microbiológicos Disponible: [http://www.medicamentos.com.gt/Archivos/Descargas/Curso\\_Validacion\\_de\\_Metodos\\_Analiticos\\_con\\_formulas.pdf](http://www.medicamentos.com.gt/Archivos/Descargas/Curso_Validacion_de_Metodos_Analiticos_con_formulas.pdf)  
Pág: 10
19. The United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia. Thirty-four Revision and the National Formulary. Twenty Ninth Edition Thirty. USA.2011. Ejemplares 1. Pág: 749-752

ANEXOS

## **ANEXO N°1**

**Formulas generales para realizar la validación de la prueba de ensayo de acetaminofén jarabe e hidróxido de aluminio suspensión.**

## -Formulas Generales.

### 1. Pendiente

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

### 2. Intercepto.

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

### 3. Coeficiente de determinación.

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

### 4. Desviación estándar.

$$S = \sqrt{\frac{n(\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2}{n(n-1)}}$$

### 5. Coeficiente de variación

$$CV = \frac{S}{\bar{Y}} \times 100$$

### 6. Intervalo de confianza para la pendiente.

$$IC(b_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

### 7. Desviación estándar de la pendiente.

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

### 8. Intervalo de confianza para la pendiente al origen.

$$IC(0) = b_0 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_0}$$

### 9. Desviación estándar de regresión

### Ley de Beer.

$$C_{mx} = A_{mx} \cdot C_{st} \cdot FD / A_{st}$$

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

**10. Desviación estándar de la pendiente al origen.**

$$S_{b0} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(x)^2}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}}$$

**11. Media aritmética.**

$$X = \frac{\Sigma x}{n}$$

**12. Coeficiente de variación de regresión.**

$$CV_{y/x} = S_{y/x} / \bar{Y} \times 100$$

**13. Intervalo de confianza de la población.**

$$IC_{(\mu)} = \bar{Y} \pm t_{0.975, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

**Datos generales utilizados en las formulas.**

n = número de mediciones.

$\Sigma xy$  = sumatoria del producto xy.

$\Sigma x$  = sumatoria de los valores de x.

$\Sigma y$  = sumatoria de los valores de y.

$\Sigma x^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de x.

$\Sigma y^2$  = elevación al cuadrado de la sumatoria de los valores de y.

$b_1$  = valor de la pendiente.

$b_0$  = valor del intercepto.

S = desviación estándar.

$\bar{Y}$  =  $\Sigma$  de valores obtenidos en el ensayo/ n° de ensayos de muestras realizados.

$T_{0.975, n-2}$  = para determinar el valor de la t de student. (Dato de tabla)

$S_{b1}$  = desviación estándar de la pendiente.

$S_{y/x}$  = desviación estándar de regresión.

$S_{b0}$  = desviación estándar de la pendiente al origen.

X = media aritmética.

**-Fórmula para encontrar el porcentaje sobre lo rotulado de Acetaminofén Jarabe.**

Alícuota muestra

120 mg —→ 5 mL

300 mg —→ x

$$X = 12.5 \text{ mL}$$

**-mg de p.a. en la alícuota muestra**

$A_{mx}/A_{std} \times FD = \text{mg de p.a.}$

X mg —→ 12.5 mL

Y mg —→ 5 mL

**-Porcentaje sobre lo Rotulado.**

% S/R

120mg —→ 100 %

Y mg —→ z %

**-Fórmula para encontrar el porcentaje sobre lo rotulado de Hidróxido de Aluminio Suspensión.**

1 mL de EDTA 0.05M —→ 3.9000 mg de  $\text{Al}(\text{OH})_3$

$V_{\text{EDTA } 0.05} \times FC_{\text{EDTA}} - V_{\text{ZnSO}_4} \times FC_{\text{ZnSO}_4} \longrightarrow Y \text{ mg de p.a.}$

Donde:

V EDTA 0.05M: volumen de EDTA 0.05M gastados en mL.

FC EDTA: factor de corrección de EDTA 0.05 M

V  $\text{ZnSO}_4$  0.05 M: volumen de sulfato de Zinc 0.05 M en mL

FC  $\text{ZnSO}_4$ : Factor de corrección de sulfato de Zinc 0.05M

**-miligramos en la alícuota tomada**

Y mg de p.a. —→ 15 mL de alícuota

X mg de p.a. —→ 5 mL (400mg/5mL)

$$X \text{ mg de p.a.}$$

**-Porcentaje sobre lo Rotulado.**

% S/R

400 mg —————> 100%  
X mg de p.a. —————> Z %

## **ANEXO N°2**

**Cromatogramas obtenidos de la Validación de la prueba de ensayo  
para acetaminofén jarabe**

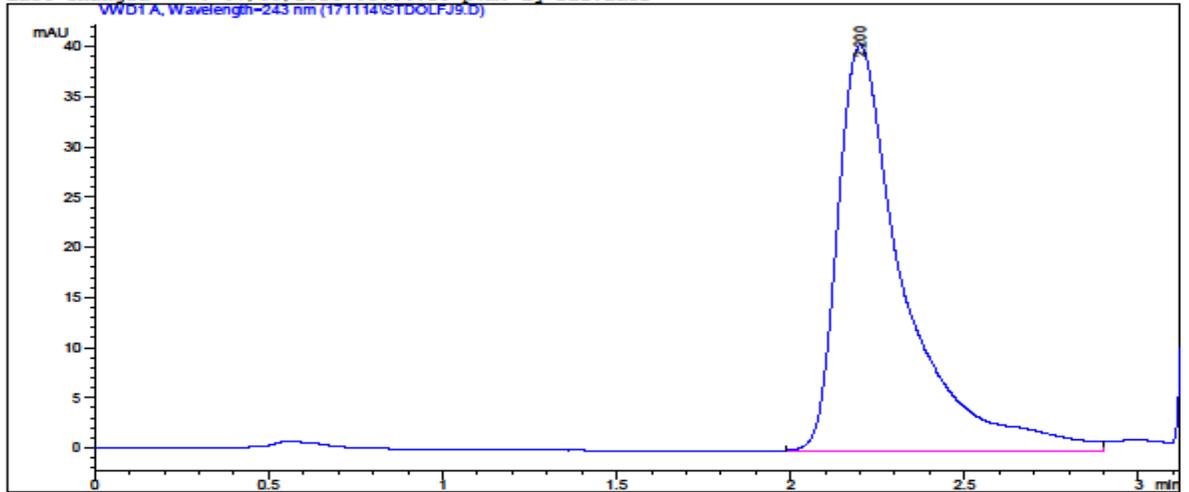
**-Exactitud y precisión del método.**

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\171114\STDOLFJ9.D

Sample Name: Acetaminofen

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

=====  
Injection Date : 12/12/2016 08:24:50 a.m. Location : -  
Sample Name : Acetaminofen  
Acq. Operator : Salvador  
Acq. Instrument : Instrument 1  
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE\_AC.M  
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador



=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.200	BB	0.1918	542.30534	40.44386	100.0000

Totals : 542.30534 40.44386

Results obtained with enhanced integrator!

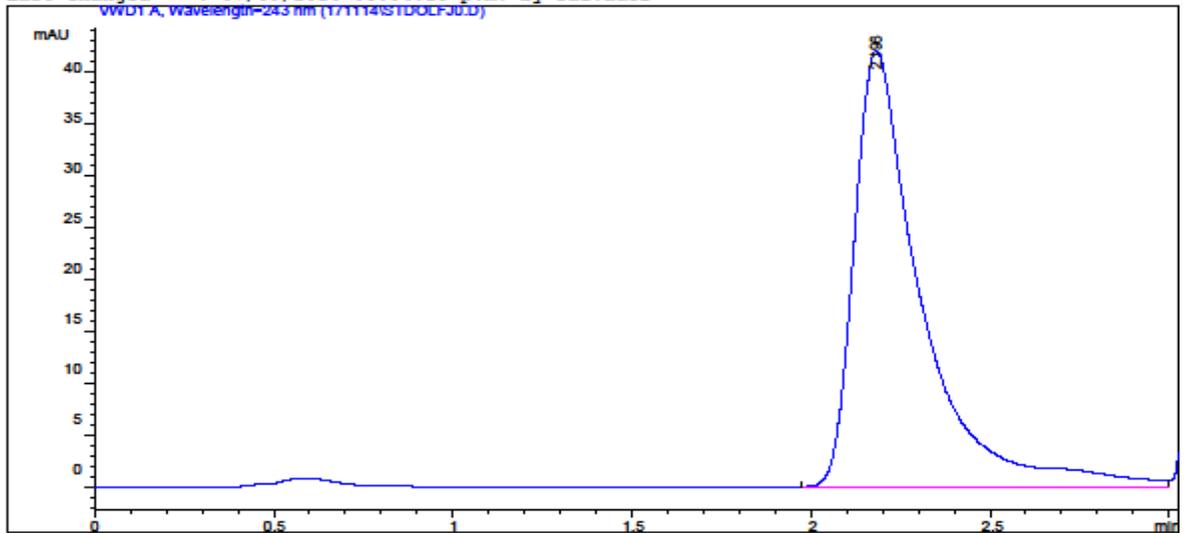
=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*

**Figura N° 1. Primer cromatograma obtenido de la solución al 100%.**

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date   : 12/12/2016 09:01:13 a.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
=====
    
```



=====  
 Area Percent Report  
 =====

```

Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: WVD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	2.196	BB	0.1870	541.60755	100.0000	42.04648	100.0000

Totals : 541.60755 42.04648

Results obtained with enhanced integrator!

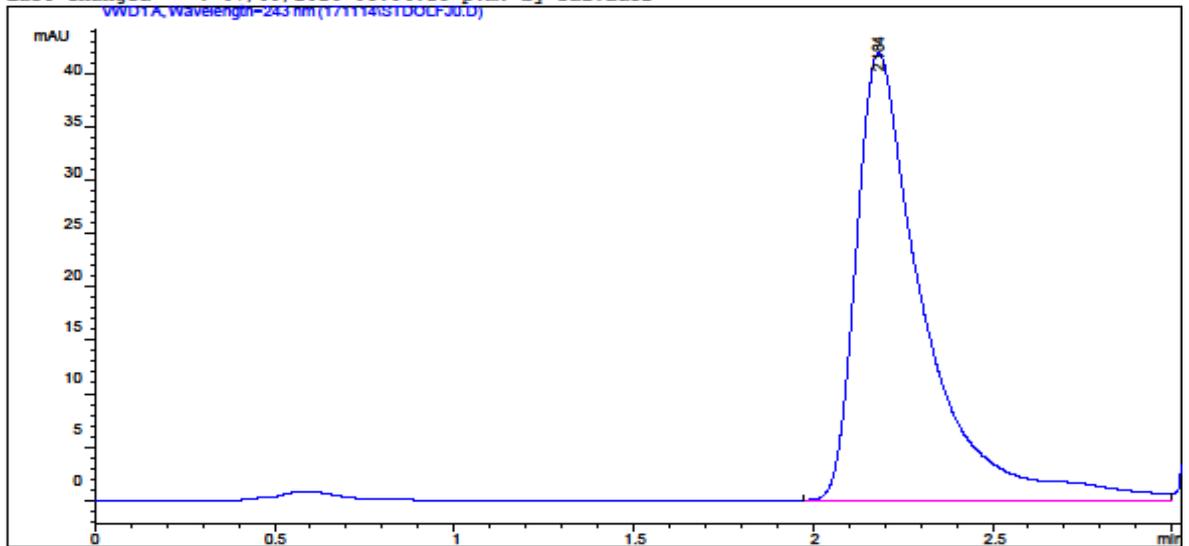
=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°2. Segundo cromatograma obtenido de la solución al 100%.

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date : 12/12/2016 08:45:13 a.m.
Sample Name : Acetaminofen
Acq. Operator : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
=====
    
```



=====  
 Area Percent Report  
 =====

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.184	BB	0.1870	540.33546	42.04646	100.0000

Totals :                                    540.33546    42.04646

Results obtained with enhanced integrator!

=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

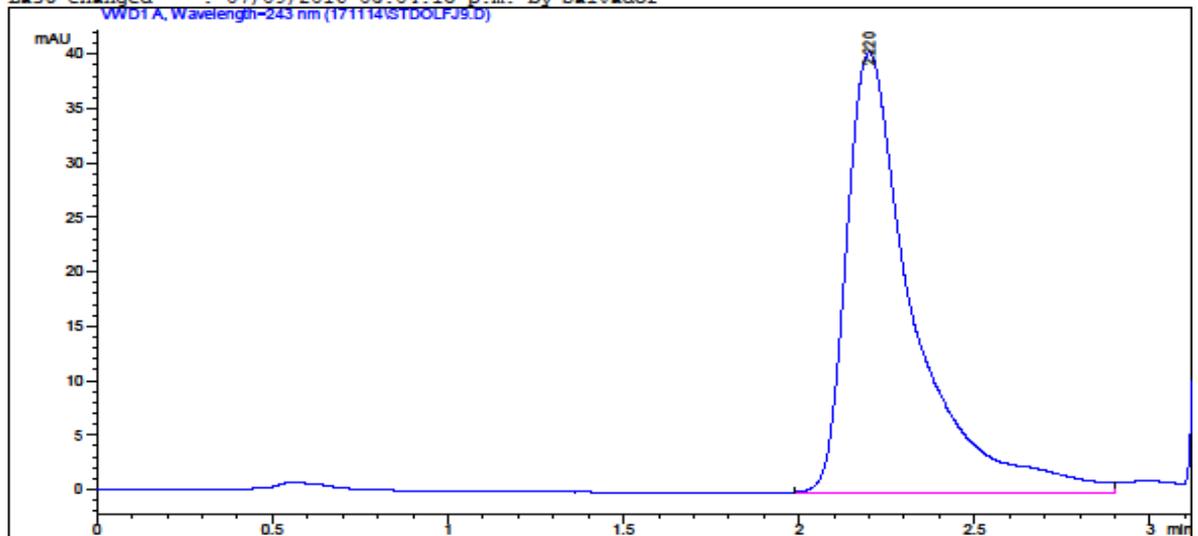
Figura N° 3. Tercer cromatograma obtenido de la solución al 100%.



Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date : 12/12/2016 09:14:50 a.m.
Sample Name : Acetaminofen
Acq. Operator : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
Location : -
    
```



=====  
 Area Percent Report  
 =====

```

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]
1	2.220	BB	0.1918	542.45700	100.0000	40.43386

Totals : 542.45700 40.43386

Results obtained with enhanced integrator!

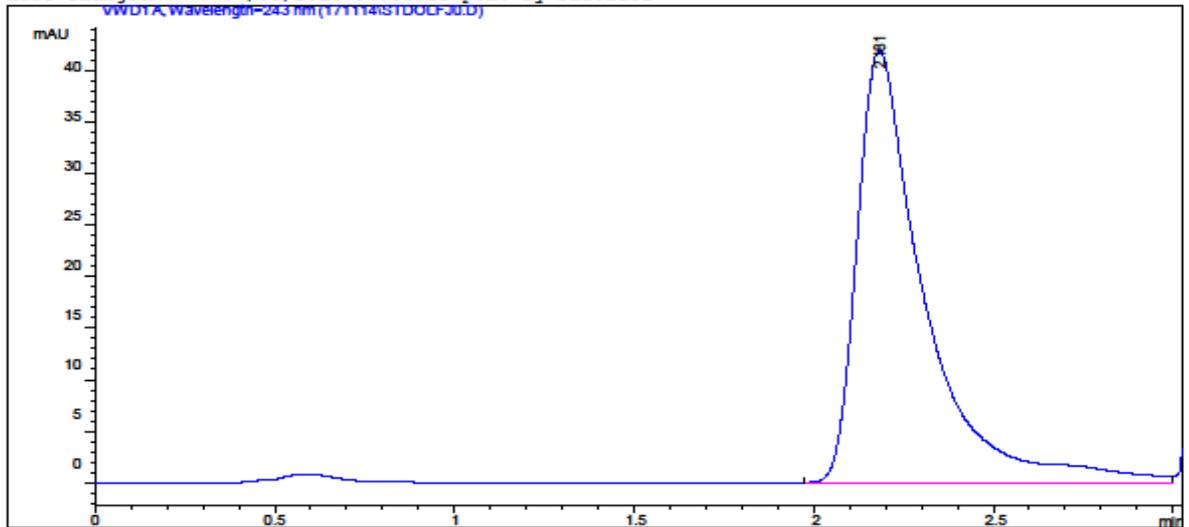
=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°5. Quinto cromatograma obtenido de la solución al 100%.

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date : 12/12/2016 09:25:13 a.m.
Sample Name : Acetaminofen Location : -
Acq. Operator : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
=====
    
```



=====  
 Area Percent Report  
 =====

```

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.181	BB	0.1870	539.93574	42.04845	100.0000

Totals : 539.93574 42.04845

Results obtained with enhanced integrator!

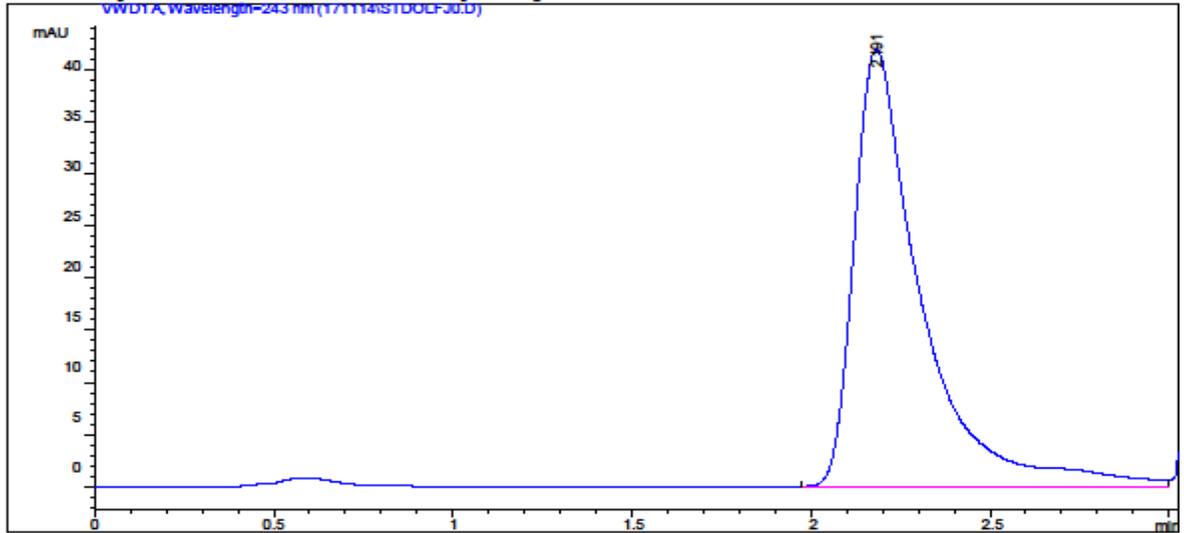
=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°6. Sexto cromatograma obtenido de la solución al 100%

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date   : 12/12/2016 09:45:13 a.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
=====
    
```



=====  
 Area Percent Report  
 =====

```

Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: WVD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	2.191	BB	0.1870	543.31413	100.0000	41.04845	100.0000

Totals : 543.31413 41.04845

Results obtained with enhanced integrator!

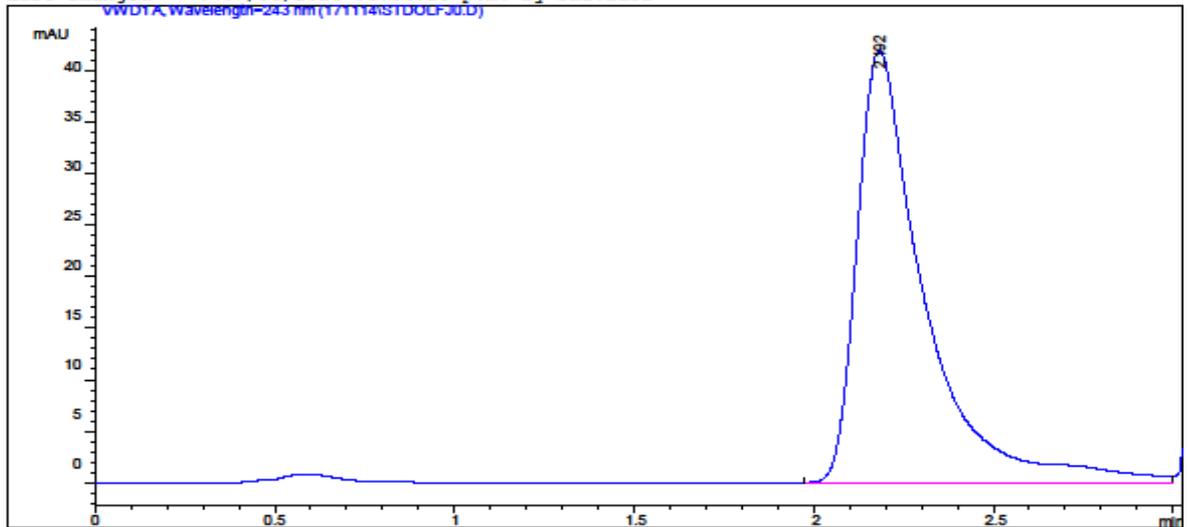
=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°7. Séptimo cromatograma obtenido de la solución al 100%.

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date : 12/12/2016 09:55:13 a.m.
Sample Name : Acetaminofen
Acq. Operator : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
=====
    
```



=====  
 Area Percent Report  
 =====

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.192	BB	0.1870	541.55677	41.05845	100.0000

Totals :                      541.55677    41.05845

Results obtained with enhanced integrator!

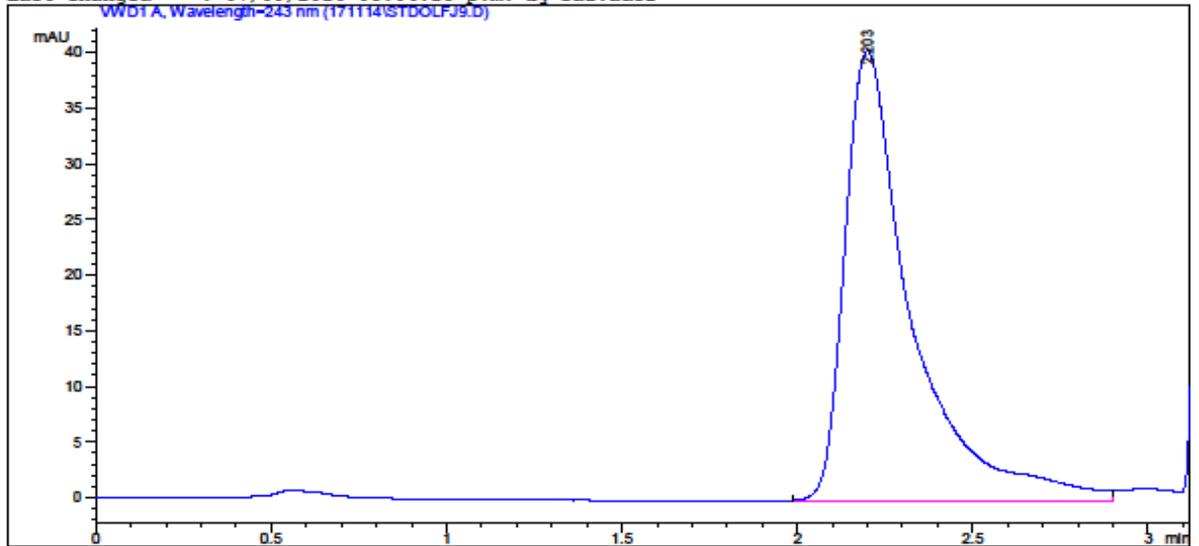
=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°8. Octavo cromatograma obtenido de la solución al 100%.

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date   : 12/12/2016 10:05:50 a.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
    
```



=====  
 Area Percent Report  
 =====

```

Sorted By       : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.203	BB	0.1918	540.83977	40.45386	100.0000

Totals : 540.83977 40.45386

Results obtained with enhanced integrator!

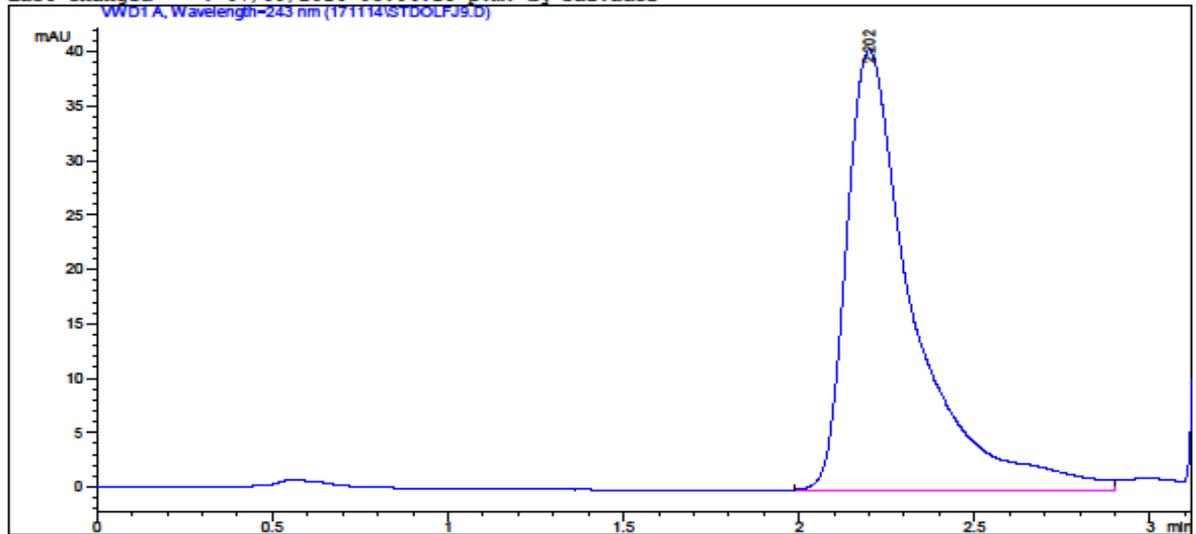
=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

**Figura N°9. Noveno cromatograma obtenido de la solución al 100%.**

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date   : 12/12/2016 10:15:50 a.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
    
```



=====  
 Area Percent Report  
 =====

```

Sorted By       : Signal
Multiplier      : 1.0000
Dilution        : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]
1	2.200	BB	0.1918	544.23114	100.0000	42.44384

Totals : 544.23114 42.44384

Results obtained with enhanced integrator!

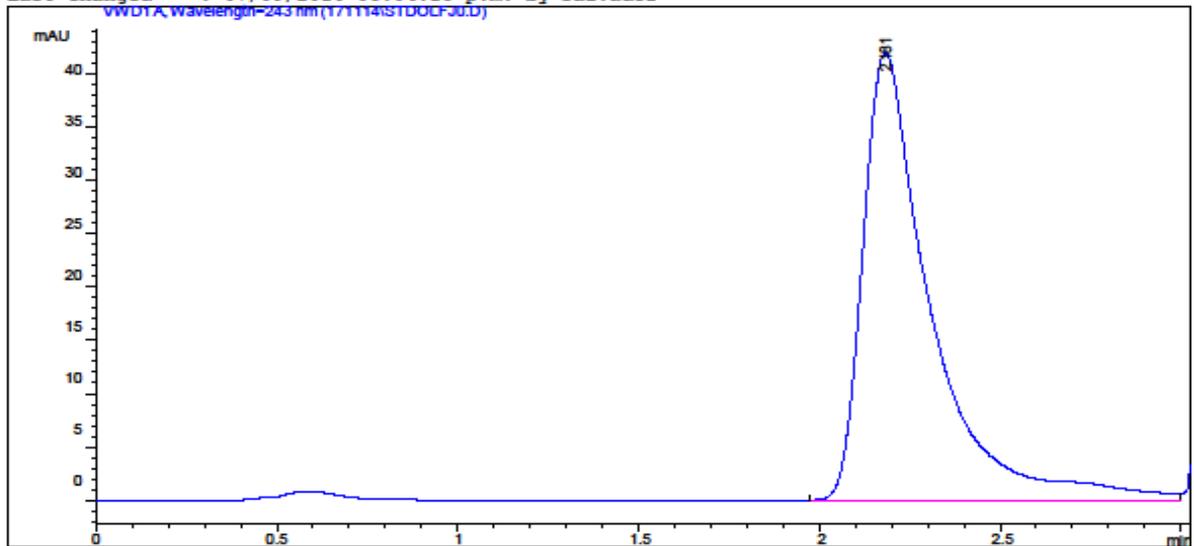
=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°10. Decimo cromatograma obtenido de la solución al 100%.



Análisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```
=====
Injection Date : 12/12/2016 10:25:13 a.m.
Sample Name : Acetaminofen
Acq. Operator : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
=====
```



```
=====
Area Percent Report
=====
```

```
Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.181	BB	0.1870	545.11234	42.04825	100.0000

```
Totals : 545.11234 42.04825
```

Results obtained with enhanced integrator!

```
=====
*** End of Report ***
=====
```

Figura N°12. Décimo segundo cromatograma obtenido de la solución al 100%.

-Linealidad del método.

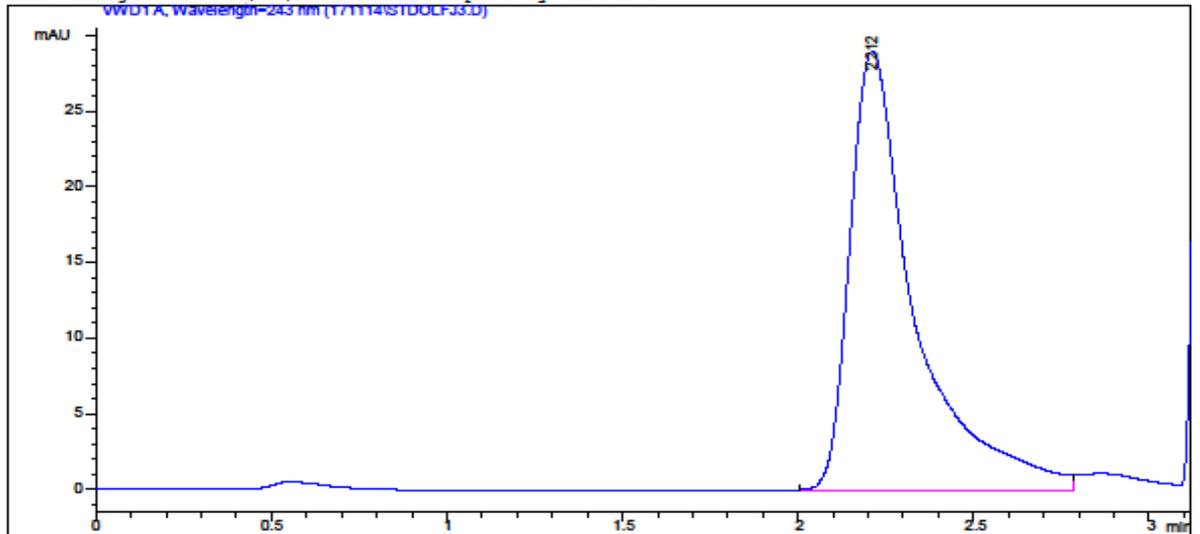
-Solución al 80%.

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\171114\STDOLFJ3.D

Sample Name: Acetaminofen

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```
=====  
Injection Date : 04/10/2016 01:42:20 p.m.  
Sample Name : Acetaminofen Location : -  
Acq. Operator : Salvador  
Acq. Instrument : Instrument 1  
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M  
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador  
VWD1 A, Wavelength=243 nm (171114\STDOLFJ3.D)
```



=====  
Area Percent Report  
=====

```
Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.212	BV	0.1865	423.61966	29.04252	100.0000

```
Totals : 423.61966 29.04252
```

Results obtained with enhanced integrator!

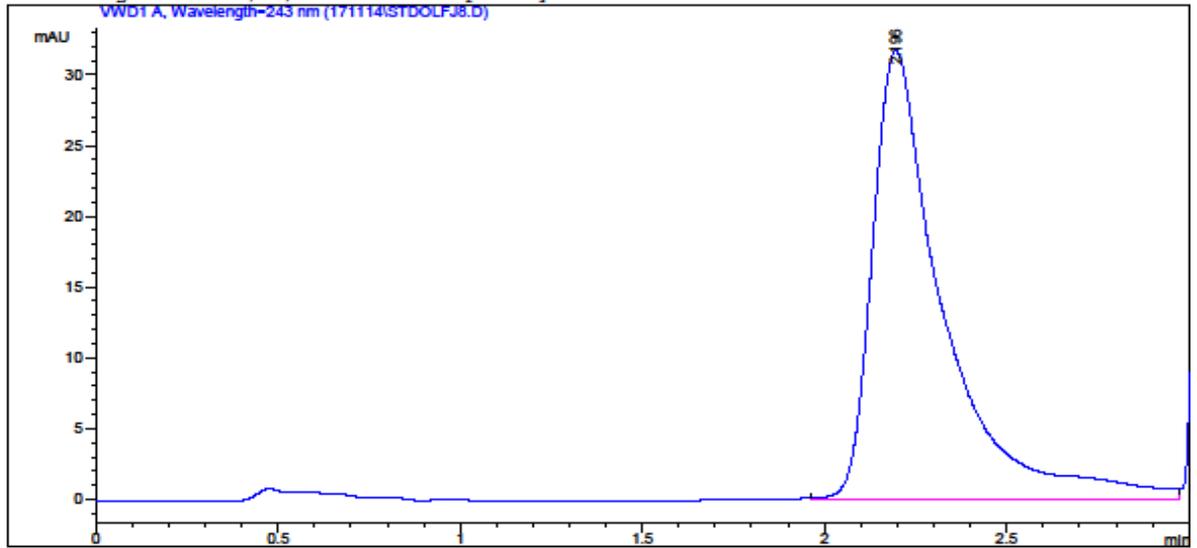
=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°13. Primer cromatograma obtenido de la solución al 80%.

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

-----
Injection Date   : 04/10/2016 03:18:12 p.m.
Sample Name     : Acetaminofen                Location   : -
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
    
```



-----  
 Area Percent Report  
 -----

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength-243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.196	BV	0.1927	428.29666	31.67020	100.0000

Totals :                      428.29666    31.67020

Results obtained with enhanced integrator!

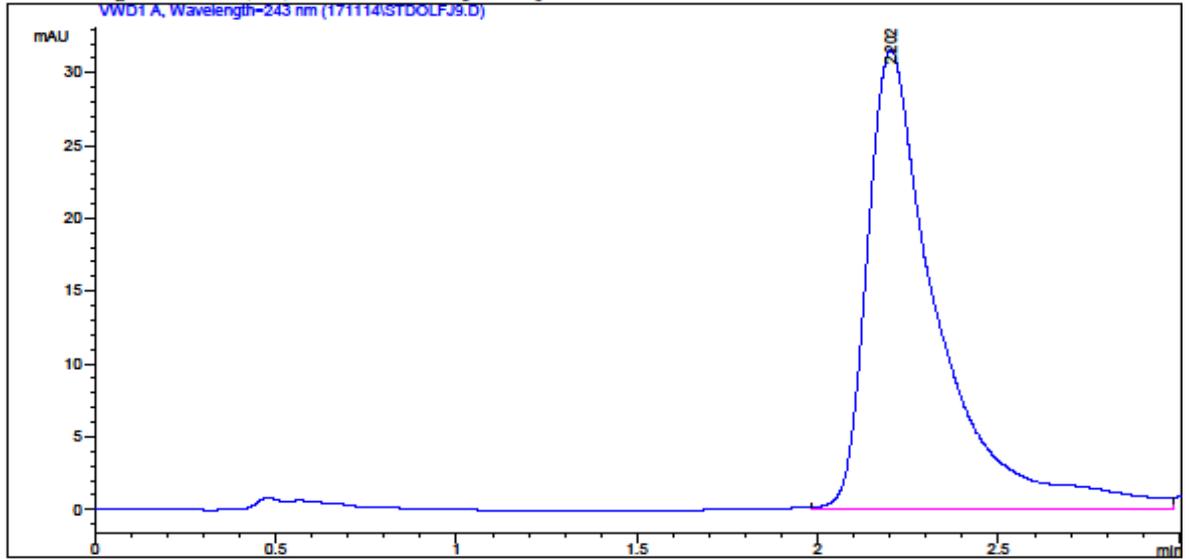
-----  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

**Figura N°14. Segundo cromatograma obtenido de la solución al 80%.**

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

-----
Injection Date   : 04/10/2016 03:23:25 p.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
    
```



Area Percent Report

```

-----
Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength-243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.202	BB	0.1930	426.24493	31.45945	100.0000

Totals : 426.24493 31.45945

Results obtained with enhanced integrator!

\*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°15. Tercer cromatograma obtenido de la solución al 80%.

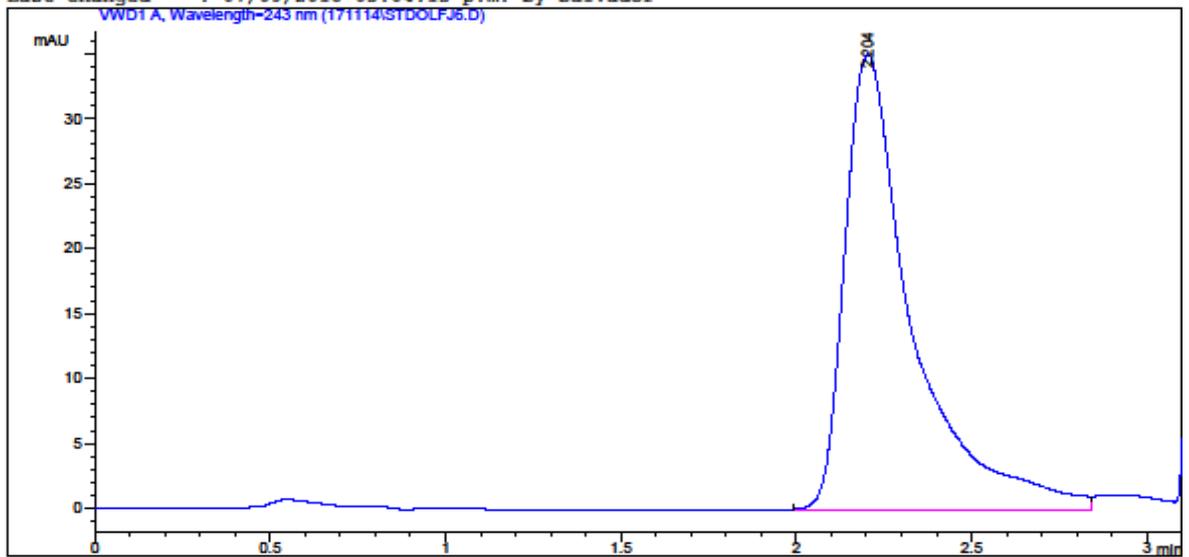
**-Solución al 90%.**

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\171114\STDOLFJ6.D

Sample Name: Acetaminofen

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

-----  
Injection Date : 04/10/2016 02:05:44 p.m.  
Sample Name : Acetaminofen Location : -  
Acq. Operator : Salvador  
Acq. Instrument : Instrument 1  
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE AC.M  
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador



-----  
Area Percent Report  
-----

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength-243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.204	BV	0.1952	467.59863	34.99236	100.0000

Totals : 467.59863 34.99236

Results obtained with enhanced integrator!

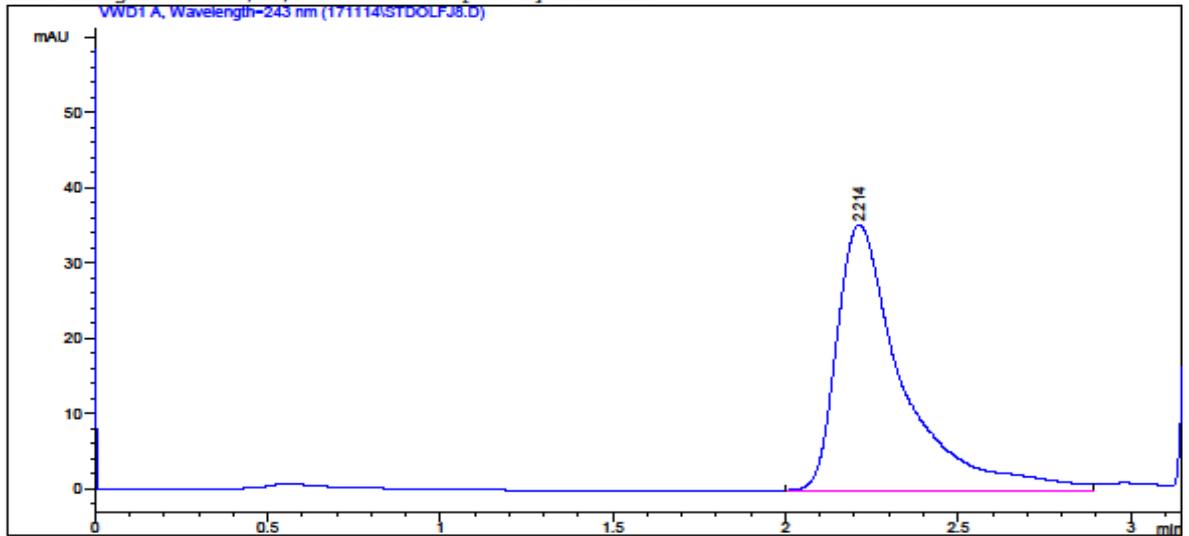
-----  
\*\*\* End of Report \*\*\*

**Figura N°16. Primer cromatograma obtenido de la solución al 90%.**

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

-----
Injection Date   : 04/10/2016 02:17:51 p.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE.AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
    
```



-----  
 Area Percent Report  
 -----

```

Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength-243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.214	BB	0.1928	468.21777	35.25950	100.0000

Totals : 468.21777 35.25950

Results obtained with enhanced integrator!

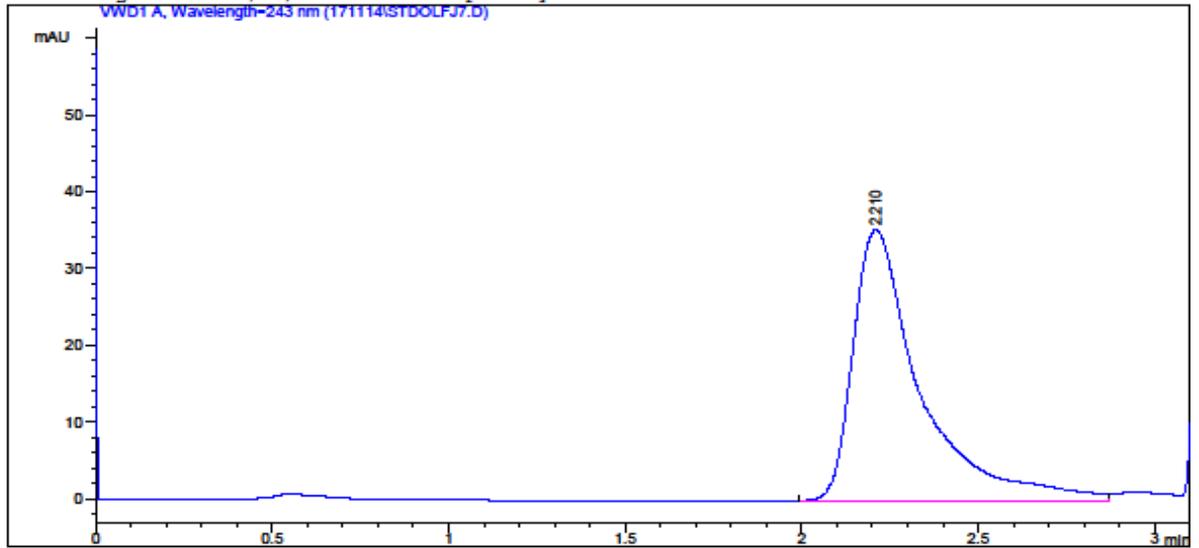
-----  
 \*\*\* End of Report \*\*\*  
 -----

**Figura N°17. Segundo cromatograma obtenido de la solución al 90%.**

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

-----
Injection Date   : 04/10/2016 02:12:00 p.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
    
```



Area Percent Report

```

-----
Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength-243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.210	BB	0.1924	467.31372	35.27657	100.0000

Totals : 467.31372 35.27657

Results obtained with enhanced integrator!

\*\*\* End of Report \*\*\*

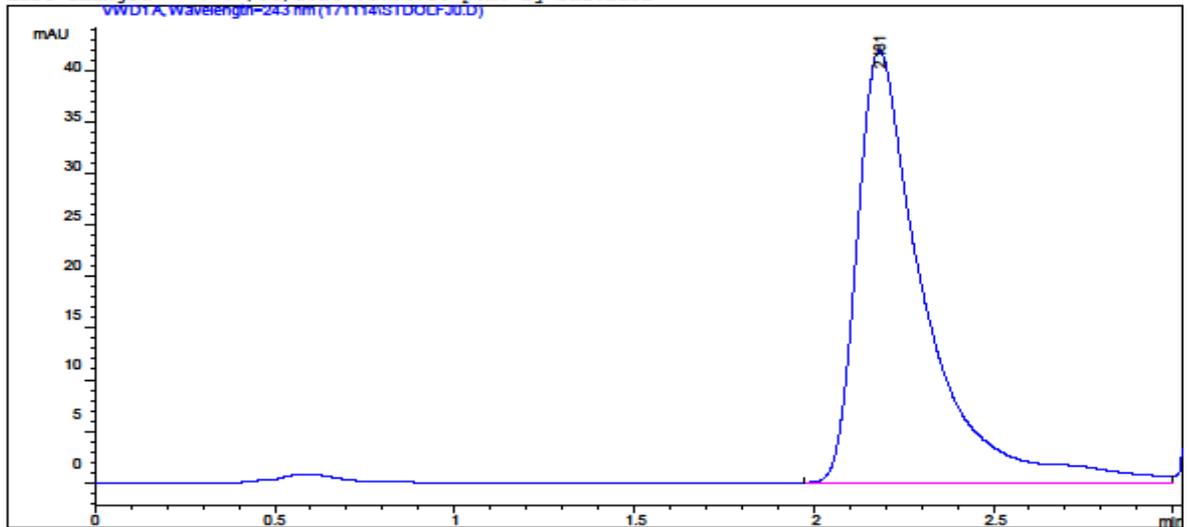
Figura N°18. Tercer cromatograma obtenido de la solución al 90%.

-Solución al 100%.

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date : 12/12/2016 09:25:13 a.m.
Sample Name : Acetaminofen
Acq. Operator : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
=====
    
```



Area Percent Report

```

=====
Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.181	BB	0.1870	539.93574	42.04845	100.0000

Totals : 539.93574 42.04845

Results obtained with enhanced integrator!

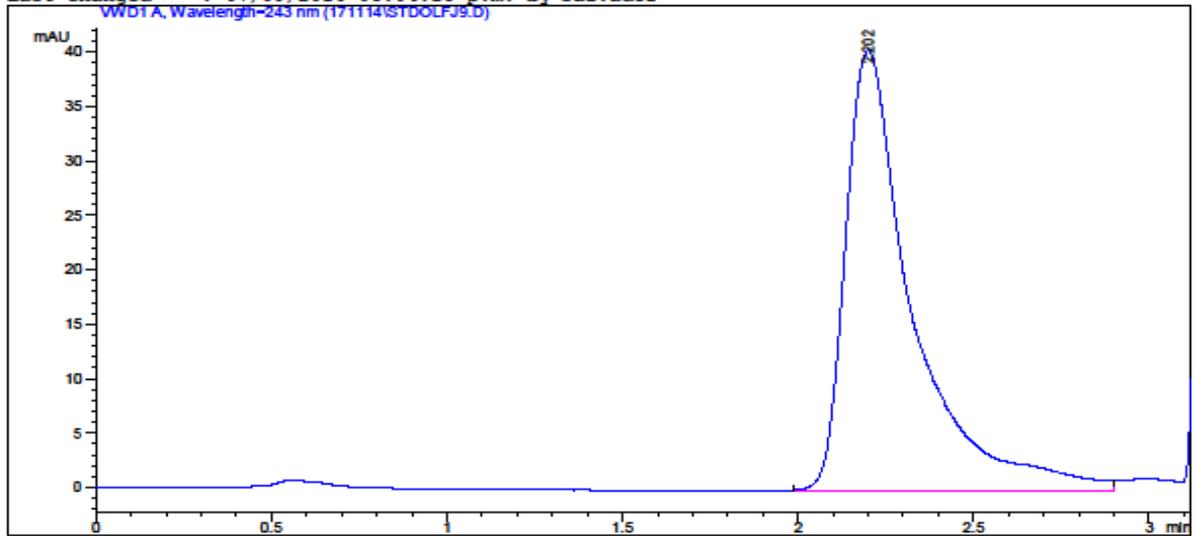
\*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°19. Primer cromatograma obtenido de la solución al 100%.

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date   : 12/12/2016 10:15:50 a.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
=====
    
```



=====  
 Area Percent Report  
 =====

```

Sorted By       : Signal
Multiplier      : 1.0000
Dilution        : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]
1	2.200	BB	0.1918	544.23114	100.0000	42.44384

Totals : 544.23114 42.44384

Results obtained with enhanced integrator!

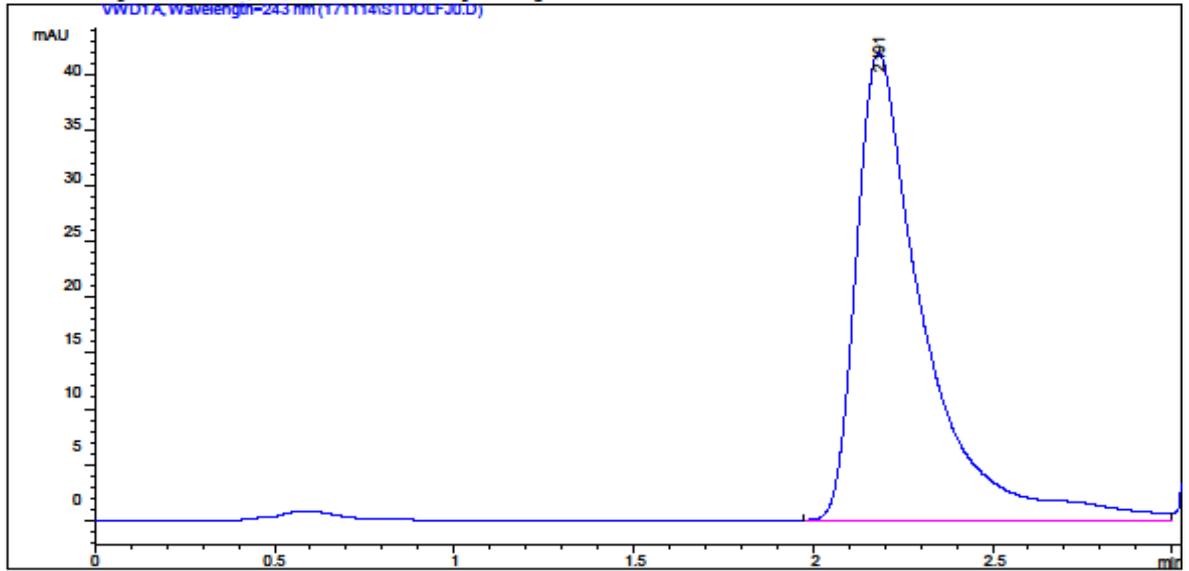
=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

**Figura N°20. Segundo cromatograma obtenido de la solución al 100%.**

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date : 12/12/2016 09:45:13 a.m.      Location : -
Sample Name   : Acetaminofen
Acq. Operator : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method        : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed  : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
    
```



=====  
 Area Percent Report  
 =====

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.191	BB	0.1870	543.31413	41.04845	100.0000

Totals :                    543.31413    41.04845

Results obtained with enhanced integrator!

=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

**Figura N°21. Tercer cromatograma obtenido de la solución al 100%.**

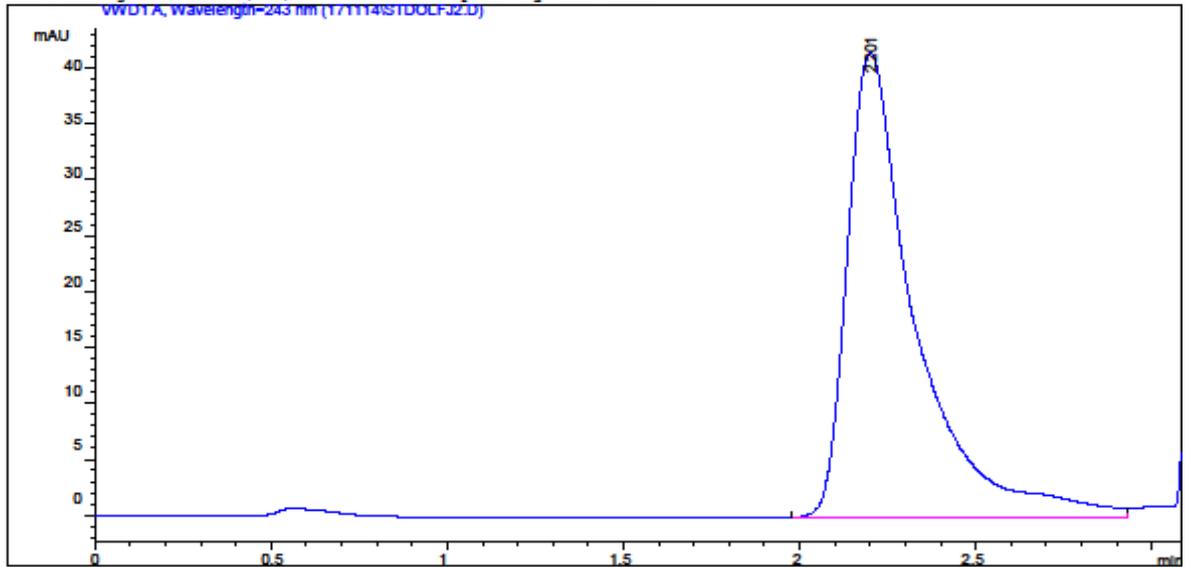
**-Solución al 110%.**

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\171114\STDOLFJ2.D

Sample Name: Acetaminofen

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

=====  
Injection Date : 04/10/2016 02:42:40 p.m.  
Sample Name : Acetaminofen Location : -  
Acq. Operator : Salvador  
Acq. Instrument : Instrument 1  
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE\_AC.M  
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador  
=====



=====  
Area Percent Report  
=====

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	2.201	BB	0.1946	585.88550	100.0000	41.58792	100.0000

Totals : 585.88550 41.58792

Results obtained with enhanced integrator!

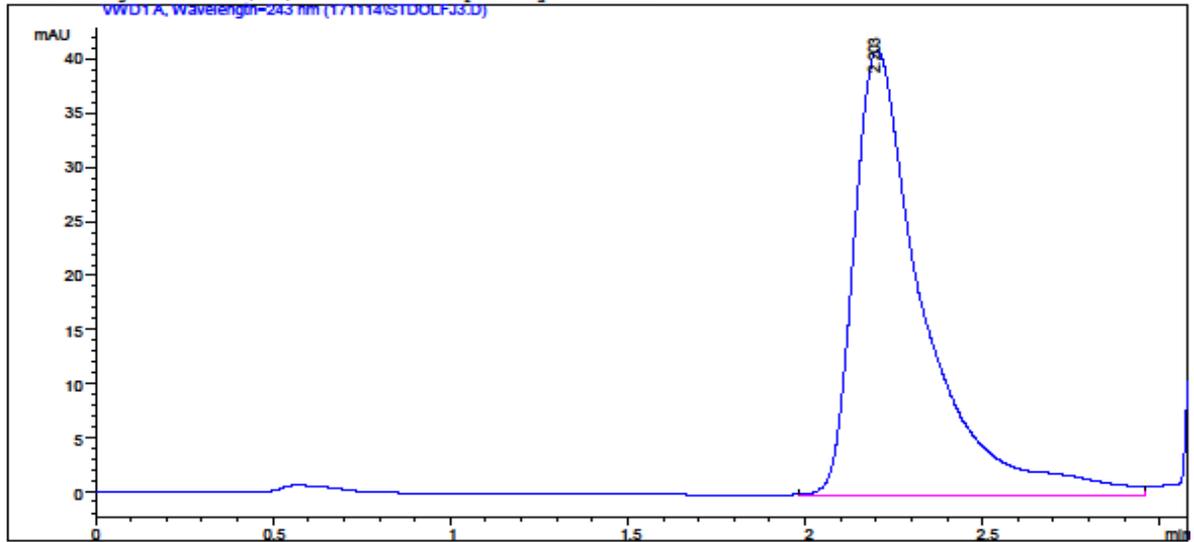
=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*  
=====

**Figura N°22. Primer cromatograma obtenido de la solución al 110%.**

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date   : 04/10/2016 02:48:48 p.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
=====
    
```



Area Percent Report

```

=====
Sorted By       : Signal
Multiplier      : 1.0000
Dilution        : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU*s	Height [mAU]	Area %
1	2.203	BB	0.1962	587.09827	41.19391	100.0000

Totals : 587.09827 41.19391

Results obtained with enhanced integrator!

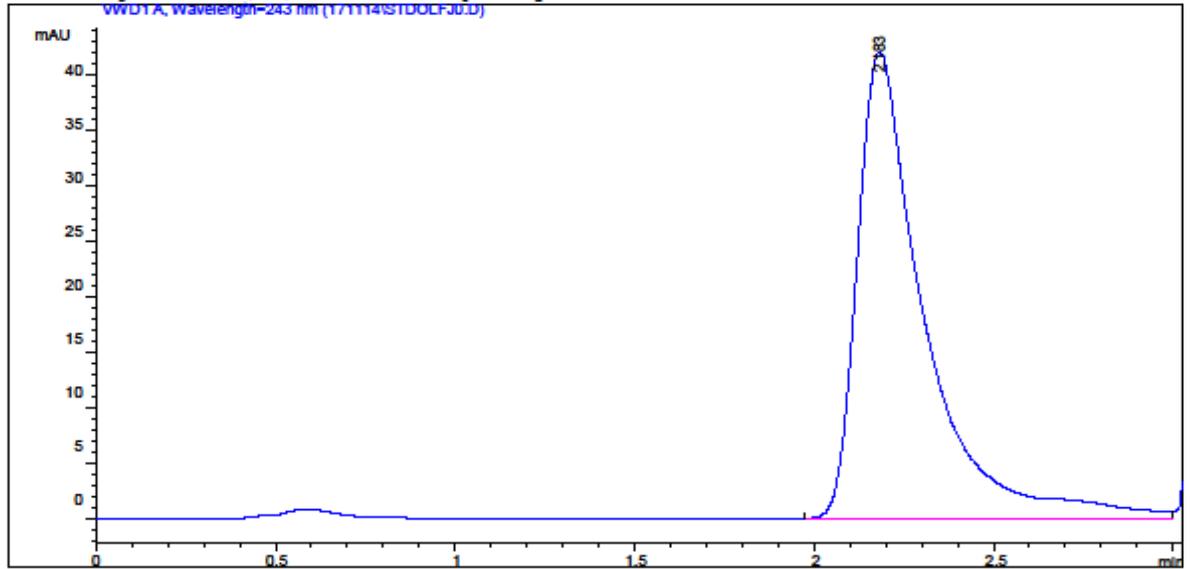
\*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°23. Segundo cromatograma obtenido de la solución al 110%.

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

=====
Injection Date : 05/10/2016 11:54:13 a.m.
Sample Name : Acetaminofen
Acq. Operator : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE_AC.M
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
=====
    
```



Area Percent Report

```

=====
Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.183	BB	0.1870	586.14917	42.04646	100.0000

Totals : 586.14917 42.04646

Results obtained with enhanced integrator!

\*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°24. Tercer cromatograma obtenido de la solución al 110%.

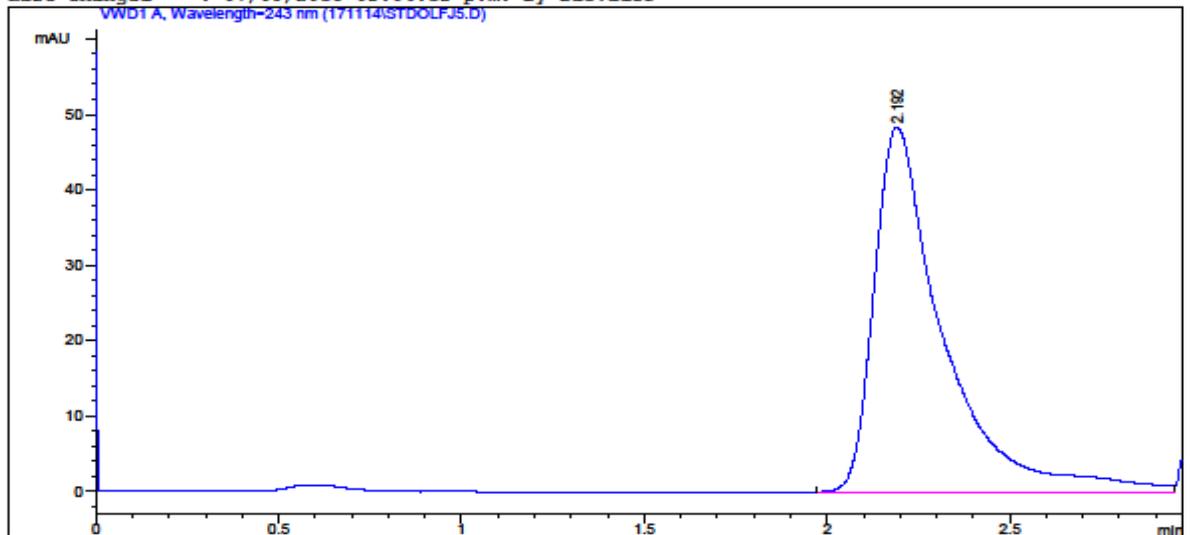
**-Solución al 120%.**

Data File C:\HPCHEM\1\DATA\171114\STDOLFJ5.D

Sample Name: Acetaminofen

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

-----  
Injection Date : 04/10/2016 02:59:52 p.m.  
Sample Name : Acetaminofen Location : -  
Acq. Operator : Salvador  
Acq. Instrument : Instrument 1  
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE AC.M  
Last changed : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador



-----  
Area Percent Report  
-----

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength-243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.192	BV	0.1882	635.91937	48.40613	100.0000

Totals : 635.91937 48.40613

Results obtained with enhanced integrator!

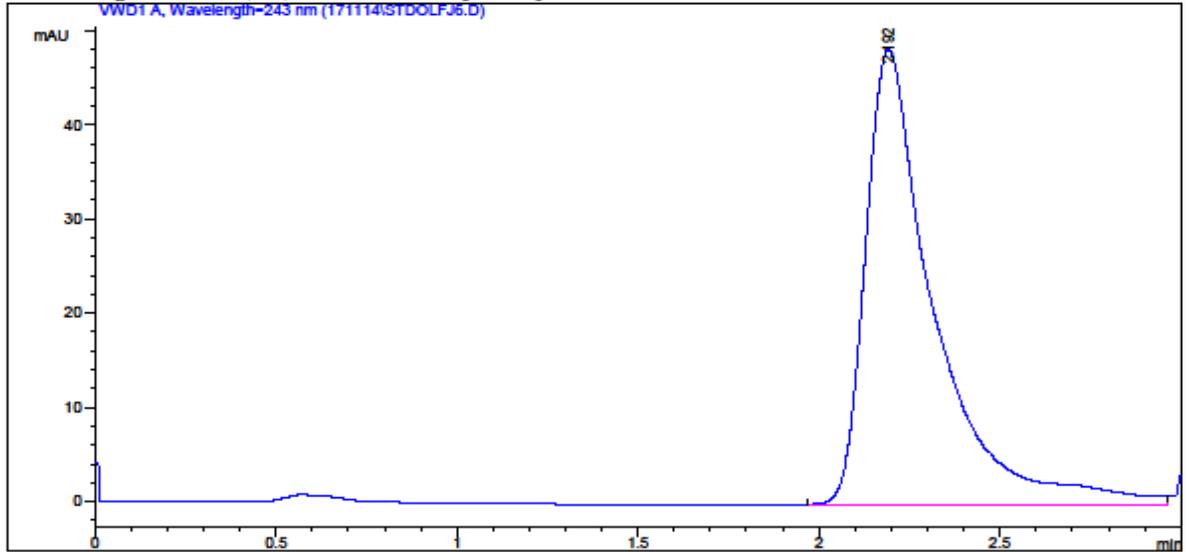
-----  
\*\*\* End of Report \*\*\*

**Figura N°25. Primer cromatograma obtenido de la solución al 120%.**

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

-----
Injection Date   : 04/10/2016 03:05:03 p.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Location        : -
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
    
```



Area Percent Report

```

-----
Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength-243 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.192	BB	0.1883	634.62122	48.26576	100.0000

Totals : 634.62122 48.26576

Results obtained with enhanced integrator!

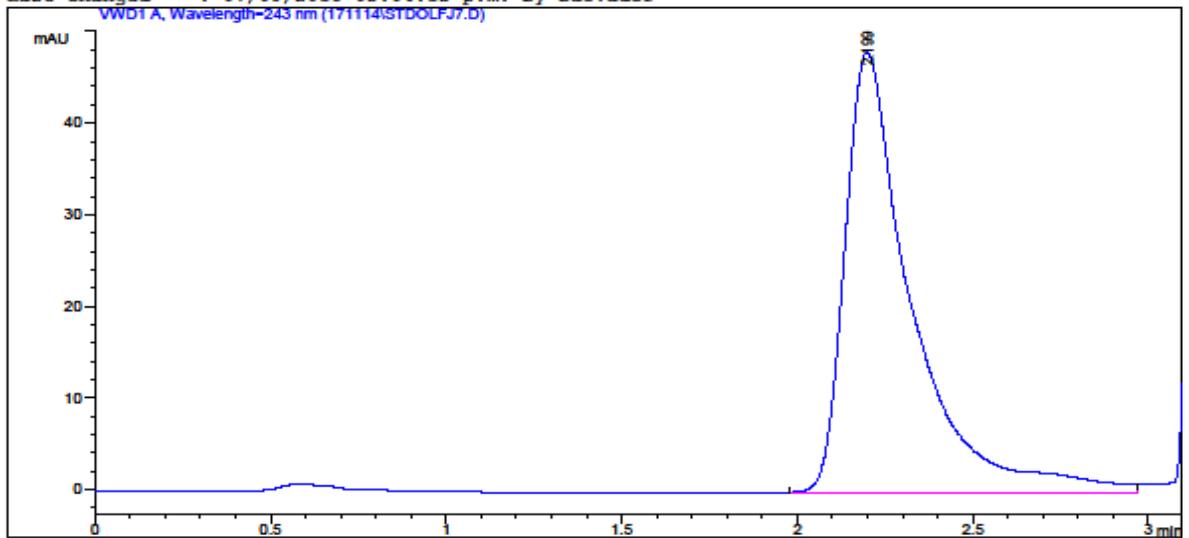
\*\*\* End of Report \*\*\*

Figura N°26. Segundo cromatograma obtenido de la solución al 120%.

Analisis de Dolofin grupo jueves ESTANDAR

```

-----
Injection Date   : 04/10/2016 03:11:01 p.m.
Sample Name     : Acetaminofen
Acq. Operator   : Salvador
Acq. Instrument : Instrument 1
Method          : C:\HPCHEM\1\METHODS\NOE.AC.M
Last changed    : 07/09/2016 03:04:15 p.m. by Salvador
    
```



-----  
 Area Percent Report  
 -----

```

Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength-243 nm

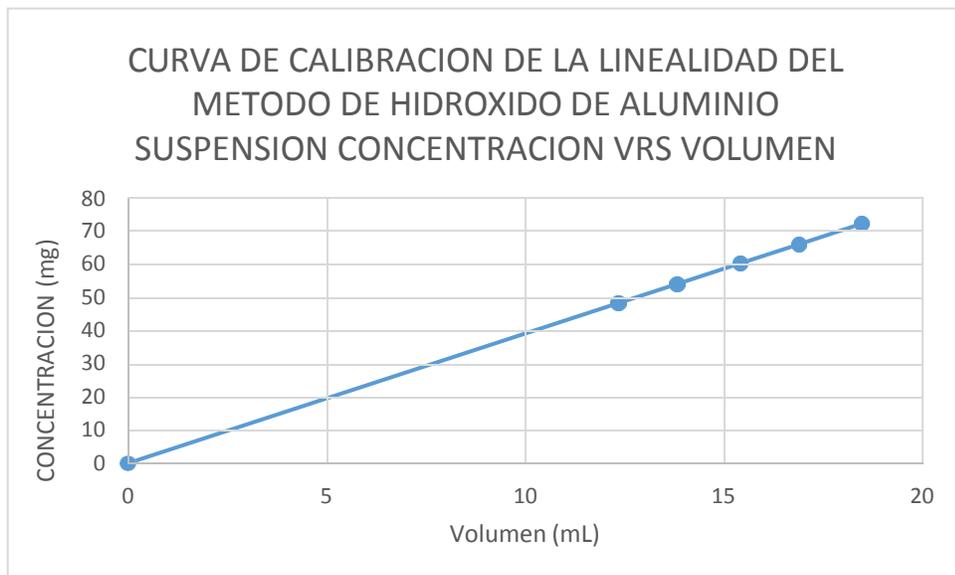
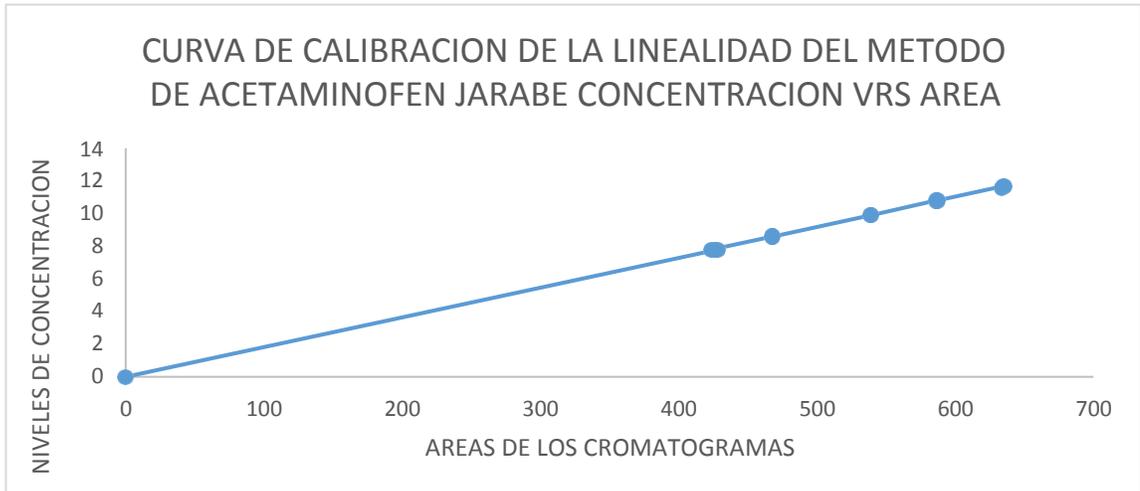
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	2.199	BB	0.1889	633.87640	48.02328	100.0000

Totals : 633.87640 48.02328

Results obtained with enhanced integrator!

-----  
 \*\*\* End of Report \*\*\*  
 -----

Figura N°27. Tercer cromatograma obtenido de la solución al 120%



**Figuras N°28 Curvas de calibración de la linealidad del método para acetaminofén jarabe e hidróxido de aluminio suspensión**

### **ANEXO N°3**

**Certificados de calibración de equipos y certificado de pureza del estándar de acetaminofén.**



**SERVICIOS TÉCNICOS DE INGENIERÍA, S.A. de C.V.**  
 79 Av. Norte y 7a. C. Pte. No. 4051, Col. Escalón.  
 San Salvador, El Salvador, C.A.  
 PBX: (503) 2264-4713 Fax: (503) 2263-3734  
 Email: informacion@setisa.com.sv \* www.setisa.com.sv

- Energía
- Telecomunicaciones
- Medio Ambiente
- Química Analítica
- Seguridad Industrial

**REPORTE DE SERVICIO**

Nº 1719

Fecha de Realización: 30 de septiembre de 2016

Cliente: Facultad de Química y Farmacia - UES.  
 Atención: Lic. Eusebio Ayala  
 Dirección:

Motivo de la Visita: Mantenimiento Preventivo  
 Equipo: Cromatografo liquido  
 Ubicación: laboratorio control de calidad  
 Modelo: Hewlett Packard Series 300 No. de Identificación Interno:  
 Número de Serie: DE91602158 - SP92110145 - DE54002921

Trabajo Realizado: Limpieza general del equipo  
 ✓ revisión de bombas y sellos de piston.  
 ✓ Pruebas de diagnostico al sistema.

Resultados: Equipo para pruebas de diagnostico realizadas.  
 Reportes con los resultados obtenidos se dejan en carpeta "Reportes Mantenimiento 30092016" en la PC

Observaciones:  
 Consumibles suscendos para reemplazo en una proxima visita de mantenimiento.  
 - 1 paquete de sellos de piston  
 - 1 paquete de filtros para valvula de purga.

REQUERIMIENTO DE REPUESTOS Y/O ACCESORIOS		
Cantidad	Descripción	Número de Parte

Ingeniero de Servicio	Cliente
Firma:	Firma:
Nombre: Lic. Sara Lago de Granados	Nombre: Eusebio Ayala



**Figura N°29. Certificado de Calibración del Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiencia (HPLC)**



## RECEPCIÓN DE EQUIPO

Facultad de Ingeniería y Arquitectura, Ciudad Universitaria, Final 25  
Avenida Norte, San Salvador, El Salvador, C. A.  
Teléfono: (503) 2225-2608  
[info@cim.gob.sv](mailto:info@cim.gob.sv); [www.cim.gob.sv](http://www.cim.gob.sv)



P-CIM-02:F7 Ed. 3

Ref. de Cotización:  
Nota anexa

Fecha de recepción:  
2016-06-15

Orden de Trabajo:  
037-06-2016

### 1. Información General

Destinatario Final: - Facultad de Química y Farmacia

Dirección Destinatario Final: Ciudad Universitaria, Final Av. Héroes y Martires del 30 de Julio, San Salvador, El Salvador.

Contacto: Lic. Salvador Castillo Arevalo Correo electrónico: Correo Electrónico

Teléfono: 7071 0400

Fax

Solicitado vía:

Teléfono

Correo

Página Web

Servicio Solicitado:

Calibración

Verificación

Homologación de certificados

¿Destinatario Final diferente de Solicitante?  Si  No

Nombre del solicitante: Lic. Salvador Castillo Arevalo

### 2. Descripción del Equipo

2 Balanzas Electronicas.

Marca:  
SHIMADZU

Tipo/ Modelo:  
AUY 220

Nº Identificación:

12050-5022-106-0021  
p215/2015

Nº Serie:

D449818099

Observación: se calibró una balanza. La otra balanza presenta error de hasta -2,6mg después del auto ajuste. Necesita revisión. Se recomienda definir un rango de uso.

### 3. Datos Metroológicos

Ver anexo

Rango de medición:  
0 a 220 g/

Lectura Mínima:  
0,000 1 g/

Clase de Precisión:  
1/1

Valores solicitados:  
10-200 g

Sitio de control:

CIM

In Situ

### 4. Requisitos del Servicio

Método de calibración a utilizar: TRES PRUEBAS: Excentricidad, Repetibilidad y Exactitud.

Fecha de inicio del servicio: miércoles, 15 de junio de 2016

Días estimados del servicio: 1 día

### 5. Revisión visual del equipo

¿Satisface las condiciones de recepción?  Si  No

Observaciones: Haga clic aquí para escribir texto.



### RECEPCIÓN DE EQUIPO

Facultad de Ingeniería y Arquitectura, Ciudad Universitaria, Final 25  
Avenida Norte, San Salvador, El Salvador, C. A.  
Teléfono: (503) 2225-2608  
[info@cim.gob.sv](mailto:info@cim.gob.sv); [www.cim.gob.sv](http://www.cim.gob.sv)



P-CIM-02:F7 Ed. 3

Nombre y Firma de quien entrega

Nombre y Firma de quien revisa

Figura N°30. Certificado de Calibración de Balanza Analítica.

**安丘市鲁安药业有限责任公司**  
**ANQIU LU'AN PHARMACEUTICAL CO.,LTD.**

No.35 Weixu North Road, Anqiu, Shandong, China

**Certificate of Analysis** REVISADO 30 SEP. 2010

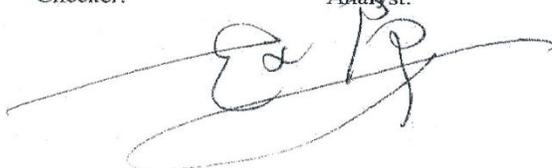
*"Acetaminofen"*

Product Name	Paracetamol "	COA No.	103577
Batch No.	20100716	Manufacturing Date	2010.07.16
Packing	25 kg/drum	Expiry Date	2014.07.16
Quantity	11000 kg	Standard	BP2009/USP32
Tests	Standards	Examinations	
Characteristics:	A white crystalline powder; odorless; slight bitterness.	Conforms	
Solubility:	Complies	Conforms	
Identification:	Positive	Positive	
Melting point:	168-172°C	169-170°C	
Loss on drying:	≤0.5%	0.06%	
Residue on ignition:	≤0.1%	0.03%	
Chloride:	≤0.014%	<0.014%	
Sulfate:	≤0.02%	<0.02%	
Heavy metals:	≤0.001%	<0.001%	
P-Aminophenol:	≤0.005%	<0.005%	
Sulfide:	To conform	Conforms	
Readily carbonizable substances:	To conform	Conforms	
Related substances:	To conform	Conforms	
Organic volatile impurities:	To conform	Conforms	
Assay:	99.0-101.0%	99.5%	
Conclusion: It conforms to BP2009/USP32			

QA Manager:

Checker:

Analyst:



24

**Figura N°31. Certificado de Pureza del Estándar de Acetaminofén 99.5%**

**ANEXO N°4**

**Monografías de Acetaminofén Jarabe e Hidróxido de Aluminio  
Suspensión**