

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



**DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO DEL METODO
ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE LOSARTAN POTASICO
TABLETAS DE 50 mg POR ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA.**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR
MELISSA MARIA CABRERA OSORIO
RODOLFO GIOVANNI GIRON GOMEZ**

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA

FEBRERO, 2012

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

ING. MARIO ROBERTO NIETO LOVO

SECRETARIA GENERAL

DRA. ANA LETICIA ZAVALA DE AMAYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. ANABEL DE LOURDES AYALA DE SORIANO

SECRETARIO

LIC. FRANCISCO REMBERTO MIXCO

COMITE DE TRABAJO DE GRADUACION

COORDINADORA GENERAL

Lic. María Concepción Odette Rauda Acevedo

**ASESORAS DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS.**

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

DOCENTES DIRECTORES

Licda. Norma Argentina Meléndez Medrano

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de manera especial el apoyo por parte del Laboratorio Farmacéutico Nacional, ya que nos brindó la oportunidad de realizar esta investigación poniendo a nuestra disposición sus instalaciones, equipos, todo el soporte técnico necesario, la formación y capacitación profesional para la realización del trabajo de investigación.

De igual manera queremos agradecerles profundamente a nuestros apreciables docentes directores, Licda. Norma A. Meléndez y MSc. Eliseo E. Ayala por aceptar el compromiso de asesorarnos en nuestra investigación, por compartir sus conocimientos, su experiencia y sobre todo por el tiempo dedicado a la realización de este trabajo, ya que sin la ayuda de ellos no hubiera sido posible llevar a cabo dicha investigación.

Melissa y Giovanni

DEDICATORIA

En primer lugar, quiero agradecerle a Dios Todopoderoso por haberme permitido llegar hasta aquí y culminar esta etapa de mi vida ya que nunca me soltó de su mano y siempre encontré en él la fuerza y el consuelo para seguir luchando.

En segundo lugar, quiero agradecer y dedicar este logro a las personas que más amo, mi madre Juanita, mi padre Aristides y a mi hermano Juan, por su comprensión, por su amor, por tener confianza en mí y saber que lograría terminar mis estudios universitarios y por apoyarme en todo momento.

Y en tercer lugar, dedico este triunfo a mis dos ángeles, mi abuela Francisca y mi abuelo Lito, que desde el principio me animaron a seguir adelante y a no desfallecer, se que desde el cielo guiaron cada uno de mis pasos y que al verme llegar hasta aquí estarían orgullosos de mí. Igualmente a mis demás familiares que han estado conmigo siempre apoyándome, mis tías, tíos, primos, primas, abuelo y abuelas. Y por último pero no menos importante, a todos mis amigos y amigas, a esas personas que compartieron conmigo tantos momentos de alegría, tristeza, frustración, desvelo, enojo, preocupación, etc. Gracias por compartir conmigo la vida universitaria. Siempre los llevaré en mi corazón.

Melissa Cabrera

DEDICATORIA

A Dios todo poderoso y al Espíritu Santo que me iluminó en toda la carrera de mi vida, estoy aquí agradeciendo por culminar esta etapa de la vida llena de alegrías y retos los cuales ayudaron a formarme en mi persona como un profesional para ser útil a Dios y a la sociedad.

Agradecimientos muy especiales a mi Mamá María Magdalena, Papá Julio César, Hermanos Julio César y Melissa Abigail a los cuales se que se sienten muy orgullosos de mi triunfo, que sin el apoyo y la confianza de ellos no me sintiera tan feliz GRACIAS FAMILIA!!

A todos mis amigos que siempre estuvieron allí para dar el apoyo, ánimo y comprensión: Jessica, Inés, Shunico, Margarita, Vanessa, Marcela, Mirssa, y a todos los demás que colaboraron en mi formación y desarrollo de toda mi carrera y trabajo, GRACIAS AMIGOS LOS APRECIO MUCHO.

A mis asesores por el tiempo, ayuda y colaboración muchas gracias.

Giovanni Girón

INDICE

	Pág
Resumen	
Capitulo I	
1.0 Introducción	xvii
Capítulo II	
2.0 Objetivos	
Capítulo III	
3.0 Marco Teórico	23
3.1 Historia de Validación	23
3.2 Método Analítico	23
3.3 Validación de Metodología Analítica	24
3.4 Parámetros para la Validación de Métodos Analíticos	24
3.5 Tipos de validación	46
3.6 Generalidades del Espectrofotómetro Ultravioleta Visible	48
3.7 Generalidades de Losartán Potásico	51
Capítulo IV	
4.0 Diseño Metodológico	61
4.1 Tipo de estudio	61
4.2 Investigación bibliográfica	61
4.3 Investigación de campo	61
4.4 Procedimiento Normalizado de Trabajo	62
4.5 Recursos a utilizar	62
4.5.1 Equipos	62
4.5.2 Material General	62
4.5.3 Material Volumétrico Clase A	62
4.6 Estándar de Referencia	63
4.7 Procedimiento	63
4.7.1 Método Analítico	63

4.7.2 Preparación de Soluciones Estándares de Losartán Potásico	63
4.7.3 Preparación de Soluciones Madres de Losartán Potásico	65
4.7.4 Preparación de Soluciones con Placebo Adicionado de Losartán Potásico	66
4.7.5 Condiciones Espectrofotométricas UV-VIS	67
4.8 Declaración de potencia de Losartán Potásico	67
4.9 Parte Experimental	68
4.9.1 Parámetros de Desempeño	68
Capítulo V	
5.0 Resultados y análisis de resultados	75
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	149
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones	152
Bibliografía	
Glosario	
Anexos	

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

1. Preparación de soluciones madre y placebo adicionado
2. Procedimiento detallado para cada parámetro de desempeño
3. Tabla estadística de la distribución t de Student
4. Certificado de calibración de balanza analítica
5. Certificado de calibración del Espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 2
6. Certificado de análisis de Losartán Potásico
7. Descripción y solubilidad de Losartán Potásico
8. Monografía Oficial de Losartán Potásico
9. Gráfica para Linealidad del Sistema
10. Gráfica para Linealidad del Método
11. Absorbancias obtenidas en el ensayo para Precisión del Sistema
12. Absorbancias obtenidas en el ensayo para Linealidad del Sistema
13. Absorbancias obtenidas en el ensayo para Linealidad del Método
14. Absorbancias obtenidas en el ensayo para Exactitud y Repetibilidad del Método
15. Absorbancias obtenidas en el ensayo para Precisión del Método
16. Absorbancias obtenidas en el ensayo para Estabilidad Analítica de la Muestra
17. Cuadro resumen de los parámetros de desempeño

INDICE DE CUADROS

CUADRO Nº

	Pág.
1. Resultados obtenidos para Precisión del Sistema en tabletas de Losartán Potásico 50 miligramos	100
2. Resultados obtenidos para Linealidad del Sistema en tabletas de Losartán Potásico 50 miligramos	107
3. Resultados de la cuantificación de Losartán Potásico presentes en tabletas de 50 miligramos para Linealidad del Método	118
4. Resultados de la cuantificación de Losartán Potásico presentes en tabletas de 50 miligramos para Exactitud y Repetibilidad del Método	124
5. Resultados de la cuantificación de Losartán Potásico presentes en tabletas de 50 miligramos para Precisión del Método	135
6. Resultados de la cuantificación de Losartán Potásico presentes en tabletas de 50 miligramos para Estabilidad Analítica de la Muestra	147
7. Cuadro resumen de los parámetros de desempeño	205

ABREVIATURAS

b_1 = Pendiente

b_0 = Ordenada al origen

CV = Coeficiente de variación o desviación relativa estándar

$CV_{y/x}$ = Coeficiente de variación de regresión

$|d_i|$ = Diferencia absoluta de la media aritmética de cada
condición de almacenaje respecto de la media aritmética
del análisis inicial

g = Gramos

gl = Grados de libertad

$IC(\beta_1)$ = Intervalo de confianza para la pendiente poblacional

$IC(\beta_0)$ = Intervalo de confianza para la ordenada al origen
Poblacional

$IC(\mu)$ = Intervalo de confianza de la media poblacional

LC = Límite de cuantificación

LD = Límite de detección

mg = Miligramos

n = Número de mediciones, recobros, blancos, muestras o
determinaciones

n_0 = Número de muestras del análisis inicial

r^2 = Coeficiente de determinación

S = Desviación estándar

S_b = Desviación estándar de los blancos

S_{b0} = Desviación estándar de la ordenada al origen

S_{b1} = Desviación estándar de la pendiente

S^2 = Varianza

\bar{X} = Media aritmética de x

\bar{y} = Media aritmética de y

\bar{y}_i = Media aritmética de cada condición de almacenaje

\bar{y}_0 = Media aritmética del análisis inicial

% = Porcentaje o recobro

RESUMEN

El Losartán Potásico es un medicamento que pertenece al cuadro básico de las instituciones de salud del país, dicho medicamento está indicado en el tratamiento de: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, en enfermedades renales en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria y como parte del tratamiento antihipertensivo, es un potente vasoconstrictor.

Por tal motivo, un Laboratorio Farmacéutico Nacional, se encuentra desarrollando tabletas de dicho principio activo con una concentración de 50 mg, y en el cual se realizó el presente trabajo, en el que se describe el proceso de determinación de los parámetros de desempeño: Precisión del Sistema, Linealidad del Sistema, Exactitud y Repetibilidad del Método, Linealidad del Método, Precisión del Método y Estabilidad Analítica de la Muestra (con el procedimiento estadístico de los resultados experimentales y criterios de aceptación), de un método analítico propio del Laboratorio Farmacéutico Nacional, en donde se realizó dicha investigación, durante un período de dos meses, para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas 50 mg, usando un Espectrofotómetro Ultravioleta Visible, marca Perkin Elmer, modelo Lambda 2, manteniendo constantes las condiciones ambientales del Laboratorio (temperatura y humedad relativa).

Se tomó como referencia la USP 31 y 34, pero en el primer libro de referencia solo se encontró la monografía del activo como materia prima (Losartán Potásico), en la segunda referencia se encontró dicha monografía como producto terminado (Losartán Potásico tabletas) con la diferencia que es un método por HPLC y en nuestro caso se trabajó con un método por Espectrofotometría Ultravioleta.

No se realizó la validación completa debido a la falta de ciertos insumos y herramientas. Se presenta un cuadro resumen que incluye cada uno de los siete parámetros de desempeño con su número de réplicas, criterios de aceptación, resultados y conclusiones.

Además se indican reactivos, materiales y equipos empleados, la preparación de las soluciones madres y soluciones con placebo adicionado de Losartán Potásico y las soluciones de los diferentes estándares de referencia, el procedimiento de preparación de las muestras para las diversas concentraciones, procedimientos y esquemas de análisis para cada parámetro de desempeño.

Al finalizar esta investigación podemos concluir que el método seleccionado para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas 50 mg es seguro y confiable en base a los resultados obtenidos que se encuentran dentro de las

especificaciones y atributos de calidad establecidos, manteniendo constantes las condiciones ambientales de trabajo como temperatura y humedad relativa, así como también utilizando Agua Desmineralizada de baja conductividad y estabilizando el equipo (Espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 2) antes de realizar las lecturas.

Se recomienda al Laboratorio donde se llevó a cabo esta investigación, evaluar el resto de los parámetros de desempeño que conforman una validación de método analítico, manteniendo constantes las condiciones de trabajo de temperatura y humedad relativa, y estabilizando como mínimo 40 minutos antes de realizar las lecturas de las muestras.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

Al desarrollar un nuevo medicamento es imprescindible que le acompañe un método analítico que permita cuantificar dicha formulación. Para asegurar confiabilidad, los métodos analíticos se someten a un proceso de validación el cual se fundamenta en la determinación de diversos parámetros de desempeño y se refiere a la evaluación estadística de los resultados obtenidos en la aplicación de técnicas analíticas, mediante pruebas convenientemente documentadas y demostrativas de que un método es lo suficientemente fiable a fin de producir el resultado previsto bajo condiciones definidas, como son: sistema analítico, intervalo de concentración, infraestructura y talento humano.

Los parámetros de desempeño son estadísticamente aquellas características de la validación que necesitan ser evaluadas para demostrar que un método es adecuado para la aplicación que se necesite y que corresponden a la siguiente lista: Precisión del Sistema, Linealidad del Sistema, Repetibilidad, Precisión del Método o Precisión Intermedia, Especificidad, Exactitud, Estabilidad Analítica de la Muestra, Límite de Detección, Límite de Cuantificación, Linealidad del Método, Tolerancia y Robustez.

Al determinar los parámetros de desempeño de un método analítico, no sólo se ven beneficiadas las industrias farmacéuticas al presentar una diversidad de ventajas, como por ejemplo disminuye el tiempo en el que se realiza el análisis y los costos, disminuye la posibilidad de error en los análisis; sino que principalmente es un beneficio social para todos aquellos pacientes que hacen uso de los medicamentos, ya que se obtienen productos garantizados y de buena calidad. La presente investigación se realizó en un Laboratorio Farmacéutico Nacional, que busca poner en práctica

procedimientos actualizados para fabricar sus medicamentos con calidad, en nuestro caso se trabajó con Losartán Potásico 50 mg por tableta, ya que es un medicamento en desarrollo, próximo a ser registrado por dicho Laboratorio y forma parte del cuadro básico de las instituciones de salud del país; uno de los requisitos para cumplir con este proceso es que el método analítico cumpla con los parámetros de desempeño, antes mencionados.

Además debido a la falta de insumos y herramientas, solamente se realizaron ciertos parámetros de desempeño, los cuales son: Precisión del Sistema, Linealidad del Sistema, Exactitud y Repetibilidad del Método, Linealidad del Método, Precisión del Método y Estabilidad Analítica de la Muestra; los cuales se aplicaron a un método analítico por Espectrofotometría Ultravioleta, manteniendo constantes las condiciones de temperatura y humedad relativa para tabletas de Losartán Potásico 50 mg. Utilizando un universo de tres lotes de 10,000 tabletas cada una y una muestra de placebo adicionado equivalente a 600 tabletas de Losartán Potásico 50 mg, y blancos para sus respectivos análisis; los resultados obtenidos se trabajaron en el programa Microsoft Excel 2007, durante un período de dos meses del año 2011 en un Laboratorio Farmacéutico Nacional, obteniendo resultados favorables utilizando el método seleccionado ya que cumplen con los criterios de aceptación para cada parámetro de desempeño desarrollado, concluyendo así que en base a los resultados obtenidos en esta investigación, el método analítico seleccionado es confiable, ya que dichos resultados cumplen con las especificaciones y atributos de calidad establecidos.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar los parámetros de desempeño del método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 miligramos por Espectrofotometría Ultravioleta.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 2.2.1 Elaborar el procedimiento normalizado de trabajo para la determinación de los parámetros de desempeño: Precisión del Sistema, Linealidad del Sistema, Exactitud y Repetibilidad del Método, Linealidad del Método, Precisión del Método y Estabilidad Analítica de la Muestra.
- 2.2.2 Elaborar el protocolo para la determinación de los parámetros de desempeño: Precisión del Sistema, Linealidad del Sistema, Exactitud y Repetibilidad del Método, Linealidad del Método, Precisión del Método y Estabilidad Analítica de la Muestra para cuantificar el contenido de Losartán Potásico tabletas de 50 miligramos por el método de Espectrofotometría Ultravioleta.
- 2.2.3 Determinar los siete parámetros de desempeño seleccionados al método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 miligramos.
- 2.2.4 Comprobar que el método seleccionado es seguro y confiable, en base a los resultados obtenidos.

2.2.5 Elaborar el informe técnico para la determinación de los parámetros de desempeño antes seleccionados.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Historia de Validación

El concepto de validación se remonta a la década del sesenta, en donde las prácticas de calidad se remitían al producto terminado, dando como resultado productos que no cumplían con sus especificaciones de uniformidad de contenido, contaminación cruzada y otros aspectos de interés, situación que se mantuvo por mucho tiempo, causando importantes problemas de salud. (7)

Años más tarde, la Food and Drug Administration (FDA), centró sus esfuerzos hacia la elaboración de políticas destinadas al estudio del proceso, más que al del producto. Esto fue rápidamente asimilado por la industria farmacéutica, que ante la necesidad de contar con procesos de fabricación estandarizados, comprobados y reproducibles, comenzó a apuntar en este sentido las actividades destinadas a la implementación de la calidad. De este modo nació el concepto de Validación de Procesos, el cual fue definido como: “Programa documentado que proporciona un alto grado de seguridad que un proceso específico genera consistentemente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados”. (7)

3.2 Método Analítico

Un Método Analítico se define como la descripción de la secuencias de actividades, recursos materiales y parámetros establecidos que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra. Como todo proceso de medición este debe ser confiable para ser utilizado con un propósito definido. La validación de métodos analíticos es el proceso por medio del cual se demuestra por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada; es decir cumple con su propósito.(3)

3.3 Validación de Metodología Analítica

La validación analítica, consiste en el establecimiento de una evidencia documentada que demuestre con alto grado de probabilidad, que el método es lo suficientemente fiable para producir el resultado previsto dentro de los intervalos definidos.⁽³⁾

3.4 Parámetros para la Validación de Métodos Analíticos: Las características de desempeño del método analítico se expresa en función de los siguientes parámetros analíticos⁽⁴⁾:

Linealidad del sistema.

Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.⁽⁴⁾

- **Metodología:** Un analista debe preparar por lo menos por triplicado 5 niveles de concentración de la solución de referencia ya sea por dilución o por pesadas independientes. Las concentraciones que se tomarán de referencia son: 80, 100 y 120%. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones de medición, reportar la relación concentración vrs. respuesta analítica. ⁽⁴⁾

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:**

$$r^2 \geq 0.98$$

$IC(\beta_1)$, no debe incluir el cero.

- La linealidad se determinará con la siguiente fórmula:

$$Y = b_1X + b_0$$

Siendo:

X = concentración de la muestra analizada

b_1 = valor de la pendiente

Y = respuesta

b_0 = termino independiente (ordenada al origen)

Para determinar la pendiente (b_1) se utilizará la siguiente fórmula:

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \quad (4)$$

n = Numero de mediciones (concentración–respuesta analítica)

Para determinar la constante b_0 (ordenada al origen) se utilizará la siguiente fórmula.

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n} \quad (4)$$

Para la interpretación estadística de la regresión lineal se determinará:

El coeficiente de determinación (r^2)

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)} \quad (4)$$

Intervalo de Confianza para la Pendiente.

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1} \quad (4)$$

Desviación estándar de la pendiente.

$$S_{b_1} = S_{y/x} \frac{1}{\sqrt{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}} \quad (4)$$

Desviación estándar de regresión.

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}} \quad (4)$$

Precisión del Sistema.

Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia. (4)

- **Metodología:** Un analista debe preparar por lo menos un sextuplicado de soluciones a la concentración del analito que represente el 100% de la muestra procesada para su medición; preparadas por dilución o por pesadas independientes. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones. (4)
Calcular, S y CV de la respuesta analítica.

Criterios de aceptación:

CV ≤ 1.5% para métodos físico-químicos.

CV ≤ 3% para métodos biológicos

Valores superiores deben ser justificados.

La Precisión del Sistema se determinará con las siguientes fórmulas:

Se calculará la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{\sum |\bar{X} - X_i|^2}{n-1}} \quad (4)$$

Siendo:

\bar{X} = valor promedio de Xi

X_i = representa cada uno de los valores individuales

S = respuesta

n = tamaño de la muestra

Coeficiente de variación

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100 \quad (4)$$

Donde:

–

y = Media aritmética

CV = Coeficiente de Variación

S = Desviación estándar

Exactitud y Repetibilidad del Método.

Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y métodos. (4)

– Metodología:

- a) Se conocen los componentes de la muestra y es posible preparar un placebo analítico.

Un analista debe preparar por sextuplicado (pesas independientes), el placebo analítico con el tipo de componentes que generalmente están

presentes en la muestra. A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica, adicionarle la cantidad de analito correspondiente al 100% de éste en la muestra. 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 analítico.

Determinar la cantidad recupera del analito.

b) 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 preparar por lo menos seis muestras adicionadas del analito, por ejemplo utilizando la mitad de la muestra analítica que originalmente requiere el método y adicionar el analito hasta completar lo que represente el 100% de éste en la muestra. Las muestras adicionadas deben ser analizadas por un mismo analista bajo las mismas condiciones utilizando como referencia la sustancia empleada en la adición de la muestra.

Determinar la cantidad recuperada del analito.

Cuando no sea posible adicionar de manera directa el analito a la muestra, la adición puede llevarse a cabo en algunas etapas del método. Se recomienda que la adición se lleve a cabo en las primeras etapas. Por ejemplo si una muestra se debe extraer, filtrar y diluir es conveniente que la adición se lleve a cabo antes de extraer ya que si existiera algún problema con la extracción o con la filtración, y el analito se adiciona al placebo analítico o la muestra hasta antes de diluir, puede lugar a resultados incorrectos.

Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo analítico o muestra adicionada, al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto de la cantidad adicionada expresada en porcentaje.

Calcular el promedio aritmético (\bar{y}), la desviación estándar (S), el coeficiente de variación (CV) y el intervalo de confianza para la media poblacional IC(μ) del porcentaje de recobro. (4)

– **Criterios de aceptación:**

El IC(μ) debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del porcentaje de recobro se incluya en el intervalo:

98 – 102% si el método es cromatográfico,

98 – 102% si el método es volumétrico,

97 – 103% si el método es químico o espectrofotométrico,

95 – 105% si el método es microbiológico,

El CV del porcentaje de recobro:

no debe ser de 2% si el método es cromatográfico,

no mayor de 2% si el método es volumétrico,

no mayor de 3% si es químico o espectrofotométrico,

no mayor de 5% si es microbiológico.

Cualquier otro criterio de aceptación deber ser justificado.

Media Aritmética.

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} \quad (4)$$

Donde:

–

y = Media aritmética

y = Valores obtenidos del ensayo

n = Número de mediciones o recobros, muestras o determinaciones.

Desviación Estándar

$$S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}} \quad (4)$$

Donde:

S = Desviación estándar

y = Valores obtenidos del ensayo

n = Número de mediciones o recobros o muestras o determinaciones.

Intervalo de Confianza para la Media Poblacional

$$IC(\mu) = y \pm t_{0,975n-1} \frac{S}{\sqrt{n}} \quad (4)$$

n = Número de mediciones o recobros o muestras o determinaciones, donde el coeficiente de variación no debe ser mayor al 3%.

Fórmula para obtener el Porcentaje de Recobro.

$$\% \text{ de Recobro} = (C_1 / C_2) \times 100\% \quad (4)$$

Donde:

C₁: Concentración recobrada en la muestra adicionada

C₂: Concentración adicionada a la muestra.

Precisión del Método o Precisión Intermedia.

Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia relativa obtenida entre determinaciones independientes realizadas en un mismo laboratorio, por diferentes analistas, en distintos días. (4)

- **Metodología:** Analizar por triplicado una muestra homogénea del producto que tenga un nivel cercano o igual al 100%, en dos días diferentes y por dos analistas diferentes. Utilizar de preferencia la misma sustancia de referencia y los mismos instrumentos y/o equipos. Reportar el contenido / potencia / valoración del analito de todas las muestras.

Calcular la media aritmética (\bar{y}), desviación estándar (S) y coeficiente de variación (CV) del contenido / potencia / valoración, empleando todos los resultados obtenidos. (4)

– **Criterios de aceptación:**

CV \leq 2% para métodos cromatográficos y volumétricos

CV \leq 3% para métodos químicos y espectrofotométricos

CV \leq 5% para métodos biológicos

Valores superiores deben justificarse

- Se calculará la media aritmética (\bar{y}), desviación estándar (S), coeficiente de variación (CV), usando las siguientes fórmulas:

Media Aritmética.

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} \quad (4)$$

Donde:

y = Media aritmética

y = Valores obtenidos del ensayo

n = Número de mediciones o recobros, muestras o determinaciones

Desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{\sum |\bar{X} - Xi|^2}{n-1}} \quad (4)$$

Siendo:

\bar{X} = valor promedio de Xi

X_i = representa cada uno de los valores individuales

S = respuesta

n = tamaño de la muestra

Coeficiente de Variación.

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100 \quad (4)$$

Donde:

\bar{y} = Media aritmética

CV = Coeficiente de Variación

S = Desviación estándar

Especificidad.

Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra. (4)

- **Metodología:** Partiendo de la experiencia en el análisis de la muestra, se deben establecer las posibles sustancias interferentes, y adicionar cantidades conocidas de estas, solas o combinadas a la muestra y evaluar su respuesta al método, bajo las mismas condiciones de análisis.

Si no se cuenta con los posibles productos de degradación, se pueden emplear, dependiendo de la naturaleza química del analito y si es posible, las siguientes condiciones para favorecer la inestabilidad del analito en la muestra:

1. Someter el analito, el placebo y la muestra en un horno a 70° - 120°C o a 20°C por debajo del punto de fusión del analito de 2 a 4 semanas.
2. Exponer el analito, placebo y muestra a la luz ultravioleta, fluorescente y/o humedad relativa por un tiempo determinado.
3. Hacer soluciones del analito, ajustando el pH de 1 a 2 y/o de 10 a 12 y someterlas a 60°C – 80°C por un tiempo apropiado.
4. Para formas farmacéuticas líquidas o semisólidas, adicionar peróxido de hidrógeno para favorecer oxidación del analito. (4)

– **Criterios de aceptación:**

La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito.

Estabilidad Analítica de la Muestra.

Propiedad de una muestra, preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas. (4)

- **Metodología:** El analista debe establecer la etapa de análisis en la cual se desea evaluar la estabilidad, además de determinar si en dicha etapa es posible fraccionar (muestras dependientes) o no (muestras independientes) y las condiciones de almacenaje.

Para determinar la estabilidad analítica para muestras dependientes, el analista debe procesar hasta la etapa preestablecida por lo menos por triplicado una muestra homogénea. Fraccionar cada una de las preparaciones de acuerdo a las condiciones de almacenaje de interés. Terminar el análisis de una de las fracciones de cada preparación (contenido / potencia / valoración inicial). Proseguir el análisis de cada una de las fracciones al término de cada condición de almacenaje, utilizando una solución de referencia recientemente preparada, si el método contempla el uso de una solución de referencia. Reportar el contenido / potencia / valoración de cada fracción.

Para determinar la estabilidad analítica para muestras independientes, a partir de una muestra homogénea, el analista debe analizar por triplicado (contenido / potencia / valoración inicial). Simultáneamente y de la misma muestra, procesar el número de muestras necesarias para cada condición de almacenaje hasta la etapa preestablecida (preparaciones) al menos por triplicado. Proseguir el análisis de cada una de las preparaciones al término de cada condición de almacenaje, utilizando una solución de referencia recientemente preparada, si

el método contempla el uso de una solución de referencia. Reportar el contenido / potencia / valoración de cada preparación.

Calcular la media aritmética del análisis inicial (\bar{y}_0) y de cada condición de almacenaje (\bar{y}_i). Calcular la diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje respecto del análisis ($|d_i|$).⁽⁴⁾

– **Criterios de aceptación:**

$|d_i| \leq 2\%$ para métodos cromatográficos y volumétricos.

$|d_i| \leq 3\%$ para métodos químicos o espectrofotométricos.

$|d_i| \leq 5\%$ para métodos biológicos.

Cualquier otro criterio de aceptación, debe ser justificado.

- Se calculará la media aritmética del análisis inicial (\bar{y}_0), media aritmética del análisis de cada condición de almacenaje (\bar{y}_i) y la diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje respecto de la media aritmética del análisis inicial ($|d_i|$), usando las siguientes fórmulas⁽⁴⁾:

Media aritmética del análisis inicial

$$\bar{y}_0 = \frac{\sum y_0}{n_0} \quad (4)$$

Donde

n_0 = número de muestras del análisis inicial

Media aritmética del análisis de cada condición de almacenaje.

$$\bar{y}_i = \frac{\sum y_i}{n_i} \quad (4)$$

Donde

n_i = número de muestras del análisis de la i-ésima condición de almacenaje.

Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje respecto de la media aritmética del análisis inicial.

$$|d_i| = |\bar{y}_i - \bar{y}_0| \quad (4)$$

Límite de Detección.

Concentración mínima del analito en una muestra, que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas. (4)

- **Metodología:** Este procedimiento aplica a métodos que utilizan instrumentos para medir la respuesta analítica y que presentan una señal de ruido basal.

Un analista debe determinar la respuesta de muestras blanco (reactivos, placebos analíticos, etc., según proceda) y la respuesta de muestras analíticas (analito, placebos adicionados, según proceda) en un intervalo de concentraciones del analito que incluya la especificación de la prueba de impurezas límite. Determinar aquella cantidad del analito que genere una respuesta con respecto a la muestra blanco en una proporción de por lo menos de 3 a 1, lo que corresponde a la concentración asociada al límite de detección. Este procedimiento se utiliza para verificar el límite de detección estimado por otros procedimientos. (4)

- **Criterio de aceptación:**

El Límite de Detección debe ser menor a la especificación de la prueba de impurezas límite.

Límite de Detección con base en una curva de calibración y desviación estándar de los blancos.

- **Metodología:** Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como a no instrumentales. Un analista debe preparar por lo menos 3 concentraciones de la sustancia de interés (analito, placebos adicionados, etc.; según proceda) a valores menores o que incluya la especificación de la prueba de impurezas

límite; ya sea por dilución o por pesada independiente del analito. 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 ($IC(\beta_1)$).

Para los blancos, calcular la desviación estándar (S_b), de los blancos. ⁽⁴⁾

Calcular el límite de detección con la siguiente ecuación:

$$LD = \frac{3.3 \times S_b}{b_1}$$

El valor de LD debe ser verificado utilizando el procedimiento de la señal de ruido.

– **Criterios de aceptación:**

$$r^2 \geq 0.98$$

$IC(\beta_1)$, no debe incluir el cero.

Cualquier otro criterio de aceptación, debe ser justificado.

Límite de Detección con base en la curva de calibración y la desviación estándar de regresión.

- **Metodología:** Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como no instrumentales. Un analista debe preparar por lo menos 3 concentraciones de la sustancia de interés (analito, placebos adicionados, etc.; según proceda) a valores menores o que incluya la especificación de la prueba de impurezas límite; ya sea por dilución o por pesada independiente del analito. Medir las respuestas analíticas.

- 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 ($IC(\beta_1)$). Calcular el límite de detección con la siguiente ecuación.

$$LD = \frac{3.3 \times S_{y/x}}{b_1}$$

El valor estimado de LD debe ser verificado utilizando el procedimiento de la señal de ruido. (4)

- **Criterio de aceptación:**

$$r^2 \geq 0.98$$

$IC(\beta_1)$, no debe incluir el cero.

Cualquier otro criterio de aceptación, debe ser justificado.

Límite de Detección con base en la curva de calibración y la desviación estándar de la ordenada al origen.

- **Metodología:** Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como no instrumentales. Un analista debe preparar por lo menos 3 concentraciones de la sustancia de interés (analito, placebos adicionados, etc.; según proceda) a valores menores o que incluya la especificación de la prueba de impurezas límite; ya sea por dilución o por pesada independiente del analito. 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 ($IC(\beta_1)$). Calcular el límite de detección con la siguiente ecuación:

$$LD = \frac{3.3 \times S_{b_0}}{b_1}$$

El valor de estimado de LD debe ser verificado utilizando el procedimiento de la señal de ruido. (4)

– **Criterios de aceptación:**

$$r^2 \geq 0.98$$

IC(β_1), no debe incluir el cero.

Cualquier otro criterio de aceptación, debe ser justificado.

- Se calculará la pendiente (b_1), coeficiente de determinación (r^2), intervalo de confianza para la pendiente IC(β_1) para la curva de calibración y desviación estándar de los blancos (S_b).

Pendiente

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \quad (4)$$

Donde

n = número de mediciones (concentración – respuesta analítica).

Coeficiente de Determinación

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)} \quad (4)$$

Intervalo de Confianza para la pendiente

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1} \quad (4)$$

$$S_{b_1} = S_{y/x} \frac{1}{\sqrt{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}} \quad (4)$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}} \quad (4)$$

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n} \quad (4)$$

Desviación estándar de los blancos

$$S_b = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}} \quad (4)$$

Donde

n = número de blancos

Límite de Cuantificación.

Concentración mínima del analito, que puede ser determinada con precisión y exactitud estables, bajo las condiciones de operación establecidas.

Para la estimación del límite de cuantificación se sugieren los siguientes procedimientos⁽⁴⁾:

Señal de Ruido.

- **Metodología:** Este procedimiento aplica a métodos que utilizan un instrumento para medir la respuesta analítica y que presentan una señal de ruido basal. Un analista debe determinar la señal de muestras blanco (reactivos, placebos, etc., según proceda) y la señal analítica de muestras (analito, placebos adicionados, según proceda) a concentraciones conocidas del analito, inferiores o que incluya la especificación del contenido / valoración de la prueba de impurezas. 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. Es necesario verificar que dicha cantidad corresponda al límite de cuantificación, evaluando la exactitud y repetibilidad del valor estimado. ⁽⁴⁾

– **Criterio de aceptación:**

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

Limite de Cuantificación con base en la curva de calibración y la desviación estándar de los blancos.

- **Metodología:** Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como a no instrumentales. Un analista debe preparar por lo menos 3 concentraciones de la sustancia de interés (analito, placebos adicionados, etc., según proceda) a valores menores o que incluya la especificación de contenido / valoración de la prueba de impurezas, ya sea por dilución o por pesada independiente del analito.

Simultáneamente, preparar por lo menos 5 blancos (reactivos, placebos, etc., según proceda). Medir las respuestas analíticas. Calcular el valor de la pendiente (b_1), el coeficiente de determinación (r^2) y el intervalo de confianza para la pendiente $IC(\beta_1)$. Para los blancos, calcular la desviación estándar de los blancos. Calcular el límite de cuantificación con la siguiente ecuación:

$$LC = \frac{10 \times S_b}{b_1}$$

Evaluar la exactitud y repetibilidad del valor estimado del límite de cuantificación. (4)

– **Criterios de aceptación:**

$$r^2 \geq 0.98$$

$IC(\beta_1)$, no debe incluir el cero.

Cualquier otro criterio de aceptación, debe ser justificado.

Límite de Cuantificación con base en la curva de calibración basado en la desviación estándar de regresión.

- **Metodología:** Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como a no instrumentales. Un analista debe preparar por lo menos 3 concentraciones de la sustancia de interés (analito, placebos adicionados, etc., según proceda) a valores menores o que incluya la especificación de contenido / valoración de la prueba de impurezas, ya sea por dilución o por pesada independiente del analito.

Medir las respuestas analíticas. 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 ($IC(\beta_1)$). Calcular el límite de cuantificación con la siguiente ecuación:

$$LC = \frac{3.3 \times S_{y/x}}{b_1}$$

Evaluar la exactitud y repetibilidad del valor estimado del límite de cuantificación. (4)

- **Criterio de aceptación:**

$$r^2 \geq 0.98$$

$IC(\beta_1)$, no debe incluir el cero.

Cualquier otro criterio de aceptación, debe ser justificado.

Límite de Cuantificación con base en la curva de calibración y desviación estándar de la ordenada al origen.

- **Metodología:** Este procedimiento aplica tanto a métodos instrumentales como a no instrumentales. Un analista debe preparar por lo menos 3 concentraciones de la sustancia de interés (analito, placebos adicionados, etc., según proceda) a valores menores o que incluya la especificación de contenido / valoración de la

prueba de impurezas, ya sea por dilución o por pesada independiente del analito.

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 ($IC(\beta_1)$). Calcular el límite de cuantificación con la siguiente ecuación:

$$LC = \frac{3.3 \times S_{b_0}}{b_1}$$

Evaluar la exactitud y repetibilidad del valor estimado del límite de cuantificación. (4)

– **Criterio de aceptación:**

$$r^2 \geq 0.98$$

$IC(\beta_1)$, no debe incluir el cero.

Cualquier otro criterio de aceptación, debe ser justificado.

- Se calculará la pendiente (b_1), coeficiente de determinación (r^2), intervalo de confianza para la pendiente $IC(\beta_1)$ para la curva de calibración y desviación estándar de los blancos (S_b).

Pendiente

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \quad (4)$$

Donde

n = número de mediciones (concentración – respuesta analítica).

Coeficiente de Determinación

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)} \quad (4)$$

Intervalo de Confianza para la pendiente

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1} \quad (4)$$

$$S_{b_1} = S_{y/x} \frac{1}{\sqrt{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}} \quad (4)$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}} \quad (4)$$

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n} \quad (4)$$

Desviación estándar de los blancos

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

Donde

n = número de blancos

Tolerancia.

Reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos, por el analista de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación como pueden ser: equipos, columnas. La robustez y la tolerancia son conceptos diferentes, ya que el primero se refiere a la influencia de factores internos del método, mientras que la tolerancia, se refiere a factores externos del método. (4)

- **Metodología:** Se deben establecer aquellos factores ajenos al método como diferentes equipos, lotes de reactivos, columnas, etc., que se puedan presentar al reproducir el método en otras condiciones de uso. Fijar por lo menos 2 condiciones de uso y analizar una misma muestra por lo menos por triplicado a cada condición. Reportar el contenido / potencia / valoración del analito de todas las muestras.

Calcular la media aritmética (\bar{y}), desviación estándar (S) y coeficiente de variación (CV) del contenido / potencia / valoración. (4)

- **Criterios de aceptación:**

CV \leq 2% para métodos cromatográficos y volumétricos.

CV \leq 3% para métodos químicos y espectrofotométricos.

CV \leq 5% para métodos biológicos. (4)

- Se calculará la media aritmética (\bar{y}), desviación estándar (S), coeficiente de variación (CV), usando las siguientes fórmulas:

Media Aritmética.

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} \quad (4)$$

Donde:

\bar{y} = Media aritmética

y = Valores obtenidos del ensayo

n = Número de mediciones o recobros, muestras o determinaciones

Desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X - Xi|^2}{n-1}} \quad (4)$$

Siendo:

\bar{X} = valor promedio de X_i

X_i = representa cada uno de los valores individuales

S = respuesta

n = tamaño de la muestra

Coeficiente de Variación.

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100 \quad (4)$$

Donde:

\bar{y} = Media aritmética

CV = Coeficiente de Variación

S = Desviación estándar

Robustez.

Capacidad del método analítico de mantener un desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método. (4)

- **Metodología:** Se deben establecer aquellos factores instrumentales (temperatura de la columna, presión en la columna, velocidad de flujo, etc.) y/o factores no instrumentales (pH de fases, volúmenes de solventes orgánicos para una extracción, etc.), relacionados al propio método, que se considere críticos. En cada condición de operación distinta; así como la condición normal, analizar la misma muestra por lo menos por triplicado. Reportar el contenido / potencia / valoración del analito para las muestras de condición normal de operación y para la(s) muestra(s) de la otra(s) condición(es) de operación, expresada(s) como %.(4)

– **Criterios de aceptación:**

$|d_i| \leq 2\%$ para métodos cromatográficos y volumétricos.

$|d_i| \leq 3\%$ para métodos químicos y espectrofotométricos.

$|d_i| \leq 5\%$ para métodos biológicos. (4)

Se calculará la media aritmética de la condición normal de operación (\bar{y}_0) y de cada condición de operación diferente a la condición normal (\bar{y}_i). Calcular la diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición respecto a la condición normal ($|d_i|$). (4)

Media aritmética de la condición normal de operación

$$\bar{y}_0 = \frac{\sum y_0}{n_0} \quad (4)$$

n_0 = número de muestras del análisis inicial

Media aritmética del análisis de cada condición de operación diferente a la condición normal.

$$\bar{y}_i = \frac{\sum y_i}{n_i} \quad (4)$$

n_i = número de muestras del análisis de la i-ésima condición de almacenaje.

Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición respecto de la media aritmética de la condición normal.

$$|d_i| = |\bar{y}_i - \bar{y}_0| \quad (4)$$

3.5 Tipos de Validación.

Validación Prospectiva: Se realiza cuando la verificación del cumplimiento de las condiciones establecidas para un proceso o método analítico, se llevan a

cabo antes de la comercialización del producto. Este tipo de validación se aplica cuando se elabora un nuevo método analítico. Es típico en los laboratorios de investigación y desarrollo, y se realiza de acuerdo a un protocolo perfectamente planificado. Comprende el estudio de todos los criterios necesarios para demostrar el buen funcionamiento del método.⁽⁸⁾

Validación Retrospectiva: Se realiza cuando la idoneidad del proceso o método analítico, se basa en la garantía constatada a través de los datos analíticos del producto ya comercializado. Se aplica a métodos no validados previamente y de los que se tiene una amplia historia de resultados. Este tipo de validación se aplicará para métodos por: cromatografía líquida, métodos espectrofotométricos y métodos volumétricos.⁽⁸⁾

La validación retrospectiva es el estudio para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que estaba previsto sobre la base de una revisión y análisis de información histórica.⁽⁸⁾

Validación Concurrente: Estudio para demostrar y establecer evidencia documentada de que un proceso hace lo que debe hacer basado en información generada durante una implementación real del proceso.⁽⁸⁾

Revalidación: La introducción de un cambio que pueda afectar la idoneidad del método analítico establecido por la validación, podrá exigir una nueva validación, es decir una revalidación total o parcial de dicho método analítico. Los criterios a estudiar se deciden en función del tipo de cambio efectuado.⁽⁸⁾

Entre los motivos que exigen una revalidación tenemos:

- Cambios importantes en la matriz del producto.
- Cambios importantes en el método analítico.
- Cambios en las especificaciones.⁽⁸⁾

3.6 Generalidades del Espectrofotómetro Ultravioleta Visible.

La espectrofotometría Ultravioleta-visible es una técnica analítica que permite determinar la concentración de un compuesto en solución. Se basa en que las moléculas absorben las radiaciones electromagnéticas y a su vez que la cantidad de luz absorbida depende de forma lineal de la concentración. Para hacer este tipo de medidas se emplea un espectrofotómetro, en el que se puede seleccionar la longitud de onda de la luz que pasa por una solución y medir la cantidad de luz absorbida por la misma. (7)

Las ventajas de la espectrofotometría sobre otros métodos analíticos de laboratorio son varias: es rápida, precisa, versátil, fácil de usar y eficiente en costo.

El fundamento de la espectroscopía se debe a la capacidad de las moléculas para absorber radiaciones, entre ellas las radiaciones dentro del espectro Ultravioleta-visible. Las longitudes de onda de las radiaciones que una molécula puede absorber y la eficiencia con la que se absorben dependen de la estructura atómica y de las condiciones del medio (pH, temperatura, fuerza iónica, constante dieléctrica), por lo que dicha técnica constituye un valioso instrumento para la determinación y caracterización de biomoléculas.(7)

La espectrofotometría ultravioleta-visible usa haces de radiación del espectro electromagnético, en el rango Ultravioleta de 80 a 400 nm, principalmente de 200 a 400 nm y en el de la luz visible de 400 a 800 nm, por lo que es de gran utilidad para caracterizar los materiales en la región ultravioleta y visible del espectro.

Características del sistema

- Las muestras en solución se ponen en una pequeña celda de Sílice.
- Se utilizan dos lámparas: una de Hidrógeno o Deuterio para la región Ultravioleta, y una de Tungsteno / halógeno para la región visible.

- Se utiliza también una celda de referencia que contiene sólo solvente.
- La luz pasa simultáneamente por la celda de muestra y la celda de referencia.
- El espectrómetro compara la luz que pasa por la muestra con la que pasa por la celda de referencia.
- La radiación transmitida es detectada y el espectrómetro obtiene el espectro de absorción al barrer la longitud de onda de la luz que pasa por las celdas. (7)

Aplicaciones del sistema

La espectrometría Ultravioleta-Visible se utiliza habitualmente en la determinación cuantitativa de soluciones de iones metálicos de transición y compuestos orgánicos muy conjugados. (7)

Soluciones de iones metálicos de transición.

Las soluciones de iones metálicos de transición pueden ser coloreadas (es decir, absorben la luz visible) debido a que los electrones en los átomos de metal se pueden excitar desde un estado electrónico a otro. El color de las soluciones de iones metálicos se ve muy afectado por la presencia de otras especies, como algunos aniones o ligandos. Por ejemplo, el color de una solución diluida de sulfato de cobre es muy azul; agregando amoníaco se intensifica el color y cambia la longitud de onda de absorción máxima. (7)

Compuestos orgánicos.

Los compuestos orgánicos, especialmente aquellos con un alto grado de conjugación, también absorben luz en las regiones del espectro electromagnético visible o ultravioleta. Los disolventes para estas determinaciones son a menudo el agua para los compuestos solubles en agua, o el etanol para compuestos orgánicos solubles. Los disolventes orgánicos pueden tener una significativa absorción de Ultravioleta, por lo que no todos los disolventes son adecuados para su uso en espectrometría Ultravioleta-Visible.

El etanol absorbe muy débilmente en la mayoría de longitudes de onda. La polaridad y el pH del disolvente pueden afectar la absorción del espectro de un compuesto orgánico. La tirosina, por ejemplo, aumenta su máximo de absorción y su coeficiente de extinción molar cuando aumenta el pH de 6 a 13, o cuando disminuye la polaridad de los disolventes. (7)

Aunque los complejos de transferencia de carga también dan lugar a colores, éstos son a menudo demasiado intensos para ser usados en mediciones cuantitativas.

La ley de Beer-Lambert establece que la absorbancia de una solución es directamente proporcional a la concentración de la solución. Por tanto, la espectrometría Ultravioleta-Visible puede usarse para determinar la concentración de una solución. Es necesario saber con qué rapidez cambia la absorbancia con la concentración. Esto puede ser obtenido a partir de referencias (las tablas de coeficientes de extinción molar) o, con más exactitud, determinándolo a partir de una curva de calibración. (7)

Absorbancia.

La absorbancia A de una solución se define mediante la ecuación:

$$A = -\log T = \log \frac{I_0}{I}$$

Donde I es la intensidad de la luz con una longitud de onda específica.

I_0 es la intensidad de la luz antes de que entre a la muestra (intensidad de la luz incidente). (7)

Aspectos Cuantitativos de las Mediciones de Absorción Ley de Beer.

La Absorbancia de una especie en solución homogénea es directamente proporcional a su actividad óptica, longitud del paso óptico y su concentración.

Es una relación empírica que relaciona la absorción de luz con las propiedades del material atravesado.

$$C_{mx} = \frac{A_{mx} \times C_{st}}{A_{st}} \times FD$$

Donde:

Cst: concentración del estándar.

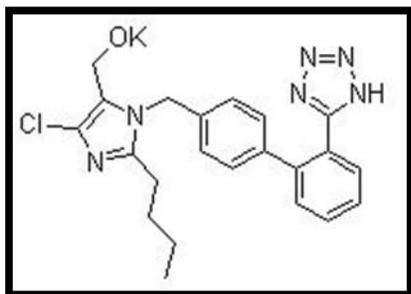
FD: Factor de Dilución de la muestra.

Amx: Absorbancia de la muestra.

Ast: Absorbancia del Estándar. (7)

3.7 GENERALIDADES DE LOSARTAN POTÁSICO.

Losartán Potásico (2)



Sinónimos:

1*H*-Imidazole-5-methanol, 2 butyl-4-chloro-1-[[2'- (1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, monopotassium salt.

2-Butil-4-cloro-1-[*p*-(*o*-1*H* -tretrazol-5-ilfenil)bencil] imidazol-5-metanol, sal monopotásica. (2)

Contenido:

El Losartán Potásico contiene no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de C₂₂H₂₂ClKN₆O, calculado con respecto a la base anhidra y exenta de disolventes. (2)

Peso Molecular:

461,00⁽²⁾

Fórmula Molecular:

C₂₂H₂₂ClKN₆O⁽²⁾

Propiedades Fisicoquímicas:

El Losartán Potásico es un polvo blanco o blanquecino. Fácilmente soluble en agua, soluble en alcohol isopropílico; poco soluble en acetonitrilo.⁽⁵⁾

Indicaciones terapéuticas:

Es un antagonista de los receptores de angiotensina II (AT1). Está indicado en el tratamiento de:

- Hipertensión como monofármaco o asociado a otros antihipertensivos.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tratamiento de la microalbuminaria y proteinuria en pacientes con diabetes tipo II.
- Tratamiento en la prevención del accidente cerebro vascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda ⁽¹¹⁾.

Mecanismo de acción y efecto terapéutico:

La angiotensina II (formada de la angiotensina I), en una reacción catalizada por la angiotensina (AS, kininasa II), es un vasoconstrictor potente, la hormona vaso activa primaria del sistema renina-angiotensina, componente importante en la pato-fisiología de la hipertensión. También estimula la secreción de la aldosterona por la corteza suprarrenal ⁽¹¹⁾.

Losartán y su metabolito activo principal bloquean los efectos vasoconstrictores de las aldosterona-secreciones de angiotensina II bloqueando selectivamente la unión de la angiotensina II al receptor AT1 encontrando en muchos tejidos finos,

(músculo liso vascular, glándula suprarrenal) y cardiovascular; provocando una vasodilatación y un bloqueo de la secreción de aldosterona, por el bloqueo selectivo sobre la angiotensina II a nivel de los receptores AT1 ⁽¹¹⁾.

Estos receptores se encuentran diseminados en toda la musculatura lisa vascular, riñones, corazón y glándulas suprarrenales. ⁽¹¹⁾.

Losartán y su principal metabolito, no exhibe ninguna actividad parcial del agonista en el receptor AT2; pero si tiene afinidad mucho mayor (cerca de 10,000 veces más) para el receptor AT1 que para el receptor AT2. Los estudios In Vitro indican que Losartán es un inhibidor reversible, competitivo del receptor AT1. El metabolito activo es 10 a 40 veces más potentes por peso que Losartán y parece ser un inhibidor reversible, no competitivo del receptor AT1 ⁽¹¹⁾.

Farmacocinética y farmacodinamia:

Absorción: Losartán por vía oral se absorbe bien y sufre un metabolismo de primer paso en el que se forman un metabolito ácido carboxílico y metabolitos inactivos. La biodisponibilidad sistémica de Losartán administrado por vía oral es de 33% aproximadamente. Losartán alcanza concentraciones máximas en el plasma en una hora y su metabolito activo en tres a cuatro horas ⁽¹¹⁾.

Distribución:

El 99% más de Losartán y de su metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas principalmente a la albúmina. El volumen de Losartán es de 34 litros. Estudios en ratas indican que el Losartán atraviesa poco o nada la barrera hematoencefálica ⁽¹¹⁾.

Metabolismo:

Alrededor del 14% de una dosis oral de Losartán es convertido en un metabolito activo. Tras la administración oral de Losartán potásico marcado con C14 la

radiactividad del plasma es atribuida principalmente al Losartán y a su metabolito activo ⁽¹¹⁾.

En 1% aproximadamente de los sujetos estudiados la conversión de Losartán en su metabolito activo fue mínima, además del metabolito activo se forman metabolitos inactivos que incluyen dos metabolitos principales por hidroxilación de la cadena lateral butílica y un metabolito menos un glucorónido N-2 tetrazólico ⁽¹¹⁾.

Eliminación:

La depuración plasmática de Losartán es de unos 600 mL/min. y la de su metabolito activo es de unos 50 mL/min. Sus depuraciones renales son respectivamente de unos 74 mL/min. y 26 mL/min. Aproximadamente 4% de una dosis oral de Losartán es excretada sin cambio en la orina y 6% en forma de su metabolito activo. Con las dosis orales de Losartán potásico de hasta 200 mg, la farmacocinética de Losartán y de su metabolito activo es lineal.

Durante la administración de 100 mg una vez al día ni Losartán ni su metabolito activo se acumulan significativamente en el plasma ⁽¹¹⁾.

Losartán y sus metabolitos se eliminan principalmente por las vías biliar y urinaria ⁽¹¹⁾.

Durante la administración de Losartán la supresión de la retroacción negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina causa un aumento de la actividad de la renina plasmática lo cual a su vez aumenta la angiotensina II en el plasma ⁽¹¹⁾.

Losartán es un antagonista oral de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1). La angiotensina II se une al receptor AT1 que se encuentra en muchos tejidos (músculo vascular liso, glándula suprarrenal, riñones, corazón) y produce varias e importantes acciones biológicas, incluyendo vasoconstricción y liberación de aldosterona. La angiotensina II también estimula la proliferación de las células musculares lisas. Los resultados de los bioensayos de fijación y

farmacológicos indican que se une selectivamente al receptor AT1. In vitro e in vivo, tanto Losartán como su metabolito farmacológicamente activo, el ácido carboxílico (E-3174), bloquean todas las acciones fisiológicas importantes de la angiotensina II, independientemente de su origen o vía de síntesis (11).

Durante la administración de Losartán, la eliminación de la retroacción negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina da lugar a un aumento de la actividad de renina plasmática que, a su vez, produce elevaciones de la angiotensina II en el plasma. Incluso con estas elevaciones, se mantienen la acción antihipertensiva y la supresión de la concentración plasmática de aldosterona, lo que indica que se logra un bloqueo eficaz de los receptores de angiotensina II. Se desconoce el efecto fisiológico del aumento de angiotensina II en plasma (11).

Losartán se une selectivamente al receptor AT1, y no se une a otros receptores hormonales o canales de iones importantes en la regulación cardiovascular, ni los bloquea. Además, Losartán no inhibe la ECA (cininasa II), la enzima que degrada la bradicinina. En consecuencia, Losartán no va acompañado de efectos no directamente relacionados con el bloqueo de los receptores AT1, como la potenciación de los efectos mediados por la bradicinina o la producción de edemas (Losartán 1,7%, placebo 1,9%). Las consecuencias potenciales sobre los receptores AT2 se desconocen (11).

Se ha demostrado que Losartán bloquea las respuestas a angiotensina I y angiotensina II sin modificar la respuesta a la bradicinina, un hallazgo compatible con el mecanismo de acción específico de Losartán. Por el contrario, se ha visto que los inhibidores de la ECA bloquean las respuestas a la angiotensina I y aumentan las respuestas a la bradicinina sin alterar la respuesta a la angiotensina II, lo que permite una distinción farmacológica entre Losartán y los inhibidores de la ECA (11).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Losartán potásico o a cualquiera de sus componentes de este producto. El Losartán debe utilizarse con precaución en los pacientes con enfermedades hepáticas. Se requiere reajustes en la dosis de los pacientes con cirrosis alcohólica ligera a moderada ya que la biodisponibilidad del fármaco puede aumentar hasta 5 veces ⁽¹¹⁾.

Precauciones y advertencias:

Deterioro de la función renal: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles se han reportado cambios en la función renal que incluyen insuficiencia renal; estos cambios se pueden revertir al suspender la terapia ⁽¹¹⁾.

El Losartán puede aumentar los efectos hipotensores de los anestésicos generales utilizados en cirugías. Por lo tanto, debe ser administrado con precaución previamente a una intervención quirúrgica. Si durante la anestesia o el procedimiento, se desarrollase una hipotensión debida al bloqueo de la angiotensina II, puede ser corregida mediante la expansión de volumen ⁽¹¹⁾.

No se ha estudiado adecuadamente la sustitución de un inhibidor de la ECA por Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca estable.

No se ha estudiado adecuadamente el uso concomitante de Losartán e inhibidores de la ECA.

No se debe usar con diuréticos ahorradores de potasio.

Advertencia de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo: ⁽¹¹⁾.

Cuando se usa en el segundo o tercer trimestre de embarazo, los fármacos que actúan por el mismo mecanismo que Losartán pueden provocar daño o incluso muerte en el feto.

Losartán no debe ser usado durante el embarazo. Cuando se ha detectado embarazo, se debe dejar de usar Losartán lo antes posible.

Madres lactantes: (11).

Se desconoce si Losartán es excretado en leche materna, pero Losartán y su metabolito activo son excretados en la leche en ratas. Las madres lactantes deben dejar de usar Losartán, debido a la posibilidad de daño a niños lactantes.

Interacciones medicamentosas: (11).

Los inhibidores de enzimas de Citocromo P450, tales como Fluconazol redujeron la formación del metabolito activo del fármaco.

Losartán puede incrementar los niveles de potasio en la sangre, lo cual puede conducir a serios problemas cardíacos (arritmias). Por consiguiente, el uso concomitante de otras sustancias que incrementen el potasio en la sangre, tales como diuréticos ahorrador de potasio espironolactona, triamterene y amiloride. Suplementos potásicos o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden conducir a incrementos peligrosos de suero de potasio.

El efecto antihipertensivo de Losartán puede reducirse mediante fármacos antiinflamatorios como: Indometacina, Ibuprofeno, Aspirina y Naproxeno.

El Losartán no afecta la farmacocinética de la Digoxina, Hidroclorotiazida, Warfarina. Cimetidina, Fenobarbital y Ketoconazol.

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos: (11).

No se han observado interacciones al administrar Losartán con otros antihipertensivos. El tratamiento con dosis elevadas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con Losartán.

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio: ⁽¹¹⁾.

Dado que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden producir hipercalemia, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos susceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio no se recomienda.

Reacciones secundarias y adversas: ⁽¹¹⁾.

Los efectos adversos digestivos (diarrea, 2.4% y dispepsia, 1.3%) fueron ligeramente superiores a los placebos. En menos del 1% de los pacientes se observó hipotensión por ortostática y síncope y algunos efectos efectos músculo esquelético detectados con una frecuencia algo mayor que el placebo fueron mialgia (1,1% frente 0.38% para el Losartán y el placebo, respectivamente), calambres musculares (1% frente 0.9%), dolor de espalda (1.8% frente 1,2%) y dolor de piernas (1% frente al 0%).

Los efectos adversos sobre el sistema nervioso central son mareos (35%) e insomnio (1.4%).

También se han comunicado cefaleas, astenia y fatiga, pero estos también fueron observados y con mayor frecuencia en los pacientes tratados con placebo.

Los efectos sobre el sistema respiratorio que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Losartán fueron congestión nasal (3.4% frente 3.3%), tos (3.4% frente 3.3%) e infecciones del tracto respiratorio superior (7.9% frente 6.9%).

El Losartán produce menos tos que los inhibidores de la enzima de conversión al no inhibir la kinasa II de la enzima convertidora que se cree es la responsable de la tos, que estos fármacos producen en muchos pacientes.

Otros efectos adversos que aparecieron con frecuencia menor o igual que el placebo fueron las faringitis.

Dosificación: (11).

- Tomar una tableta de Losartán potásico cada 24 horas.
- Losartán puede administrarse con otros hipotensores.
- Losartán puede administrarse con o sin alimentos.
- La dosis inicial es de 50 mg una vez al día, el efecto antihipertensivo máximo ese alcanza 3-6 semanas después de iniciar el tratamiento. Se puede incrementar la dosis a 100 mg al día dependiendo de la respuesta de la tensión arterial.
- Para pacientes tratados con dosis alta de diuréticos se recomienda dosis inicial 25 mg una vez al día.
- En pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria, el tratamiento debe comenzar con 50 mg de Losartán una vez al día, y puede incrementarse hasta 100 mg al día, dependiendo de la respuesta de la tensión arterial.

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de Estudio:

Prospectivo: Porque se realizaron análisis para obtener datos reales que sirvieron para evaluar los parámetros de desempeño (Precisión del Sistema, Linealidad del Sistema, Exactitud y Repetibilidad del método, Linealidad del Método, Precisión del Método y Estabilidad Analítica de la muestra).

Experimental: Porque se realizaron los análisis de forma práctica donde obtuvimos datos en el área de Control de Calidad de un Laboratorio Farmacéutico Nacional, se determinaron los parámetros de desempeño para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg, por espectrofotometría ultravioleta, en un periodo de dos meses del año 2011 y los análisis estadísticos de los resultados se tabularon en el mismo período. La evaluación se realizó utilizando blancos, placebos analíticos, placebos adicionados y estándar, por pesada individual.

4.2 Investigación Bibliográfica:

Para el desarrollo del presente trabajo de graduación la investigación bibliográfica se llevó a cabo en:

- Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia, "Dr. Benjamín Orozco", de la Universidad de El Salvador (UES).
- Biblioteca de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM).
- Biblioteca del Laboratorio Nacional Privado, donde se llevó a cabo la investigación.
- Internet.

4.3 Investigación de campo:

Universo: Tres lotes de 10,000 tabletas de Losartán Potásico 50 mg. (ensayos pilotos). Con un peso promedio de 142.50 mg por tableta

Muestra: Se usó placebo adicionado (cantidad de Placebo Analítico + Analito) equivalente a 600 tabletas de Losartán Potásico 50 mg.

4.4 Procedimiento Normalizado de Trabajo.

El desarrollo del Programa Normalizado de Trabajo incluyó el Protocolo de determinación de parámetros de desempeño, que consistió en un plan escrito que indicó cómo éste fue conducido, incluyendo las características del producto, equipo de análisis, y puntos de decisión en lo que constituye un resultado de prueba aceptable (criterios de aceptación, ver Capítulo V).⁽⁴⁾

Este documento se revisó y autorizó antes de ser ejecutado. Una vez finalizado el estudio, el protocolo y los resultados sirvieron de base para documentar que la Metodología Analítica se comportó según lo previsto.

El protocolo fue estructurado en orden secuencial, donde se siguió paso a paso las indicaciones establecidas.

4.5 Recursos a utilizar:

4.5.1 Equipos:

- Balanza analítica, Mettler Toledo.
- Agitador eléctrico.
- Espectrofotómetro ultravioleta-visible Lambda 2 marca Perkin Elmer.

4.5.2 Material General:

- Vaso de precipitado con capacidad de 100 mL, 250 mL.
- Embudo cónico.
- Papel filtro Whatman # 1
- Jeringa con capacidad de 10 mL

4.5.3 Materiales Volumétricos Clase A:

- Balón volumétrico de 100.0 mL

- Balón volumétrico de 50.0 mL
- Balón volumétrico de 25.0 mL
- Pipeta volumétrica de 1.0 mL.

4.6 Estándar de Referencia.

- Losartán Potásico (99.70% b.s.)

4.7 Procedimiento:

4.7.1 Método Analítico Interno por el Laboratorio Farmacéutico Nacional.

Método espectrofotométrico ultravioleta en medio acuoso utilizando como primer diluyente Agua desmineralizada para obtener un pico máximo a la longitud de onda de 205 nm y utilizando como blanco Agua desmineralizada.

4.7.2 Preparación de Soluciones Estándares de Losartán Potásico.

Solución Estándar (80%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 10.0 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. Tomar una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con agua desmineralizada y homogenizar. Para obtener una concentración de 4 ug/mL de Losartán Potásico.

Solución Estándar (90%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 11.25 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y

homogenizar. Tomar una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con agua desmineralizada y homogenizar. Para obtener una concentración de 4.5 ug/mL.

Solución Estándar (100%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 12.5 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar volumen con agua desmineralizada y homogenizar.

Tomar una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con agua desmineralizada y homogenizar. Para obtener una concentración de 5 ug/mL de Losartán Potásico.

Solución Estándar (110%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 13.75 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.

Tomar una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con agua desmineralizada y homogenizar. Para obtener una concentración de 5.5 ug/mL de Losartán Potásico.

Solución Estándar (120%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 15.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por

15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.

Tomar una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con agua desmineralizada y homogenizar. Para obtener una concentración de 6 ug/mL de Losartán Potásico.

4.7.3 Preparación de Soluciones Madres de Losartán Potásico.

Solución Madre (80%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 10.0 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.1 mg / mL).

Solución Madre (90%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 11.25 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.1125 mg / mL).

Solución Madre (100%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 12.5 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.125 mg / mL).

Solución Madre (110%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 13.75 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.1375 mg / mL).

Solución Madre (120%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 15.0 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.150 mg / mL).

4.7.4 Preparación de Soluciones con Placebo Adicionado de Losartán Potásico.**Solución placebo adicionado (80%) de Losartán Potásico.**

Pesar exactamente el equivalente a 20.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, adicionar 51.25 mg de placebo analítico, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.

Solución placebo adicionado (100%) de Losartán Potásico.

Pesar exactamente el equivalente a 25.0 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, adicionar 46.25 mg de placebo analítico, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50

mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.

Solución placebo adicionado (120%) de Losartán Potásico.

Pesar exactamente el equivalente a 30.0 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, adicionar 41.25 mg de placebo analítico, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.

4.7.5 Condiciones Espectrofotométricas UV-VIS.

Celda de cuarzo para UV 21-Q-10 Starna

Longitud de Onda 205 nm

Temperatura ambiente

4.8 Declaración de potencia de Losartán Potásico.

Las tabletas de Losartán Potásico contiene no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de Losartán Potásico*.

*Declaración de potencia propia del Laboratorio Farmacéutico Nacional.

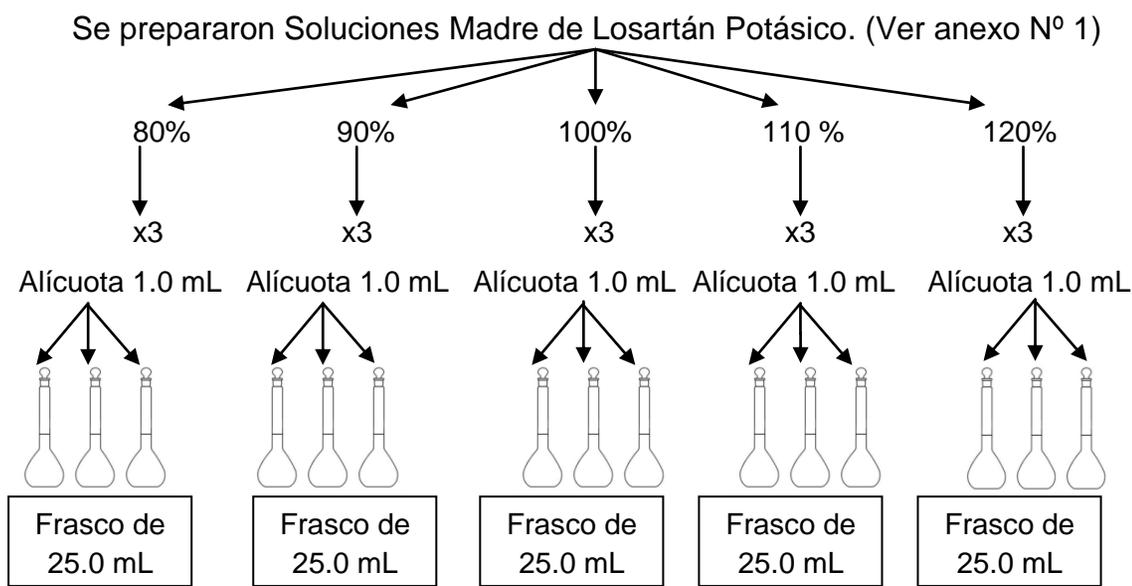
4.9 Parte Experimental

4.9.1 Parámetros de Desempeño.

Linealidad del Sistema (Procedimiento detallado, ver Anexo N° 2):

Esquema de dilución para la Linealidad del Sistema

Linealidad del sistema

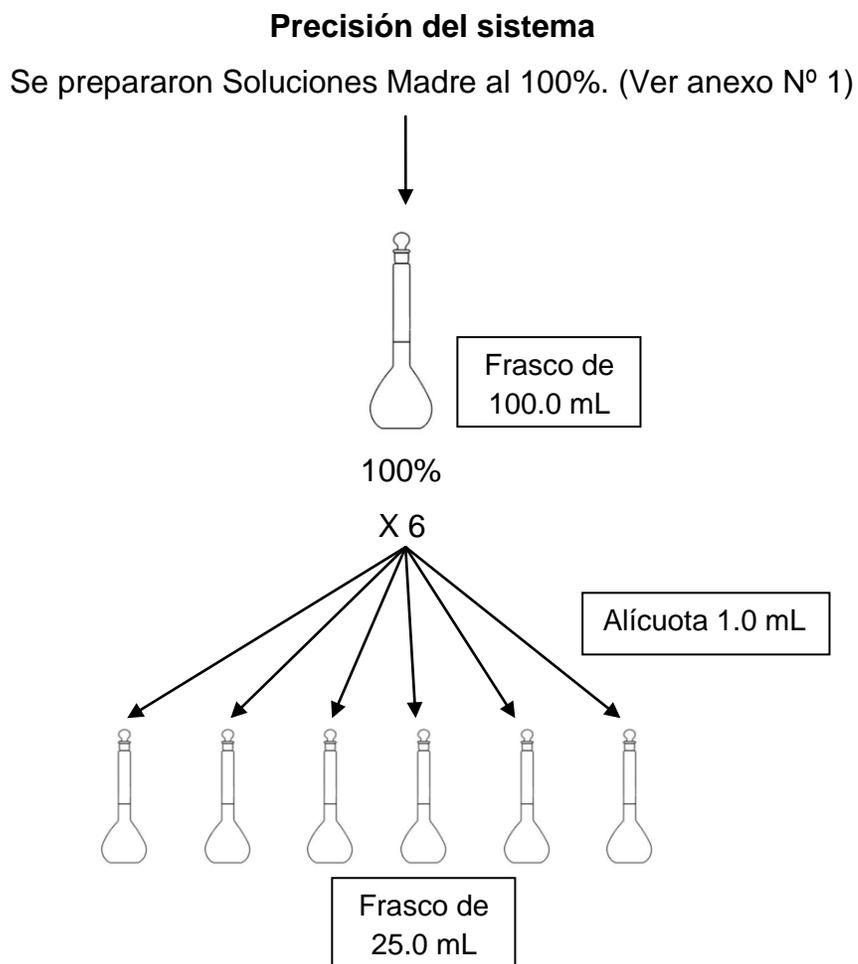


- Frasco volumétrico de 25.0 mL
- Medio de dilución: Agua desmineralizada
- Longitud de onda: 205 nm.

Nota: Los resultados obtenidos para Linealidad del Sistema se trabajaron en el programa Microsoft Office Excel 2007 y se presentan en el Cuadro N° 2.

Precisión del Sistema (Procedimiento detallado, ver Anexo N° 2):

Esquema de dilución para la Precisión del Sistema



- Frasco volumétrico de 100.0 y 25.0 mL
- Medio de dilución: Agua desmineralizada
- Longitud de onda: 205 nm.

Nota: Los resultados obtenidos para Precisión del Sistema se trabajaron en el programa Microsoft Office Excel 2007 y se presentan en el Cuadro N° 1.

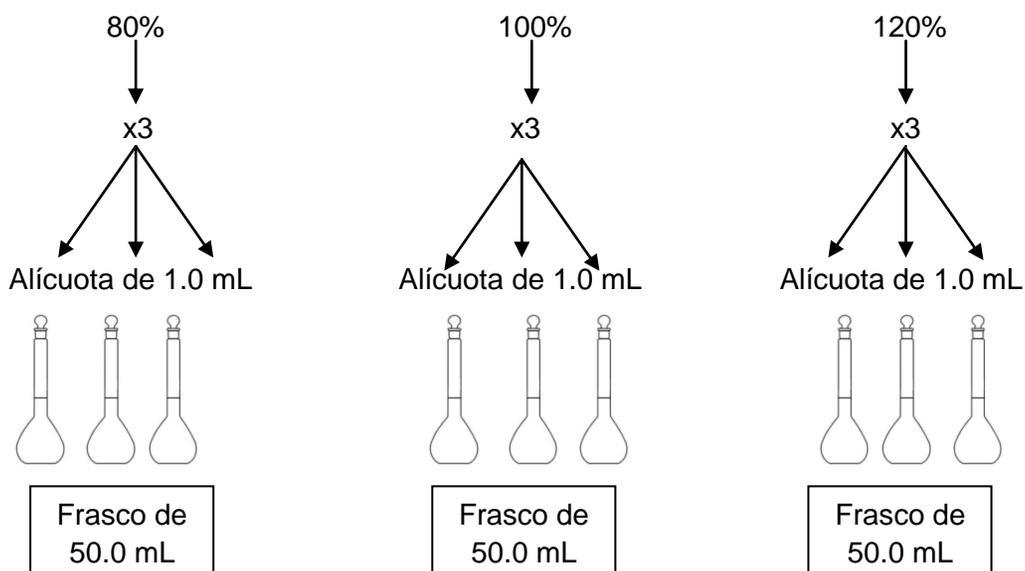
Linealidad del Método (Procedimiento detallado, ver Anexo N° 2):

Esquema de dilución para la Linealidad del Método

Linealidad del método

Se prepararon pesadas independientes de solución placebo adicionado. (Ver anexo

N°1)



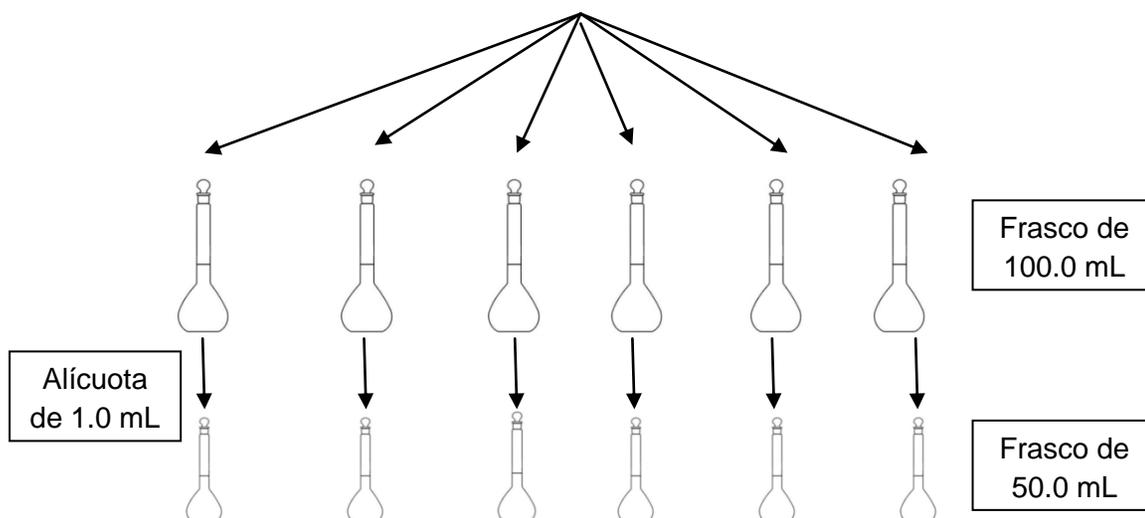
- Frasco volumétrico de 50.0 mL
- Medio de dilución: Agua desmineralizada
- Longitud de onda: 205 nm.
- Factor de dilución: $(100 \times 50) / 1 = 5000$
- Estándar de Losartán Potásico

Nota: Los resultados obtenidos para Linealidad del Método se trabajaron en el programa Microsoft Office Excel 2007 y se presentan en el Cuadro N° 3.

Exactitud y Repetibilidad del Método (Procedimiento detallado, ver Anexo N° 2):

Esquema de dilución para la Linealidad del Sistema
Exactitud y Repetibilidad del Método

Se prepararon por pesadas independientes 6 concentraciones al 100% de solución Placebo Adicionado. (Ver anexo N° 1)



- Frasco volumétrico de 50.0 mL
- Medio de dilución: Agua desmineralizada
- Longitud de onda: 205 nm.
- Factor de dilución: $(100 \times 50) / 1 = 5000$
- Estándar de Losartán Potásico

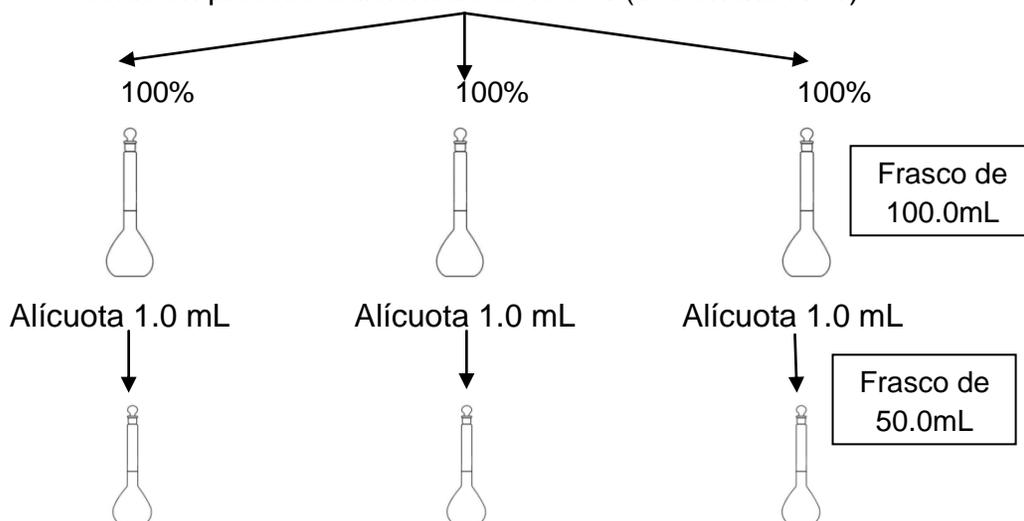
Nota: Los resultados obtenidos para Exactitud y Repetibilidad del Método se trabajaron en el programa Microsoft Office Excel 2007 y se presentan en el Cuadro N° 4.

Precisión del Método o Precisión Intermedia (Procedimiento detallado, ver Anexo N° 2):

Esquema de dilución para la Precisión del Método o Precisión Intermedia

Precisión del Método o Precisión Intermedia:

Se prepararon pesadas independientes en 2 días y 2 analistas diferentes de la solución placebo adicionado al 100%. (Ver anexo N° 1)



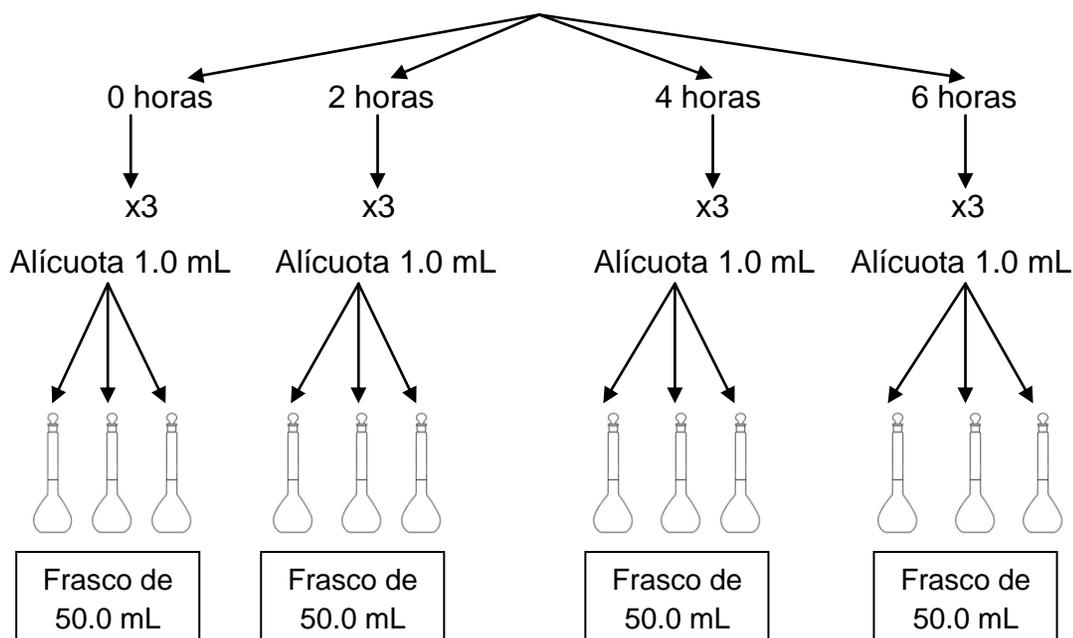
- Frasco volumétrico de 50.0 y 100.0 mL.
- Medio de dilución: Agua desmineralizada
- Longitud de onda: 205 nm.
- Factor de dilución: $(100 \times 50) / 1 = 5000$
- Estándar de Losartán Potásico

Nota: Los resultados obtenidos para Precisión del Método se trabajaron en el programa Microsoft Office Excel 2007 y se presentan en el Cuadro N° 5.

Estabilidad Analítica de la Muestra (Procedimiento detallado, Ver Anexo N° 2):

Estabilidad Analítica de la Muestra

Se guardaron tres soluciones de muestra de la prueba de Exactitud y Repetibilidad del método. (Ver anexo N° 1)



Nota: Comparar con soluciones estándar recién preparadas para cada condición de almacenaje.

- Frasco volumétrico de 50.0 mL
- Medio de dilución: Agua desmineralizada
- Longitud de onda: 205 nm.
- Factor de dilución: $(100 \times 50) / 1 = 5000$
- Estándar de Losartán Potásico

Nota: Los resultados obtenidos para Estabilidad Analítica de la Muestra se trabajaron en el programa Microsoft Office Excel 2007 y se presentan en el Cuadro N° 6.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

PROTOCOLO PARA LA DETERMINACION DE PARAMETROS DE DESEMPEÑO

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO:			
Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
		Página:	
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
_____ Analista 1	_____ Analista 2	_____ Jefe de GMP	_____ Jefe de Control de Calidad
			Página
1. INTRODUCCION			75
2. OBJETIVO			75
3. ALCANCE			75
4. RESPONSABLES			75
5. DEFINICIONES			76
6. RECURSOS A UTILIZAR			77
6.1. Equipos			77
6.2. Material General			78
6.3. Material Volumétrico Clase A			78
7. ESTANDAR DE REFERENCIA			78
8. PROCEDIMIENTO			78
8.1. Método Analítico			78
8.2. Preparación de Soluciones Estándares de Losartán Potásico			78
8.3. Preparación de Soluciones Madres de Losartán Potásico			80
8.4. Preparación de Soluciones con Placebo Adicionado de Losartán Potásico			82
8.5. Condiciones Espectrofotométricas UV-VIS			83
9. ESPECIFICACION			83
10. PARAMETROS A EVALUAR			83
10.1 Precisión del Sistema			83
10.2 Linealidad del Sistema			85

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
			Página
10.3 Linealidad del Método			86
10.4 Exactitud y Repetibilidad del Método			88
10.5 Precisión del Método o Precisión Intermedia			89
10.6 Estabilidad Analítica de la Muestra			91
11. CONCLUSION E INFORME TECNICO			92
11.1. Conclusión			92
11.2. Informe Técnico			93
12. DICTAMEN Y CERTIFICADO DE EVALUACION			94

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
_____	_____	_____	_____
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>1.0 Introducción: Las tabletas de Losartán Potásico 50 mg, están indicadas en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, tales como diuréticos tiazídicos en bajas dosis.</p> <p>El Método Analítico al que se le determinarán los parámetros de desempeño (Precisión del Sistema, Linealidad del Sistema, Exactitud y Repetibilidad del método, Linealidad del Método, Precisión del Método y Estabilidad Analítica de la muestra) se hará por Espectrofotometría Ultravioleta.</p> <p>2.0 Objetivo: Demostrar mediante datos documentados que el método de análisis para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg cumple con los requerimientos: Precisión del Sistema, Linealidad del Sistema, Exactitud y Repetibilidad del método, Linealidad del Método, Precisión del Método y Estabilidad Analítica de la muestra y demostrar si dicho método proporciona resultados confiables dentro de los límites de aceptación establecidos.</p> <p>3.0 Alcance: Método de análisis que se utiliza para la determinación de parámetros de desempeño en el análisis cuantitativo de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por espectrofotometría ultravioleta, empleado en el Departamento de Control de Calidad.</p> <p>4.0 Responsables: La responsabilidad de la evaluación de los parámetros de desempeño del método corresponde al Gerente o gestor de Calidad, al coordinador de la evaluación de los parámetros y al analista que realizará los pasos establecidos en este protocolo; que son parte del Departamento de Control de Calidad.</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>5.0 Definiciones:</p> <p>Analito: Componente específico de una muestra.</p> <p>Aprobación: Autorización de utilización del documento para su uso previsto.</p> <p>Blanco: Es aquel que se utiliza para verificar la positividad de una reacción.</p> <p>Buenas Prácticas de Documentación (BPD): Son aquellas que nos conducen a registrar en forma clara, exacta y concisa las acciones llevadas a cabo en el desarrollo, análisis, o fabricación de un producto farmacéutico convencional, aquellos de características biotecnológicas o dispositivos médicos, de forma tal de evidenciar claramente que se llevó a cabo exactamente lo que se pretendía.</p> <p>Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL): Es un conjunto de reglas, de procedimientos operacionales y prácticas establecidas y promulgadas por determinados organismos como la (Food and Drug Administration (FDA), etc.), que se consideran de obligado cumplimiento para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios.</p> <p>Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Son los principios básicos y prácticas generales de higiene en la manipulación, preparación, elaboración, envasado, almacenamiento, transporte y distribución de alimentos para consumo humano, con el objeto de garantizar que los productos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se disminuyan los riesgos inherentes a la producción.</p> <p>Estabilidad Analítica de la Muestra: Propiedad de una muestra, preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
_____	_____	_____	_____
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>Estándar: Es una preparación que contiene una concentración conocida de un elemento específico o sustancia.</p> <p>Exactitud y Repetibilidad del Método: Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia.</p> <p>Linealidad del Sistema: Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.</p> <p>Método analítico: Descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra.</p> <p>Muestra: Porción del material a evaluar.</p> <p>Parámetros de desempeño: Parámetro específico a estudiar en un protocolo de validación.</p> <p>Placebo adicionado: Muestra de un placebo analítico al cual se le adiciona una cantidad conocida del analito.</p> <p>Placebo analítico: Muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del analito.</p> <p>Precisión del Sistema: Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia.</p> <p>6.0 Recursos a utilizar:</p> <p>6.1 Equipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Balanza analítica, Mettler Toledo. - Agitador eléctrico. - Espectrofotómetro ultravioleta-visible Lamda 2 marca Perkin Elmer. 			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
_____	_____	_____	_____
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>6.2 Material General:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaso de precipitado con capacidad de 100 mL, 250 mL. - Embudo cónico. - Papel filtro Whatman # 1 - Jeringa con capacidad de 10 mL <p>6.3 Materiales Volumétricos Clase A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Balón volumétrico de 100.0 mL - Balón volumétrico de 50.0 mL - Balón volumétrico de 25.0 mL - Pipeta volumétrica de 1.0 mL. <p>7.0 Estándar de Referencia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Losartán Potásico (99.70% b.s.) <p>8.0 Procedimiento:</p> <p>8.1 Método Analítico.</p> <p>Método espectrofotométrico ultravioleta en medio acuoso utilizando como primer diluyente Agua desmineralizada para obtener un pico máximo a la longitud de onda de 205 nm y utilizando como blanco Agua desmineralizada</p> <p>8.2 Preparación de Soluciones Estándares de Losartán Potásico.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solución Estándar (80%) de Losartán Potásico: <p>Pesar exactamente el equivalente a 10.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico,</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. Tomar una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con agua desmineralizada y homogenizar. Para obtener una concentración de 4 ug/mL de Losartán Potásico.</p> <p>- Solución Estándar (90%) de Losartán Potásico: Pesar exactamente el equivalente a 11.25 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. Tomar una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con agua desmineralizada y homogenizar. Para obtener una concentración de 4.5 ug/mL.</p> <p>- Solución Estándar (100%) de Losartán Potásico: Pesar exactamente el equivalente a 12.5 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar volumen con agua desmineralizada y homogenizar. Tomar una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con agua desmineralizada y homogenizar. Para obtener una concentración de 5 ug/mL de Losartán Potásico.</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>- Solución Estándar (110%) de Losartán Potásico:</p> <p>Pesar exactamente el equivalente a 13.75 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.</p> <p>Tomar una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con agua desmineralizada y homogenizar. Para obtener una concentración de 5.5 ug/mL de Losartán Potásico.</p> <p>- Solución Estándar (120%) de Losartán Potásico:</p> <p>Pesar exactamente el equivalente a 15.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.</p> <p>Tomar una alícuota de 1.0 mL con pipeta volumétrica y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL, aforar con agua desmineralizada y homogenizar. Para obtener una concentración de 6 ug/mL de Losartán Potásico.</p> <p>8.3 Preparación de Soluciones Madres de Losartán Potásico.</p> <p>- Solución Madre (80%) de Losartán Potásico:</p> <p>Pesar exactamente el equivalente a 10.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
_____	_____	_____	_____
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>- Solución Madre (90%) de Losartán Potásico: Pesar exactamente el equivalente a 11.25 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.</p> <p>- Solución Madre (100%) de Losartán Potásico: Pesar exactamente el equivalente a 12.5 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.</p> <p>- Solución Madre (110%) de Losartán Potásico: Pesar exactamente el equivalente a 13.75 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.</p> <p>- Solución Madre (120%) de Losartán Potásico: Pesar exactamente el equivalente a 15.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
_____	_____	_____	_____
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.</p> <p>8.4 Preparación de Soluciones con Placebo Adicionado de Losartán Potásico.</p> <p>- Solución placebo adicionado (80%) de Losartán Potásico.</p> <p>Pesar exactamente el equivalente a 20.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, adicionar 51.25 mg de placebo analítico, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.</p> <p>- Solución placebo adicionado (100%) de Losartán Potásico.</p> <p>Pesar exactamente el equivalente a 25.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, adicionar 46.25 mg de placebo analítico, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.</p> <p>- Solución placebo adicionado (120%) de Losartán Potásico.</p> <p>Pesar exactamente el equivalente a 30.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, adicionar 41.25 mg de placebo analítico, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
_____	_____	_____	_____
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar.</p> <p>8.5 Condiciones Espectrofotométricas UV-VIS. Celda de cuarzo para UV 21-Q-10 Starna Longitud de Onda 205 nm Temperatura ambiente</p> <p>9.0 Especificación. 90.0-110.0% de lo rotulado de Losartán Potásico por tableta.</p> <p>10.0 Parámetros a evaluar: 10.1 Precisión del Sistema:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tomar una alícuota de 1.0 mL (por sextuplicado) de la Solución madre al 100% (ver anexo N° 1) y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL 2. Llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. 3. Leer una longitud de onda de 205 nm, y usar como blanco agua desmineralizada. <p>La precisión del Sistema se determina con las siguientes fórmulas: Calcular la desviación estándar y el coeficiente de variación.</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
_____	_____	_____	_____
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>Desviación estándar</p> $S = \frac{\sqrt{\sum (\bar{X} - X_i)^2}}{n - 1} \quad (4)$ <p>Siendo:</p> <p>\bar{X} = valor promedio de Xi</p> <p>X_i = representa cada uno de los valores individuales</p> <p>S = respuesta</p> <p>n = tamaño de la muestra</p> <p>Coeficiente de variación</p> $CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100 \quad (4)$ <p>Donde:</p> <p>—</p> <p>y = Media aritmética</p> <p>CV = Coeficiente de Variación</p> <p>S = Desviación estándar</p> <p>Criterios de Aceptación.</p> <p>CV ≤ 1.5%</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>10.2 Linealidad del Sistema.</p> <ol style="list-style-type: none"> Preparar 5 niveles de concentración de Losartán Potásico al 80, 90, 100, 110 y 120% (ver anexo N°1) Tomar una alícuota de 1.0 mL (por triplicado para cada una de las concentraciones) y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL Llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. Leer a una longitud de onda de 205 nm, y usar como blanco agua desmineralizada. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones. <p>Determinar la constante b_0 (ordenada al origen) utilizando la siguiente fórmula.</p> $b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n} \quad (4)$ <p>Para la interpretación estadística de la regresión lineal determinar:</p> <p>El coeficiente de determinación (r^2)</p> $r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)} \quad (4)$ <p>Intervalo de Confianza para la Pendiente.</p> $IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b1} \quad (4)$			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
		Página:	
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>Desviación estándar de la pendiente.</p> $S_{b_1} = S_{y/x} \frac{1}{\sqrt{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}} \quad (4)$ <p>Desviación estándar de regresión.</p> $S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n - 2}} \quad (4)$ <p>Criterios de Aceptación. $r^2 \geq 0.98$ IC(β_1) no debe incluir el cero.</p> <p>10.3 Linealidad del Método.</p> <ol style="list-style-type: none"> Tomar una alícuota de 1.0 mL (pesadas independiente y por triplicado) de la solución con placebo adicionado al 80, 100 y 120 % (ver anexo N°1). Transferir a un frasco volumétrico de 50.0 mL, aforar y homogenizar. Leer a una longitud de onda de 205 nm, y usar como blanco agua desmineralizada. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones. <p>Determinar la constante b_0 (ordenada al origen) utilizando la siguiente fórmula.</p> $b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n} \quad (4)$			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>Para la interpretación estadística de la regresión lineal determinar:</p> <p>El coeficiente de determinación (r^2)</p> $r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)} \quad (4)$ <p>Intervalo de Confianza para la Pendiente.</p> $IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1} \quad (4)$ <p>Desviación estándar de la pendiente.</p> $S_{b_1} = S_{y/x} \frac{1}{\sqrt{\sum x^2 \frac{(\sum x)^2}{n}}} \quad (4)$ <p>Desviación estándar de regresión.</p> $S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}} \quad (4)$ <p>Criterios de Aceptación.</p> <p>$r^2 \geq 0.98$</p> <p>$IC(\beta_1)$ no debe incluir el cero.</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
		Página:	
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>10.4 Exactitud y Repetibilidad del Método:</p> <ol style="list-style-type: none"> Tomar una alícuota de 1.0 mL (por sextuplicado) de la solución con placebo adicionado al 100 % (ver anexo N°1). Transferir a un frasco volumétrico de 50.0 mL, aforar y homogenizar. Leer a una longitud de onda de 205 nm, y usar como blanco agua desmineralizada. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones. <p>Calcular la Media Aritmética.</p> $\bar{y} = \frac{\sum y}{n} \quad (4)$ <p>Donde:</p> <p>\bar{y} = Media aritmética y = Valores obtenidos del ensayo n = Número de mediciones o recobros, muestras o determinaciones.</p> <p>Desviación Estándar</p> $S = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}} \quad (4)$ <p>Donde:</p> <p>S = Desviación estándar y = Valores obtenidos del ensayo n = Número de mediciones o recobros o muestras o determinaciones.</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>Fórmula para obtener el Porcentaje de Recobro.</p> $\% \text{ de Recobro} = (C_1 / C_2) \times 100\% \quad (4)$ <p>Donde:</p> <p>C₁: Concentración recobrada en la muestra adicionada</p> <p>C₂: Concentración adicionada a la muestra.</p> <p>Criterios de Aceptación.</p> <p>IC(μ) debe incluir el cero.</p> <p>CV del porcentaje de recobro debe ser ≤ 3.</p> <p>10.5 Precisión del Método.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tomar una alícuota de 1.0 mL de la solución con placebo adicionado al 100 % (realizar tres pesadas independientes). 2. Transferir a un frasco volumétrico de 50.0 mL, aforar y homogenizar. 3. Leer a una longitud de onda de 205 nm, y usar como blanco agua desmineralizada. 4. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones en dos días diferentes y por dos analistas. <p>Calcular la media aritmética (y), desviación estándar (S), coeficiente de variación (CV), utilizando las siguientes fórmulas:</p> <p>Media Aritmética.</p> $\bar{y} = \frac{\sum y}{n} \quad (4)$			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
		Página:	
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>Donde:</p> <p>\bar{y} = Media aritmética</p> <p>y = Valores obtenidos del ensayo</p> <p>n = Número de mediciones o recobros, muestras o determinaciones</p> <p>Desviación estándar</p> $S = \sqrt{\frac{\sum X - Xi ^2}{n - 1}} \quad (4)$ <p>Siendo:</p> <p>\bar{X} = valor promedio de Xi</p> <p>Xi = representa cada uno de los valores individuales</p> <p>S = respuesta</p> <p>n = tamaño de la muestra</p> <p>Coeficiente de Variación.</p> $CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100 \quad (4)$ <p>Donde:</p> <p>\bar{y} = Media aritmética</p> <p>CV = Coeficiente de Variación</p> <p>S = Desviación estándar</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
_____	_____	_____	_____
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>Criterios de Aceptación.</p> <p>CV ≤ 3</p> <p>10.6 Estabilidad Analítica de la Muestra.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Guardar tres soluciones de muestra de la prueba de exactitud y repetibilidad del método. 2. Fraccionar cada una de las preparaciones de acuerdo a las condiciones de interés. 3. Procesar tres muestras para cada condición de almacenamiento hasta la etapa pre-establecida. 4. Analizar las muestras al término de cada condición de almacenaje al cabo de 0, 2, 4 y 6 horas. 5. Comparar con soluciones estándar recién preparadas para cada condición de almacenaje. 6. Leer a una longitud de onda de 205 nm, usando como blanco agua desmineralizada. 7. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones. <p>Media aritmética del análisis inicial</p> $\bar{y}_0 = \frac{\sum y_0}{n_0} \quad (4)$ <p>Donde</p> <p>n₀ = número de muestras del análisis inicial</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>Media aritmética del análisis de cada condición de almacenaje.</p> $\bar{y}_i = \frac{\sum y_i}{n_i} \quad (4)$ <p>Donde</p> <p>n_i = número de muestras del análisis de la i-ésima condición de almacenaje.</p> <p>Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje respecto de la media aritmética del análisis inicial. $d_i = \bar{y}_i - \bar{y}_0 \quad (4)$</p> <p>Criterios de Aceptación.</p> $ d_i \leq 3$			
11.0 Conclusión e Informe Técnico:			
11.1 Conclusión:			
<p>Los resultados obtenidos en la evaluación del método analítico de Losartán Potásico en tabletas de 50 mg para la cuantificación de la misma en productos farmacéuticos orales, permiten establecer las siguientes conclusiones:</p> <p>Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, la técnica analítica para la cuantificación de Losartán Potásico en productos farmacéuticos orales según el método analítico establecido por el Laboratorio Farmacéutico Privado donde se llevó a cabo esta investigación, se determinan los parámetros de desempeño para garantizar la calidad química y para obtener resultados satisfactorios en las condiciones normales del laboratorio de Control de Calidad de un Laboratorio Farmacéutico Nacional; y se pudo comprobar que el método cumple con todos los parámetros de desempeño, de acuerdo a la Guía de Validación de Métodos Analíticos.</p>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>11.2 Informe Técnico: Esquema del Método.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Pesada del producto] --> B[Dilución con Agua Desmineralizada] B --> C[Agitar por 15 minutos hasta disolver] C --> D[Llevar a volumen con Agua Desmineralizada] D --> E[Leer a 205 nm] </pre> </div>			

Laboratorio de Control de Calidad		PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO	
TITULO: Protocolo de determinación de parámetros de desempeño de un método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg por Espectrofotometría Ultravioleta.			
Fecha de emisión:	Fecha de revisión:	Fecha de aprobación:	Próxima revisión:
			Página:
Elaborado:		Revisado:	Aprobado:
_____	_____	_____	_____
Analista 1	Analista 2	Jefe de GMP	Jefe de Control de Calidad
<p>Parámetros:</p> <p>Linealidad del Sistema: Cumple.</p> <p>Precisión del Sistema: Cumple.</p> <p>Exactitud y Repetibilidad del Método: Cumple.</p> <p>Linealidad del Método: Cumple.</p> <p>Precisión del Método: Cumple.</p> <p>Estabilidad Analítica de la Muestra: Cumple.</p> <p>12.0 Dictámen y Certificado de Evaluación.</p> <p>Una vez visto el informe técnico y estudiado toda la documentación anexa y teniendo en cuenta los resultados obtenidos para la cuantificación de Losartán Potásico en tabletas de 50 mg. Se determinan los parámetros de desempeño para obtener resultados satisfactorios en las condiciones del laboratorio de Control de Calidad para laboratorios nacionales; así se demuestra que los parámetros de Linealidad del Sistema, Precisión del Sistema, Exactitud y Repetibilidad del Método, Linealidad del Método, Precisión del Método o Precisión Intermedia y Estabilidad Analítica de la Muestra; cumplen con los criterios de aceptación establecidos para la determinación de parámetros de desempeño de un método analítico.</p>			

Cálculos de los resultados obtenidos en la determinación del método analítico para la cuantificación de Losartán Potásico en tabletas de 50 mg por espectrofotometría ultravioleta.

- Cálculos para determinar la cantidad de muestra a pesar para tener un peso equivalente a 50 mg de Losartán Potásico en tabletas.

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de placebo analítico.

Por lo tanto:

- 100% sobre lo rotulado \equiv 50 mg de Losartán Potásico.
 - 50 mg de Losartán Potásico están en 0.1425 g peso promedio de 20 tabletas.
 - Por lo que se tiene 0.1425 g de peso muestra para \equiv 50 mg de Losartán Potásico y es \equiv 100% de Losartán Potásico.
- Cálculos para determinar la cantidad a pesar de estándar con respecto a la pureza del estándar de Losartán Potásico.

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70% \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

$X = 0.0125376128 \text{ g} \equiv 0.01254 \text{ g}$ cantidad a pesar en balanza analítica (ver anexo N° 4) de estándar al 99.70%, para tener en equivalente de 0.01254 g de Losartán Potásico al 100%.

DETERMINACION DE RESULTADOS PARA PRECISION DEL SISTEMA

La Precisión del Sistema se evaluó en seis réplicas utilizando una Solución Madre de concentración al 100%. (Ver anexo N° 1)

Se pesó 0.0128 g en balanza analítica (Ver Anexo N° 4) de estándar de Losartán Potásico al 99.70% para tener en equivalente 0.01276 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 5.104 ug/mL.

Absorbancia obtenidas en el ensayo. (Ver Anexo N° 11)

Absorbancia muestra 1 = 0.516

Absorbancia muestra 2 = 0.519

Absorbancia muestra 3 = 0.515

Absorbancia muestra 4 = 0.514

Absorbancia muestra 5 = 0.511

Absorbancia muestra 6 = 0.512

Se calculó \bar{y} y S

Media Aritmética.

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} \quad (2)$$

Donde:

\bar{y} = Media aritmética.

y = Valores obtenidos del ensayo. (Absorbancia)

n = Número de mediciones (para el caso).

$$\bar{y} = \frac{0.516 + 0.519 + 0.515 + 0.514 + 0.511 + 0.512}{6}$$

$$\bar{y} = 0.515$$

Desviación Estándar

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

Donde:

S = Desviación estándar

\bar{y} = Valores obtenidos del ensayo

n = Número de mediciones (para el caso).

$$S = \sqrt{\frac{6(1.588303) - (3.087)^2}{6(6-1)}}$$

$$S = 0.002880972058$$

Se calculó el Coeficiente de Variación.

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100\% \quad (2)$$

Donde:

\bar{y} = Media aritmética.

CV = Coeficiente de Variación

S = Desviación estándar

$$CV = \frac{0.002880972058}{0.515} \times 100\%$$

$$CV = 0.5594 \% \cong 0.56 \%$$

El CV no debe ser mayor del 1.5 %

Para el estudio de precisión del sistema se obtuvo un Coeficiente de Variación de 0.56% lo que indica que el método presenta una adecuada precisión para el análisis de producto terminado de Losartán Potásico ya que para métodos químicos y espectrofotométricos debe de presentarse un $CV \leq 1.5\%$.

Cuadro N° 1. Resultados obtenidos para la Precisión del Sistema en tabletas de Losartán Potásico 50 miligramos.

N° de muestra	Cantidad teórica de principio activo (mg)	Cantidad pesada de principio activo (mg)	Absorbancia
			Muestra
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Nota: Para realizar los cálculos de Precisión del Sistema se tomaron solo las absorbancias de las 6 muestras, debido a que solo se busca evaluar el funcionamiento del sistema.

DETERMINACION DE RESULTADOS PARA LINEALIDAD DEL SISTEMA.

La Linealidad del Sistema se evaluó utilizando concentraciones al 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, de Soluciones Madres de Losartán Potásico (ver Anexo N° 1), y se llevó por triplicado cada concentración.

MUESTRA AL 80%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4)

Se pesó 0.0101 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.01007 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 4.028 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo al 80%. (Ver Anexo N° 12)

Absorbancia muestra 1 = 0.406

Absorbancia muestra 2 = 0.406

Absorbancia muestra 3 = 0.408

MUESTRA AL 90%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4)

Se pesó 0.0113 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.01127 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 4.506 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo al 90%. (Ver Anexo N° 12)

Absorbancia muestra 1 = 0.453

Absorbancia muestra 2 = 0.453

Absorbancia muestra 3 = 0.450

MUESTRA AL 100 %

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4)

Se pesó 0.0126 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.01264 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 5.055 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo al 100%. (Ver Anexo N° 12)

Absorbancia muestra 1 = 0.500

Absorbancia muestra 2 = 0.499

Absorbancia muestra 3 = 0.497

MUESTRA AL 110%

Espectrofotómetro Ultravioleta (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica (Ver Anexo N° 4)

Se pesó 0.0139 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.01385 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 5.543 ug/mL

Absorbancias obtenidas en el ensayo al 110%. (Ver Anexo N° 12)

Absorbancia muestra 1 = 0.553

Absorbancia muestra 2 = 0.545

Absorbancia muestra 3 = 0.555

MUESTRA AL 120%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4)

Se pesó 0.0151 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.01007 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 6.022 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo al 120%. (Ver Anexo N° 12)

Absorbancia muestra 1 = 0.594

Absorbancia muestra 2 = 0.591

Absorbancia muestra 3 = 0.599

Calcular: Σx , Σy , Σx^2 , Σy^2 , Σxy y determinando n

$$\Sigma x = 10.0 + \dots + 15.1 = 188.7$$

$$\Sigma y = 0.406 + \dots + 0.599 = 7.509$$

$$\Sigma x^2 = 10.0^2 + \dots + 15.1^2 = 2423.01$$

$$\Sigma y^2 = 0.406^2 + \dots + 0.599^2 = 3.827$$

$$\Sigma xy = 10.0 \times 0.406 + \dots + 15.1 \times 0.599 = 96.288$$

$$n = 15$$

Calculando b_1 , b_0 , y r^2

Para determinar la pendiente (b_1) se utilizó la siguiente fórmula:

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \quad (4)$$

n = numero de mediciones (concentración–respuesta analítica)

$$b_1 = \frac{(15 \times 96.288) - (188.7 \times 7.509)}{(15 \times 2423.01) - (188.7)^2} = 0.037116182$$

Para determinar la constante b_0 (ordenada al origen) se utilizó la siguiente fórmula. (4)

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n} \quad (4)$$

$$b_0 = \frac{7.509 - 0.037116182 \times 188.7}{15} = 0.03367843$$

Para la interpretación estadística de la regresión lineal se determinó:

El coeficiente de determinación (r^2)

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

$$r^2 = \frac{(15 \times 96.288 - 188.7 \times 7.509)^2}{(15 \times 2423.01 - 188.7^2) \times (15 \times 3.827 - 7.509^2)} = 0,99609186 \cong 0.996$$

Intervalo de Confianza para la Pendiente.

$$CI(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1} * (\text{Ver Anexo N}^\circ 3)$$

Desviación estándar de la pendiente

$$S_{b_1} = S_{y/x} \frac{1}{\sqrt{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}} \quad (2)$$

Desviación estándar de regresión

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

$t_{0.975, n-2}$ = referirse al Anexo N° 3, para determinar el valor de t de Student.

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{3.827 - 0.037116182 \times 96.288 - (0.03367843 \times 7.509)}{15 - 2}}$$

$$S_{y/x} = 0.004521203$$

$$S_{b_1} = S_{y/x} \frac{1}{\sqrt{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}} \quad (2)$$

$$S_{b_1} = 0.004521203 \frac{1}{\sqrt{2423.01 - \frac{(188.7)^2}{15}}} = 0.000644807$$

$$t_{0.975, n-2} = 2.160$$

$$CI(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

$$CI(\beta_1) = 0.037116182 \pm 2.160 \times 0.000644807$$

$$(0.035742099 - 0.038508965) \equiv (0.0357 - 0.0385) \text{ No debe incluir el cero}$$

$$Y = b_1 X + b_0 \quad (2)$$

$$Y = 0.035742099 X + (0.03367843)$$

Coeficiente de variación de regresión ($CV_{y/x}$)

$$CV_{y/x} = \frac{S_{y/x}}{y}$$

$$CV_{y/x} = \frac{0.004521203}{0.5006} \times 100\% = 0.903156811\%$$

$$CV_{y/x} = 0.90\%$$

La ecuación de la recta del rango de concentraciones estudiadas se expresa según $y = 0,035742099X + 0.03367843$ con un coeficiente de correlación lineal de $r^2 = 0,99609186$ que se puede observar en la Figura N° 1 que corresponde a la gráfica de Linealidad del Sistema (ver Anexo N°9) en donde se demuestra que el método analítico cumple con el parámetro de Linealidad del Sistema.

Cuadro N° 2. Resultados obtenidos para Linealidad del Sistema en tabletas de Losartán Potásico 50 miligramos.

N° de muestra	Cantidad de Losartán Potásico teórica en peso muestra (mg)	Cantidad pesada de principio activo (mg)	Absorbancia
			Muestra
Ensayo que representa el 80.00 %			
1	10.0	10.0	0.406
2	10.0	10.0	0.406
3	10.0	10.0	0.408
Ensayo que representa el 90.00 %			
4	11.25	11.3	0.453
5	11.25	11.3	0.453
6	11.25	11.3	0.450
Ensayo que representa el 100.00 %			
7	12.5	12.6	0.500
8	12.5	12.6	0.499
9	12.5	12.6	0.497
Ensayo que representa el 110.00 %			
10	13.75	13.9	0.553
11	13.75	13.9	0.545
12	13.75	13.9	0.555
Ensayo que representa el 120.00 %			
13	15.0	15.1	0.594
14	15.0	15.1	0.591
15	15.0	15.1	0.599

Nota: Para realizar los cálculos de Linealidad del Sistema se tomaron solo la cantidad pesada de principio activo y las absorbancias de las 15 muestras, debido a que solo se busca evaluar el funcionamiento del sistema

DETERMINACION DE RESULTADOS PARA LINEALIDAD DEL METODO.

La Linealidad del Método se evaluó utilizando concentraciones al 80 %, 100% y 120%; de soluciones placebo adicionado de Losartán Potásico (ver Anexo N° 1), y cada concentración se llevó por triplicado.

MUESTRA AL 80%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4)

Estándar. (Ver Anexo N° 6 - Certificado de Análisis)

- Preparación de la Muestra

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de Placebo Analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50.0 mg de Losartán Potásico

80% sobre lo rotulado ————— X

X = 40.0 mg de Losartán Potásico \equiv 0.040 g de Losartán Potásico

Para obtener un peso total de 142.50 mg de placebo adicionado, se agregó el peso equivalente a una tableta con placebo analítico + 102.50 mg. de placebo analítico.

<p>40.00 mg Losartán Potásico + <u>92.50 mg de Placebo analítico =</u> 132.50 mg + <u>10 mg de placebo analítico =</u> 142.50 mg de Placebo adicionado</p>

Nota: Para ahorrar insumos se redujo a la mitad la cantidad a pesar de Losartán Potásico y Placebo Analítico.

40 mg de Losartán Potásico = 20 mg de Losartán Potásico \equiv 80%

2

102.5 mg de Placebo Analítico = 51.25 mg de Losartán Potásico

2

Se pesó 0.0203 g Losartán Potásico principio activo y 0.051g de placebo analítico en balanza analítica (Ver Anexo N° 4) necesarios para preparar la solución muestra al 80%.

– **Preparación del estándar**

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70 % \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0100 g de Losartán Potásico ————— X

X = 0.01003009 g \equiv 0.01003 g cantidad a pesar en balanza analítica (ver Anexo N° 4) de estándar al 99.70% para tener en equivalente 0.0100 g de estándar de Losartán Potásico al 100%.

Se pesaron 0.0100 g de Losartán Potásico estándar al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente 0.0100 g de estándar Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 3.988 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo al 90% (Ver Anexo N° 13)

Absorbancia muestra 1 = 0.392

Absorbancia muestra 2 = 0.393

Absorbancia muestra 3 = 0.396

Absorbancia del estándar = 0.387

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (20.3mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{3.988 \text{ ug / mL} \times 0.392}{0.387} \times 5$$

$C_{mx} = 20.20$ mg de Losartán Potásico en peso muestra $\equiv 20.30$ mg de principio activo por tableta

- Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1

20.30 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

20.20 mg de Losartán Potásico ————— X

$X = 99.5074 \equiv 99.51$ % sobre lo rotulado.

MUESTRA AL 100%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4)

Estándar. (Ver Anexo N° 6 - Certificado de Análisis)

- Preparación de la Muestra

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de Placebo Analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50.0 mg de Losartán Potásico

100% sobre lo rotulado ————— X

$X = 50.0$ mg de Losartán Potásico $\equiv 0.050$ g de Losartán Potásico

Para obtener un peso total de 142.50 mg de placebo adicionado, se agregó el peso equivalente a una tableta con placebo analítico + 92.50 mg. de placebo analítico.

<p>50.00 mg Losartán Potásico + <u>92.50 mg de Placebo analítico</u> = 142.50 mg de Placebo adicionado</p>

Nota: Para ahorrar insumos se redujo a la mitad la cantidad a pesar de Losartán Potásico y Placebo Analítico.

$$\frac{50 \text{ mg de Losartán Potásico}}{2} = 25 \text{ mg de Losartán Potásico} \equiv 80\%$$

2

$$\frac{92.5 \text{ mg de Placebo Analítico}}{2} = 46.25 \text{ mg de Losartán Potásico}$$

2

Se pesó 0.0251 g Losartán Potásico principio activo y 0.0464g de placebo analítico en balanza analítica (ver Anexo N° 4) necesarios para preparar la solución muestra al 100%.

– Preparación del estándar

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70 % \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

X = 0.012537612 g \equiv 0.01254 g cantidad a pesar en balanza analítica (ver Anexo N° 4) de estándar al 99.70% para tener en equivalente 0.0125 g de estándar de Losartán Potásico al 100%.

Se pesaron 0.0127 g de Losartán Potásico estándar al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente 0.0125 g de estándar Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 5.06476 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo al 110% (Ver Anexo N° 13)

Absorbancia muestra 1 = 0.476

Absorbancia muestra 2 = 0.479

Absorbancia muestra 3 = 0.473

Absorbancia del estándar = 0.483

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (25.1mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{5.06476 \text{ ug / mL} \times 0.476}{0.483} \times 5$$

$C_{mx} = 24.96$ mg de Losartán Potásico en peso muestra $\equiv 25.10$ mg de principio activo por tableta.

- Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1

25.10 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

24.96 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 99.44223108 \equiv 99.44 % sobre lo rotulado.

MUESTRA AL 120%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4)

Estándar. (Ver Anexo N° 6 - Certificado de Análisis)

- Preparación de la Muestra

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de Placebo Analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50.0 mg de Losartán Potásico

120% sobre lo rotulado ————— X

X = 60.0 mg de Losartán Potásico \equiv 0.060 g de Losartán Potásico.

Para obtener un peso total de 142.50 mg de placebo adicionado, se agregó el peso equivalente a una tableta con placebo analítico + 102.50 mg. de placebo analítico.

60.00 mg Losartán Potásico + <u>82.50 mg de Placebo analítico</u> = 142.50 mg de Placebo

Nota: Para ahorrar insumos se redujo a la mitad la cantidad a pesar de Losartán Potásico y Placebo Analítico.

30 mg de Losartán Potásico = 30 mg de Losartán Potásico \equiv 80%

2

82.5 mg de Placebo Analítico = 41.25 mg de Losartán Potásico

2

Se pesó 0.0304 g Losartán Potásico principio activo y 0.0421g de placebo analítico en balanza analítica, (ver Anexo N° 4) necesarios para preparar la solución muestra al 120%.

– **Preparación del estándar**

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70 % \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.015 g de Losartán Potásico ————— X

X = 0.015045 g \equiv 0.01505 g cantidad a pesar en balanza analítica (ver Anexo N° 4) de estándar al 99.70% para tener en equivalente 0.0150 g de estándar de Losartán Potásico al 100%.

Se pesaron 0.0148 g de Losartán Potásico estándar al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente 0.015 g de estándar Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 5.90224 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo al 120%. (Ver Anexo N° 13)

Absorbancia muestra 1 = 0.583

Absorbancia muestra 2 = 0.583

Absorbancia muestra 3 = 0.587

Absorbancia del estándar = 0.568

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (30.4 mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{5.90224 \text{ ug / mL} \times 0.583}{0.568} \times 5$$

C_{mx} = 30.29053045 mg de Losartán Potásico en peso muestra \equiv 30.30 mg de principio activo por tableta.

- Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1

30.40 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

30.30 mg de Losartán Potásico ————— X

$$X = 99.67105263 \cong 99.67 \% \text{ sobre lo rotulado.}$$

Se calculó: Σx , Σy , Σx^2 , Σy^2 , Σxy y determinando n

$$\Sigma x = 20.30 + \dots + 30.40 = 227.40$$

$$\Sigma y = 0.392 + \dots + 0.587 = 4.362$$

$$\Sigma x^2 = 20.30^2 + \dots + 30.40^2 = 5898.78$$

$$\Sigma y^2 = 0.392^2 + \dots + 0.587^2 = 2.169022$$

$$\Sigma xy = 20.30 \times 0.392 + \dots + 30.40 \times 0.587 = 113.1083$$

$$n = 9$$

Calculando b_1 , b_0 , y r^2

Para determinar la pendiente (b_1) se utilizó la siguiente fórmula:

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \quad (4)$$

n = numero de mediciones (concentración–respuesta analítica)

$$b_1 = \frac{(9 \times 113.1083) - (227.40 \times 4.362)}{(9 \times 5898.78) - (227.400)^2} = 0.01890492$$

Para determinar la constante b_0 (ordenada al origen) se utilizó la siguiente fórmula. (4)

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n} \quad (4)$$

$$b_0 = \frac{4.362 - 0.01890492 \times 227.40}{9} = 0.007002354667$$

Para la interpretación estadística de la regresión lineal se determinó:

El coeficiente de determinación (r^2)

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

$$r^2 = \frac{(9 \times 113.1083 - 227.40 \times 4.362)^2}{(9 \times 5898.78 - 227.40^2) \times (9 \times 2.169022 - 4.362^2)} = 0,996824469 \cong 0.997$$

Intervalo de Confianza para la Pendiente.

$$CI(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

Desviación estándar de la pendiente

$$S_{b_1} = S_{y/x} \frac{1}{\sqrt{\sum x^2 \frac{(\sum x)^2}{n}}} \quad (2)$$

Desviación estándar de regresión

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

$t_{0.975, n-2}$ = referirse al Anexo N° 3, para determinar el valor de t de Student.

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{2.169022 - 0.01890492 \times 113.1083 - (0.007002354667 \times 4.362)}{9-2}}$$

$$S_{y/x} = 0.066864547$$

$$S_{b_1} = S_{y/x} \frac{1}{\sqrt{\sum x^2 \frac{(\sum x)^2}{n}}} \quad (2)$$

$$S_b = 0.066864547 \frac{1}{\sqrt{5898.78 - \frac{(227.40)^2}{9}}} = 0.005403206743$$

$$t_{0.975, n-2} = 2.365$$

CI (β_1) = $b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b1}$ (referirse al Anexo N° 3, para determinar el valor de t de Student)

$$CI (\beta_1) = 0.01890492 \pm 2.365 \times 0.005403206743$$

$$(0.012222053 - 0.031683503) \equiv (0.012 - 0.032) \quad \text{No debe incluir el cero}$$

$$Y = b_1 X + b_0 \text{ (2)}$$

$$Y = 0.01890492 X + 0.007002354667$$

Coeficiente de variación de regresión ($CV_{y/x}$)

$$CV_{y/x} = \frac{S_{y/x}}{y}$$

$$CV_{y/x} = \frac{0.066864547}{99.7455733} \times 100\% = 0.067034994\%$$

$$CV_{y/x} = 0.067\%$$

La ecuación de la recta del rango de concentraciones estudiadas se expresa según $y = 0.01890492 X + 0.007002354667$ con un coeficiente de correlación lineal de $r^2 = 0.996824469$ que se puede observar en la Figura N° 2 que corresponde a la gráfica de Linealidad del Método (ver Anexo N° 10) en donde se demuestra que el método analítico cumple con el parámetro de Linealidad.

Cuadro N° 3. Resultados de la cuantificación de Losartán Potásico presentes en tabletas de 50 miligramos para Linealidad del Método.

N° de muestra	Cantidad de Losartán Potásico teórica en peso muestra (mg)	Pesos		Absorbancia		Cantidad de Losartán Potásico encontrada en peso muestra (mg)	Porcentaje encontrado sobre lo rotulado (%)
		Cantidad pesada de principio activo (mg)	Cantidad pesada de Estándar (mg)	Muestra	Estándar		
Ensayo que representa el 80.00 %							
1	20.0	20.3	10.0	0.392	0.387	20.20	99.51 %
2	20.0	20.3	10.0	0.393	0.387	20.25	99.75 %
3	20.0	20.3	10.0	0.396	0.387	20.40	100.49 %
Ensayo que representa el 100.00 %							
4	25.0	25.1	12.7	0.476	0.483	24.96	99.44 %
5	25.0	25.1	12.7	0.479	0.483	25.11	100.04 %
6	25.0	25.1	12.7	0.473	0.483	24.80	98.80 %
Ensayo que representa el 120.00 %							
7	30.0	30.4	14.8	0.583	0.568	30.30	99.67 %
8	30.0	30.4	14.8	0.583	0.568	30.30	99.67 %
9	30.0	30.4	14.8	0.587	0.568	30.50	100.33 %

Nota: Para calcular la Linealidad del método se tomaron la cantidad pesada de principio activo, absorbancias y porcentajes encontrados sobre lo rotulado de las 9 muestras.

DETERMINACION DE RESULTADOS PARA EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL METODO.

La Exactitud y Repetibilidad del Método se evaluó por pesadas independientes de seis concentraciones al 100% de solución placebo adicionado. (Ver Anexo N° 1).

MUESTRA AL 100%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4 - Certificado de Calibración)

Estándar. (Ver Anexo N° 6 - Certificado de Análisis)

- Preparación de la Muestra

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de placebo analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50 mg de Losartán Potásico

100% sobre lo rotulado ————— X

X = 50 mg de Losartán potásico

50 mg de Losartán Potásico ————— 0.1425 g peso promedio de 20 tabletas

50 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 0.1425 g peso muestra

- **Preparación de Estándar**

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70% \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

X = 0.0125376128 g \equiv 0.01254 g cantidad a pesar de estándar al 99.70%
para tener en equivalente de 0.01254 g de
Losartán Potásico al 100%.

Se pesó 0.0128 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.01276 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 5.104 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo al 100%. (Ver Anexo N° 14)

Absorbancia muestra 1 = 0.490

Absorbancia muestra 2 = 0.498

Absorbancia muestra 3 = 0.505

Absorbancia muestra 4 = 0.503

Absorbancia muestra 5 = 0.505

Absorbancia muestra 6 = 0.497

Absorbancia de estándar = 0.503

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (24.90 mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{5.104 \text{ ug / mL} \times 0.490}{0.503} \times 5$$

$C_{mx} = 24.86$ mg de Losartán Potásico en peso muestra $\equiv 24.86$ mg de principio activo por tableta.

- Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1

24.90 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

24.86 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 99.84 % sobre lo rotulado.

Se cálculo $\sum y$, $\sum y^2$ y se determinó n.

$$\sum y = 99.49 + \dots + 99.30 = 597,80$$

$$\sum y^2 = 99.49^2 + \dots + 99.30^2 = 59562,2962$$

$$n = 6$$

Se cálculo \bar{y} y S:

Media Aritmética.

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} \quad (2)$$

Donde:

\bar{y} = Media aritmética

y = Valores obtenidos del ensayo (% de recobros)

n = Número de mediciones o recobros o muestras o determinaciones.

$$\bar{y} = \frac{99.49\% + 99.10\% + 100.5\% + 99.31\% + 100.1\% + 99.30\%}{6}$$

$$\bar{y} = \frac{597.80}{6} = 99.63\%$$

Desviación Estándar.

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

Donde:

S = Desviación estándar

y = valores obtenidos del ensayo (% de Recobros)

n = Número de mediciones (para el caso).

$$S = \sqrt{\frac{6(59562,2962) - (597,80)^2}{6(6-1)}}$$

$$S = 0.5458\%$$

Se cálculo CV

Coeficiente de Variación.

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100 \quad (2)$$

Donde:

–

y = Media aritmética

CV = Coeficiente de Variación

S = Desviación estándar

$$CV = \frac{0.5458}{99.63} \times 100 = 0.5478\% \cong 0.55\%$$

El CV no debe ser mayor de 3%, para métodos espectrofotométricos.

Se determinó $t_{0,975, n-1}$ por la tabla del Anexo N° 3 y se calculó IC (μ).

Intervalo de Confianza para la Media Poblacional ⁽²⁾

$$IC(\mu) = y \pm t_{0,975n-1} \frac{S}{\sqrt{n}} \quad (2)$$

$$t_{0,975n-1} = 2,571$$

$$IC(\mu) = 99.63 \pm 2,571 \times \frac{0.5478}{\sqrt{6}} = 100.20 - 99.06^*$$

* El intervalo, debe incluir el valor de 100%.

El rango seleccionado en el estudio de la Exactitud y Repetibilidad del Método donde los valores de porcentaje de recobro estuvieron dentro de los límites establecidos para los métodos químicos que deben de estar en un rango de 97.0% - 103.0% y los valores de coeficiente de variación para los niveles estudiados resultaron menores al 3% lo cual está dentro de lo estipulado (menor o igual al 3%).

**Cuadro N° 4. Resultados de la cuantificación de Losartán Potásico
presentes en tabletas de 50 miligramos para Exactitud y
Repetibilidad del Método.**

N° de muestra	Cantidad de Losartán Potásico teórica en peso muestra (mg)	Pesos		Absorbancia		Cantidad de Losartán Potásico encontrada en peso muestra (mg)	Porcentaje encontrado sobre lo rotulado (%)
		Cantidad pesada de Principio activo (mg)	Cantidad pesada de Estándar (mg)	Muestra	Estándar		
1	25.0	24.9	12.8	0.490	0.503	24.86043738	99.84
2	25.0	25.2	12.8	0.498	0.503	25.26632207	100.26
3	25.0	25.5	12.8	0.505	0.503	25.62147117	100.48
4	25.0	25.4	12.8	0.503	0.503	25.52000000	100.47
5	25.0	25.6	12.8	0.505	0.503	25.62147117	100.08
6	25.0	25.2	12.8	0.497	0.503	25.21558648	100.06

Nota: Para calcular la Exactitud y Repetibilidad del método se utilizaron los porcentajes encontrados sobre lo rotulado de cada una de las 6 muestras.

DETERMINACION DE RESULTADOS PARA PRECISIÓN DEL MÉTODO O PRECISIÓN INTERMEDIA.

Para la determinación de la Precisión del Método se realizó por dos analistas en un mismo equipo y en dos días diferentes; realizando por triplicado y por pesadas independientes soluciones placebo adicionado de Losartán Potásico que representan el 100%. (Ver Anexo N° 1).

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4)

Estándar. (Ver Anexo N° 6 - Certificado de Análisis)

Analista N°1. Día 1.

- Preparación de la Muestra

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de placebo analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50 mg de Losartán Potásico

100% sobre lo rotulado ————— X

X = 50 mg de Losartán Potásico

50 mg de Losartán Potásico ————— 0.1425 g peso promedio de 20 tabletas

50 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 0.1425 g peso muestra

- **Preparación de Estándar.**

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70% \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

X = 0.0125376128 g \equiv 0.01254 g cantidad a pesar de estándar al 99.70% para tener en equivalente de 0.01254 g de Losartán Potásico al 100%.

Se pesó 0.0127 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.0126619 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 5.06476 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo. (Ver Anexo N° 15)

Absorbancia muestra 1 = 0.482

Absorbancia muestra 2 = 0.487

Absorbancia muestra 3 = 0.492

Absorbancia de estándar = 0.487

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (25.10 mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{5.06476 \text{ ug / mL} \times 0.482}{0.487} \times 5$$

C_{mx} = 25.063802055 mg de Losartán Potásico en peso muestra \equiv 25.06 mg de principio activo por tableta.

- **Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1**

25.10 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

25.06 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 99.84 % sobre lo rotulado.

Analista 2. Día 1.

- **Preparación de la Muestra**

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de placebo analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50 mg de Losartán Potásico

100% sobre lo rotulado ————— X

X = 50 mg de Losartán Potásico

50 mg de Losartán Potásico ————— 0.1425 g peso promedio de 20 tabletas

50 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 0.1425 g peso muestra

- **Preparación de Estándar.**

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70% \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

X = 0.0125376128 g \equiv 0.01254 g cantidad a pesar de estándar al 99.70% para tener en equivalente de 0.01254 g de Losartán Potásico al 100%.

Se pesó 0.0124 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.0123628 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 4.94512 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo. (Ver Anexo N° 15)

Absorbancia muestra 1 = 0.487

Absorbancia muestra 2 = 0.478

Absorbancia muestra 3 = 0.495

Absorbancia de estándar = 0.485

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (24.90 mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{4.94512 \text{ ug / mL} \times 0.487}{0.485} \times 5$$

$C_{mx} = 24.82756124$ mg de Losartán Potásico en peso muestra $\equiv 24.83$ mg de principio activo por tableta.

- Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1

24.90 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

24.83 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 99.72 % sobre lo rotulado.

Analista 1. Día 2.**- Preparación de la Muestra**

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de placebo analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50 mg de Losartán Potásico

100% sobre lo rotulado ————— X

$$X = 50 \text{ mg de Losartán Potásico}$$

50 mg de Losartán Potásico ————— 0.1425 g peso promedio de 20 tabletas

50 mg de Losartán Potásico ————— X

$$X = 0.1425 \text{ g peso muestra}$$

- Preparación de Estándar.

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70% \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

$$X = 0.0125376128 \text{ g} \equiv 0.01254 \text{ g cantidad a pesar de estándar al } 99.70\% \text{ para tener en equivalente de } 0.01254 \text{ g de Losartán Potásico al } 100\%.$$

Se pesó 0.0124 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.0123628 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 4.94512 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo. (Ver Anexo N° 15)

Absorbancia muestra 1 = 0.489

Absorbancia muestra 2 = 0.495

Absorbancia muestra 3 = 0.508

Absorbancia de estándar = 0.488

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (24.90 mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{4.94512 \text{ ug / mL} \times 0.489}{0.488} \times 5$$

$C_{mx} = 24.77626721$ mg de Losartán Potásico en peso muestra $\equiv 24.78$ mg de principio activo por tableta.

- Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1

24.90 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

24.78 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 99.52 % sobre lo rotulado.

Analista 2. Día 2.**- Preparación de la Muestra**

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de placebo analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50 mg de Losartán Potásico

100% sobre lo rotulado ————— X

$$X = 50 \text{ mg de Losartán potásico}$$

50 mg de Losartán Potásico ————— 0.1425 g peso promedio de 20 tabletas

50 mg de Losartán Potásico ————— X

$$X = 0.1425 \text{ g peso muestra}$$

- Preparación de Estándar.

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70% \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

$X = 0.0125376128 \text{ g} \equiv 0.01254 \text{ g}$ cantidad a pesar de estándar al 99.70% para tener en equivalente de 0.01254 g de Losartán Potásico al 100%.

Se pesó 0.0126 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.0125622 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 5.02488 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo. (Ver Anexo N° 15)

Absorbancia muestra 1 = 0.489

Absorbancia muestra 2 = 0.484

Absorbancia muestra 3 = 0.480

Absorbancia de estándar = 0.491

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (25.1 mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{5.02488 \text{ ug / mL} \times 0.489}{0.491} \times 5$$

$C_{mx} = 25.02206029$ mg de Losartán Potásico en peso muestra $\equiv 25.02$ mg de principio activo por tableta.

- Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1

25.10 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

25.02 mg de Losartán Potásico ————— X

$$X = 99.68 \text{ \% sobre lo rotulado.}$$

Se calculó Σy , Σy^2 y se determinó n.

$$\Sigma y = 99.84 + \dots + 99.03 = 1197,23$$

$$\Sigma y^2 = 99.84^2 + \dots + 99.03^2 = 119491,1469$$

$$n = 12$$

Se cálculo \bar{y} y S:

Media Aritmética.

$$\bar{y} = \frac{\Sigma y}{n} \quad (2)$$

Donde:

—

y = Media aritmética

y = Valores obtenidos del ensayo (% de recobros)

n = Número de mediciones o recobros o muestras o determinaciones.

$$\bar{y} = \frac{99.84\% + \dots + 99.03\%}{12}$$

$$\bar{y} = \frac{1197.23}{12} = 99.77\%$$

Desviación Estándar.

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

Donde:

S = Desviación estándar

y = valores obtenidos del ensayo (% de Recobros)

n = Número de mediciones o recobros o muestras o determinaciones.

$$S = \sqrt{\frac{12(119451.219) - (1197.23)^2}{12(12-1)}}$$

$$S = 0.65\%$$

Se cálculo CV

Coeficiente de Variación.

$$CV = \frac{S}{\bar{y}} \times 100 \quad (2)$$

Donde:

—
y = Media aritmética

CV = Coeficiente de Variación

S = Desviación estándar

$$CV = \frac{0.65}{99.77} \times 100 = 0.65\%$$

El CV no debe ser mayor de 3%, para métodos espectrofotométricos.

Para el estudio de Precisión del Método se obtuvo un Coeficiente de Variación de 0.65% lo que indica que el método presenta una buena precisión para el análisis de producto terminado de Losartán Potásico ya que para métodos químicos y espectrofotométricos debe de presentarse un $CV \leq 3\%$.

Cuadro N° 5. Resultados para la cuantificación de Losartán Potásico presentes en Tabletas de 50 miligramos para Precisión del Método o Precisión Intermedia.

N° de muestra	Cantidad de Losartán Potásico teórica en peso muestra (mg)	Pesos		Absorbancia		Cantidad de Losartán Potásico encontrada en peso muestra (mg)	Porcentaje encontrado sobre lo rotulado (%)
		Cantidad pesada de principio activo (mg)	Cantidad pesada de Estándar (mg)	Muestra	Estándar		
Resultados obtenidos por el analista N° 1, Día 1							
1	25.0	25.1	12.7	0.482	0.487	25.06	99.84
2	25.0	25.4	12.7	0.487	0.487	25.32	99.69
3	25.0	25.3	12.7	0.492	0.487	25.58	101.11
Resultados obtenidos por el analista N° 2, Día 1							
1	25.0	24.9	12.4	0.487	0.485	24.83	99.72
2	25.0	24.9	12.4	0.478	0.485	24.73	99.32
3	25.0	25.2	12.4	0.495	0.485	25.24	100.16
Resultados obtenidos por el analista N° 1, Día 2							
4	25.0	24.9	25.0	0.489	0.488	24.78	99.52
5	25.0	25.1	25.1	0.495	0.488	25.08	99.92
6	25.0	25.6	25.2	0.508	0.488	25.74	100.55
Resultados obtenidos por el analista N° 2, Día 2							
4	25.0	25.1	25.1	0.489	0.491	25.02	99.68
5	25.0	25.1	25.1	0.484	0.491	24.77	98.69
6	25.0	24.8	24.9	0.480	0.491	24.56	99.03

DETERMINACION DE LA ESTABILIDAD ANALITICA DE LAS SOLUCIONES MUESTRA.

La Estabilidad Analítica de las Soluciones Muestra se evaluó utilizando concentraciones al 100% de solución placebo adicionado (ver anexo N°1), para ello se guardaron tres soluciones muestra de la prueba de Exactitud y Repetibilidad del método.

Se fraccionaron cada una de las preparaciones de acuerdo a las condiciones de interés.

Las soluciones muestra se dejaron a temperatura ambiente al cabo de cero, dos, cuatro y seis horas, comparando con soluciones estándar recién preparadas para cada condición de trabajo. Se procesaron tres soluciones muestra para cada uno de los tiempos.

CERO HORAS

SOLUCION MUESTRA AL 100%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° - 4 Certificado de Calibración)

Estándar. (Ver Anexo N° 6 - Certificado de Análisis)

- Preparación de la Muestra

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de placebo analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50 mg de Losartán Potásico

100% sobre lo rotulado ————— X

X = 50 mg de Losartán potásico

50 mg de Losartán Potásico ————— 0.1425 g peso promedio de 20 tabletas

50 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 0.1425 g peso muestra

- Preparación de Estándar.

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70% \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

X = 0.0125376128 g \equiv 0.01254 g cantidad a pesar de estándar al 99.70% para tener en equivalente de 0.01254 g de Losartán Potásico al 100%.

Se pesó 0.0124 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.0123628 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 4.94512 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo. (Ver Anexo N° 16)

Absorbancia muestra 1 = 0.491

Absorbancia muestra 2 = 0.492

Absorbancia muestra 3 = 0.483

Absorbancia de estándar = 0.483

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (25.1 mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{4.94512 \text{ ug / mL} \times 0.491}{0.483} \times 5$$

$C_{mx} = 25.13513375$ mg de Losartán Potásico en peso muestra $\equiv 25.14$ mg de principio activo por tableta.

- Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1

25.10 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

25.14 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 100.16 % sobre lo rotulado.

AL CABO DE DOS HORAS.

SOLUCION MUESTRA AL 100%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4 - Certificado de Calibración)

Estándar. (Ver Anexo N° 6 - Certificado de Análisis)

- Preparación de la Muestra

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de placebo analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50 mg de Losartán Potásico

100% sobre lo rotulado ————— X

X = 50 mg de Losartán potásico

50 mg de Losartán Potásico ————— 0.1425 g peso promedio de 20 tabletas

50 mg de Losartán Potásico ————— X

$$X = 0.1425 \text{ g peso muestra}$$

- **Preparación de Estándar.**

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70% \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

$X = 0.0125376128 \text{ g} \equiv 0.01254 \text{ g}$ cantidad a pesar de estándar al 99.70% para tener en equivalente de 0.01254 g de Losartán Potásico al 100%.

Se pesó 0.0125 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.0124625 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 4.985 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo. (Ver Anexo N° 16)

Absorbancia muestra 1 = 0.490

Absorbancia muestra 2 = 0.492

Absorbancia muestra 3 = 0.491

Absorbancia de estándar = 0.486

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (25.1 mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{4.985 \text{ ug / mL} \times 0.490}{0.486} \times 5$$

$C_{mx} = 25.13014403$ mg de Losartán Potásico en peso muestra $\equiv 25.13$ mg de principio activo por tableta.

- Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1

25.10 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

25.13 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 100.12 % sobre lo rotulado

AL CABO DE CUATRO HORAS.

SOLUCION MUESTRA AL 100%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4 - Certificado de Calibración)

Estándar. (Ver Anexo N° 6 - Certificado de Análisis)

- Preparación de la Muestra

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de placebo analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50 mg de Losartán Potásico

100% sobre lo rotulado ————— X

X = 50 mg de Losartán potásico

50 mg de Losartán Potásico ————— 0.1425 g peso promedio de 20 tabletas

50 mg de Losartán Potásico ————— X

$$X = 0.1425 \text{ g peso muestra}$$

- **Preparación de Estándar.**

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70% \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

$X = 0.0125376128 \text{ g} \equiv 0.01254 \text{ g}$ cantidad a pesar de estándar al 99.70% para tener en equivalente de 0.01254 g de Losartán Potásico al 100%.

Se pesó 0.0125 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.0124625 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 4.985 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo. (Ver Anexo N° 16)

Absorbancia muestra 1 = 0.496

Absorbancia muestra 2 = 0.498

Absorbancia muestra 3 = 0.492

Absorbancia de estándar = 0.484

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (25.1 mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{4.985 \text{ ug / mL} \times 0.496}{0.484} \times 5$$

$C_{mx} = 25.54297521$ mg de Losartán Potásico en peso muestra $\equiv 25.54$ mg de principio activo por tableta.

- Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1

25.10 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

25.54 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 101.75 % sobre lo rotulado

AL CABO DE SEIS HORAS

SOLUCION MUESTRA AL 100%

Espectrofotómetro Ultravioleta. (Ver Anexo N° 5 - Certificado de Calibración)

Balanza analítica. (Ver Anexo N° 4 - Certificado de Calibración)

Estándar. (Ver Anexo N° 6 - Certificado de Análisis)

- Preparación de la Muestra

La cantidad de Losartán Potásico por tableta de acuerdo a su composición es de 50 mg. Al pesar 20 tabletas juntas se obtuvo un peso de 2.850 g y de este se calculó el peso promedio que fue de 0.1425 g por tableta, conteniendo 50.0 mg de Losartán Potásico y 92.50 mg de placebo analítico.

100% sobre lo rotulado ————— 50 mg de Losartán Potásico

100% sobre lo rotulado ————— X

X = 50 mg de Losartán potásico

50 mg de Losartán Potásico ————— 0.1425 g peso promedio de 20 tabletas

50 mg de Losartán Potásico ————— X

X = 0.1425 g peso muestra

- **Preparación de Estándar.**

La pureza de estándar de Losartán Potásico es de 99.70% \equiv % P/ P

99.70 g de Losartán Potásico ————— 100.0 g de Estándar

0.0125 g de Losartán Potásico ————— X

X = 0.0125376128 g \equiv 0.01254 g cantidad a pesar de estándar al 99.70% para tener en equivalente de 0.01254 g de Losartán Potásico al 100%.

Se pesó 0.0124 g de estándar de Losartán Potásico al 99.70% en balanza analítica (ver Anexo N° 4) para tener en equivalente de 0.0123628 g de estándar de Losartán Potásico al 100% obteniendo una concentración de 4.94512 ug/mL.

Absorbancias obtenidas en el ensayo. (Ver Anexo N° 16)

Absorbancia muestra 1 = 0.501

Absorbancia muestra 2 = 0.500

Absorbancia muestra 3 = 0.498

Absorbancia de estándar = 0.486

Factor de dilución = 5

- Determinación de los mg de Losartán Potásico encontrados en peso muestra (25.1 mg) en la muestra 1 en el ensayo aplicando la Ley de Beer.

$$C_{mx} = \frac{C_{st} \times A_{mx}}{A_{st}} \times FD$$

$$C_{mx} = \frac{4.94512 \text{ ug / mL} \times 0.501}{0.486} \times 5$$

C_{mx} = 25.4887358 mg de Losartán Potásico en peso muestra \equiv 25.49 mg de principio activo por tableta.

- **Porcentaje sobre lo rotulado en el ensayo de muestra 1**

25.10 mg de Losartán Potásico ————— 100 %

25.49 mg de Losartán Potásico ————— X

$$X = 101.55 \% \text{ sobre lo rotulado.}$$

Se cálculo la Media aritmética del análisis inicial

Donde

$$\bar{y}_0 = \frac{\sum y_0}{n_0}$$

n_0 = número de muestras del análisis inicial

$$Y_0 = \frac{99.72\% + 100.12\% + 99.72\%}{3}$$

$$\bar{y}_0 = \frac{299.56}{3} = 99.85 \%$$

Se cálculo la Media aritmética del análisis de cada condición de almacenaje.

Donde:

$$\bar{y}_i = \frac{\sum y_i}{n_i}$$

n_i = número de muestras del análisis de la i-ésima condición de almacenaje.

Diferencia absoluta de la media aritmética de cada condición de almacenaje respecto de la media aritmética del análisis inicial.

$$|d_i| = |y_i - y_0|$$

Análisis inicial 0 horas de almacenamiento de la muestra a condiciones de trabajo.

$$\bar{Y}_i = \frac{99.72\% + 100.12\% + 99.72\%}{3}$$

$$\bar{y}_i = \frac{299.56}{3} = 99.85 \%$$

Al tiempo de 2 horas de almacenamiento de la muestra a condiciones de trabajo.

$$\bar{Y}_0 = \frac{99.72\% + 100.12\% + 99.92\%}{3}$$

$$\bar{y}_0 = \frac{299.76}{3} = 99.92 \%$$

Diferencia absoluta $|d_i| = |y_i - y_0|$

$$|d_i| = |99.85\% - 99.92\%|$$

$$|d_i| = 0.07\%$$

Al tiempo de 4 horas de almacenamiento de la muestra a condiciones de trabajo.

$$\bar{Y}_0 = \frac{100.52\% + 100.96\% + 99.72\%}{3}$$

$$\bar{y}_0 = \frac{301.20}{3} = 100.40 \%$$

Diferencia absoluta $|d_i| = |y_i - y_0|$

$$|d_i| = |99.85\% - 100.40\%|$$

$$|d_i| = 0.55\%$$

Al tiempo de 6 horas de almacenamiento de la muestra a condiciones de trabajo.

$$\bar{y}_0 = \frac{101.12\% + 100.92\% + 100.52\%}{3}$$

$$\bar{y}_0 = \frac{302.56}{3} = 100.85\%$$

Diferencia absoluta $|d_i| = |y_i - y_0|$

$$|d_i| = |99.85\% - 100.85\%|$$

$$|d_i| = 1.00\%$$

$|d_i| \leq 3\%$ para métodos químicos o espectrofotométricos.

Para el estudio de Estabilidad Analítica de la Muestra se obtuvo una diferencia absoluta de 0.07% (después de 2 horas), 0.55% (después de 4 horas) y 1.00% (después de 6 horas), lo que indica que el método presenta una buena Estabilidad Analítica para el análisis de producto terminado de Losartán Potásico ya que para métodos químicos y espectrofotométricos debe de presentarse una Diferencia absoluta $\leq 3\%$.

Cuadro Nº 6. Resultados obtenidos para la cuantificación de Losartán Potásico presentes en tabletas de 50 miligramos para Estabilidad Analítica de las Soluciones Muestra.

N° de muestra	Cantidad de Losartán Potásico teórica en peso muestra (mg)	Pesos		Absorbancia		Cantidad de Losartán Potásico encontrada en peso muestra (mg)	Porcentaje encontrado sobre lo rotulado (%)
		Muestra (mg)	Estándar (mg)	Muestra	Estándar		
Resultados iniciales (0 horas)							
1	25.0	25.1	12.4	0.491	0.483	25.074562791	99.90
2	25.0	25.1	12.4	0.492	0.483	25.1256964	100.10
3	25.0	25.1	12.4	0.483	0.483	25.07462791	99.90
Resultados obtenidos después de 2 horas							
4	25.0	25.1	12.5	0.490	0.486	25.06965021	99.88
5	25.0	25.1	12.5	0.492	0.486	25.17197531	100.29
6	25.0	25.1	12.5	0.491	0.486	25.12081276	100.08
Resultados obtenidos después de 4 horas							
7	25.0	25.1	12.5	0.496	0.484	25.4814876	101.51
8	25.0	25.1	12.5	0.498	0.484	25.58423554	101.93
9	25.0	25.1	12.5	0.492	0.484	25.2799174	100.70
Resultados obtenidos después de 6 horas							
10	25.0	25.1	12.4	0.501	0.486	25.42737877	101.30
11	25.0	25.1	12.4	0.500	0.486	25.37662551	101.10
12	25.0	25.1	12.4	0.498	0.486	25.27511901	100.70

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas 50 mg se trabajó con un método analítico propio del Laboratorio donde se realizó la investigación, comprobando que los parámetros de desempeño determinados espectrofotométricamente cumplen con las especificaciones establecidas según la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Colegio Nacional de Químicos y Farmacéuticos Biólogos de México, concluyendo que dicho método analítico utilizado satisface las especificaciones establecidas, obteniendo resultados confiables al momento de analizar el producto. (ver cuadro resumen de parámetros de desempeño en Anexo N° 17)
2. El protocolo para la determinación de los parámetros de desempeño se utilizará insumo de referencia para realizar futuras validaciones de los productos farmacéuticos que se fabrican dentro de las instalaciones del Laboratorio Farmacéutico Nacional.
3. Se comprobó que el método analítico utilizado para la cuantificación de Losartán Potásico tabletas de 50 miligramos es seguro y confiable, ya que los resultados obtenidos en cada uno de los parámetros evaluados, cumplen con los criterios de aceptación establecidos.
4. El informe técnico es un documento que se utilizará como información y evidencia escrita en donde se estableció que el método analítico, para analizar Losartán Potásico, cumple con las especificaciones para cada uno de los parámetros de desempeño evaluados, es decir, el método es confiable. Al mismo tiempo, brindamos toda la información necesaria para que el lector juzgue, evalúe, compare o proponga aportaciones a este trabajo de investigación.

5. Se comprobó que el principio activo (Losartán Potásico) en soluciones muestra, es estable durante seis horas en el medio utilizado (Agua Desmineralizada), a una longitud de onda de 205 nm, manteniendo constantes las condiciones de trabajo: temperatura (21 °C) y humedad relativa (42%), asegurando la obtención de resultados confiables.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

1. No exceder más de seis horas el tiempo de análisis, ya que a tiempos más prolongados no se asegura la obtención de resultados confiables.
2. Mantener constantes las condiciones de trabajo de temperatura y humedad relativa, para garantizar confiabilidad en los resultados y estabilidad en el funcionamiento del equipo de análisis.
3. Estabilizar como mínimo 40 minutos antes de realizar lecturas de las muestras a la longitud de onda deseada, el Espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 2.
4. Utilizar Agua Desmineralizada de baja conductividad menor a 1.2 micromhos por centímetro, para asegurar la estabilidad del equipo con el cual se realizan los análisis, a la longitud de onda de 205 nm.
5. Comparar el método analítico propio del Laboratorio Nacional contra el método oficial de la USP 34, para asegurar que los resultados en el presente trabajo, sean tan confiables como sea posible.
6. Continuar con la investigación de Losartán Potásico tabletas de 50 mg, evaluando el resto de los parámetros de desempeño para llevar a cabo una validación completa del método analítico desarrollado por el Laboratorio Nacional.

BIBLIOGRAFIA

1. Mejía Rivera E; Rivas Guardado, A. Determinación de parámetros de desempeño del método analítico para la cuantificación de Furosemida tabletas de 40 mg por Espectrofotometría Ultravioleta. [Trabajo de Graduación para Licenciatura en Química y Farmacia]. El Salvador, Universidad de El Salvador. 2008. p, 14-15
2. Moffat A; Osselton M; Widdop B. Clark's Analysis of Drugs and Poisons in Pharmaceutical, body fluids and post mortem materials. London: The pharm Soc. of Great Britain, 2004 (3ª ed.). p. 1190.
3. Rivas Alas M; Rodríguez Romero S. Validación del método analítico por cromatografía líquida de alta presión HPLC de un jarabe multivitamínico con Ciproheptadina. [Trabajo de Graduación para Licenciatura en Química y Farmacia]. El Salvador, Universidad de El Salvador. 2007. p, 19-20, 24-25
4. Soberon E; García M; Cortés M; Rodríguez R; Herrera J; Alcántara A. Guía de validación de Métodos Analíticos. México: Colegio Nacional de Químicos y Farmacéuticos Biólogos, 2002. p. 8-11, 20-21, 23-24, 30-32, 34-38, 38, 40.
5. The United States Pharmacopeical Convention, Inc. United States Pharmacopeia of the United States of America, (USP 31) Edición en español 2008, Twinbrook, Parkway, Poekville. p. 953, 2821-2822.
6. Díaz Nieves, Abril. Espectrofotometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas (Córdoba, Argentina). 2005; 8:1-7. Disponible en: <<http://www.slideshare.net/asaor/espectrofotometria-presentation>> [Consultado el 29.9.2010]

7. García Montoya E. Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una interactiva multimedia. [Tesis Doctoral]. Barcelona: Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona; 2001. Disponible en: <http://www.tesisdigitales.com>
8. Morales de la Cruz C. Desarrollo y Validación Prospectiva de una Técnica Analítica por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) para el Enalapril 10 mg tabletas recubiertas. (Santiago, Chile). Disponible en: <http://www.universia.net/> [Consultado el 2.10.2010]
9. González González C. Validación Retrospectiva y Control Estadístico de Procesos en la Industria Farmacéutica. Chile: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Laboratorios SAVAL; 2005. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol42_3_08/far03308.htm [Consultado el 2.10.2010]
10. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/l031.htm>, consultado el 5.10.2010, Losartán Potásico.
11. <http://www.gador.com.ar/np/vademecum/pdf/paxond.pdf>. [Consultado el 29.9.2010], PAXON ® D.

GLOSARIO

Adecuabilidad del sistema: Verificación de que el sistema (instrumento, analista, equipo, sustancia de referencia, entre otros) opera con base a criterios preestablecidos, que permitan asegurar la confiabilidad de los resultados de un método analítico (4).

Analito: Componente específico de una muestra, a medir en un análisis (4).

Especificaciones: Descripción del material, sustancia o producto, que incluye la definición de sus propiedades y características, con las tolerancias de variación de los parámetros de calidad (4).

Especificidad: Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra (4).

Exactitud: Concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia (4).

Estabilidad analítica de la muestra: Propiedad de una muestra, preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas (4).

Límite de cuantificación: Concentración mínima del analito, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables, bajo las condiciones de operación establecidas (4).

Límite de detección: Concentración mínima del analito en una muestra, que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas (4).

Linealidad: Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado (4).

Método analítico: Descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra (4).

Muestra: Porción del material a evaluar (4).

Parámetros de desempeño: Parámetro específico a estudiar en un protocolo de validación (4).

Placebo analítico: Muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del analito (4).

Placebo adicionado: Muestra de un placebo analítico al cual se le adiciona una cantidad conocida del analito (4).

Precisión: Grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia (4).

Precisión Intermedia: Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia relativa obtenida entre determinaciones independientes realizadas en un mismo laboratorio, por diferentes analistas, en distintos días (4).

Protocolo de validación: Descripción de pruebas específicas para demostrar que un proceso da resultados que cumplen con los criterios preestablecidos de manera consistente (4).

Repetibilidad: Precisión de un método analítico, expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios (4).

Reproducibilidad: Precisión de un método analítico, expresado como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios (4).

Revalidación: Comprobación de que el método analítico mantiene su desempeño cuando existen cambios en la composición del producto, en el método analítico, o cambios críticos en los procesos de fabricación (4).

Robustez: Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método (4).

Tolerancia: Reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos, por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación que pueden ser: equipos, columnas. La robustez y la tolerancia son conceptos diferentes, ya que el primero se refiere a la influencia de factores

internos del método, mientras que la tolerancia, se refiere a factores externos al método ⁽⁴⁾.

Validación del método analítico: Proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada ⁽⁴⁾.

ANEXOS

ANEXO N° 1

**PREPARACION DE SOLUCIONES MADRE Y PLACEBO
ADICIONADO.**

Preparación de soluciones madres.

Solución Madre (80%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 10.0 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.1 mg / mL).

Solución Madre (90%) de Losartán Potásico.

Pesar exactamente el equivalente a 11.25 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.1125 mg / mL).

Solución Madre (100%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 12.5 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.125 mg / mL).

Solución Madre (110%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 13.75 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.1375 mg / mL).

Solución Madre (120%) de Losartán Potásico:

Pesar exactamente el equivalente a 15.0 mg de Losartán Potásico en balanza analítica, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.150 mg / mL).

Preparación de soluciones con placebo adicionado**Solución placebo adicionado (80%) de Losartán Potásico.**

Pesar exactamente el equivalente a 20.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, adicionar 51.25 mg de placebo analítico, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.20 mg / mL).

Solución placebo adicionado (100%) de Losartán Potásico.

Pesar exactamente el equivalente a 25.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, adicionar 46.25 mg de placebo analítico, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.250 mg / mL).

Solución placebo adicionado (120%) de Losartán Potásico.

Pesar exactamente el equivalente a 30.0 mg en balanza analítica de Losartán Potásico, hacer ajustes para obtener una pureza del 100%, adicionar 41.25 mg de placebo analítico, transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, adicionar 50 mL de agua desmineralizada y agitar por 15 minutos hasta disolver, llevar a

volumen con agua desmineralizada y homogenizar. (Concentración inicial = 0.300 mg / mL).

ANEXO N° 2
PROCEDIMIENTO DETALLADO PARA CADA PARAMETRO DE
DESEMPEÑO.

Precisión del Sistema:

1. Se tomó una alícuota de 1.0 mL (por sextuplicado) de la Solución madre al 100% (ver anexo N°1) y se transfirió a un balón volumétrico de 25.0 mL
2. Se llevó a volumen con agua desmineralizada y homogenizó.
3. Se leyó a una longitud de onda de 205 nm, y se usó como blanco agua desmineralizada.
4. Se midió la respuesta analítica bajo las mismas condiciones.

Linealidad del Método:

1. Se tomó una alícuota de 1.0 mL (pesadas independiente y por triplicado) de la solución con placebo adicionado al 80, 100 y 120 % (ver anexo N°1).
2. Se transfirió a un frasco volumétrico de 50.0 mL, se aforó y homogenizó.
3. Se leyó a una longitud de onda de 205 nm, y se usó como blanco agua desmineralizada.
4. Se midió la respuesta analítica bajo las mismas condiciones.

Linealidad del Sistema:

1. Se preparó 5 niveles de concentraciones de Losartán Potásico al 80, 90, 100, 110 y 120% (ver anexo N°1)
2. Se tomó una alícuota de 1.0 mL (por triplicado para cada una de las concentraciones) y se transfirió a un balón volumétrico de 25.0 mL
3. Se llevó a volumen con agua desmineralizada y homogenizó.
4. Se leyó a una longitud de onda de 205 nm, y se usó como blanco agua desmineralizada.
5. Se midió la respuesta analítica bajo las mismas condiciones.

Exactitud y Repetibilidad del Método:

1. Se tomó una alícuota de 1.0 mL (por sextuplicado) de la solución con placebo adicionado al 100 % (ver anexo N°1).

2. Se transfirió a un frasco volumétrico de 50.0 mL, se aforó y homogenizó.
3. Se leyó a una longitud de onda de 205 nm, y se usó como blanco agua desmineralizada.
4. Se midió la respuesta analítica bajo las mismas condiciones.

Precisión del Método o Precisión Intermedia:

1. Se tomó una alícuota de 1.0 mL de la solución con placebo adicionado al 100 % (realizar tres pesadas independientes).
2. Se transfirió a un frasco volumétrico de 50.0 mL, se aforó y homogenizó.
3. Se leyó a una longitud de onda de 205 nm, y se usó como blanco agua desmineralizada.
4. Se midió la respuesta analítica bajo las mismas condiciones en dos días diferentes y por dos analistas.

Estabilidad Analítica de la Muestra:

1. Se guardaron tres soluciones de muestra de la prueba de exactitud y repetibilidad del método.
2. Se fraccionaron cada una de las preparaciones de acuerdo a las condiciones de interés.
3. Se procesaron tres muestras para cada condición de almacenamiento hasta la etapa pre-establecida.
4. Se analizaron las muestras al término de cada condición de almacenaje al cabo de 0, 2, 4 y 6 horas.
5. Se compararon con soluciones estándar recién preparadas para cada condición de almacenaje.
6. Se leyeron a una longitud de onda de 205 nm, usando como blanco agua desmineralizada.
7. Se midió la respuesta analítica bajo las mismas condiciones.

ANEXO N° 3

TABLA N° 1 ESTADISTICA DE LA DISTRIBUCION t DE STUDENT⁽³⁾.

TABLA Nº 1 ESTADÍSTICA DE LA DISTRIBUCIÓN T DE STUDENT.

GRADOS DE LIBERTAD	$t_{0,975}$	GRADOS DE LIBERTAD	$t_{0,975}$	GRADOS DE LIBERTAD	$t_{0,975}$
1	12,706	26	2,056	51	2,008
2	4,303	27	2,052	52	2,007
3	3,182	28	2,048	53	2,006
4	2,776	29	2,045	54	2,005
5	2,571	30	2,042	55	2,004
6	2,447	31	2,040	56	2,003
7	2,365	32	2,037	57	2,002
8	2,306	33	2,035	58	2,002
9	2,262	34	2,032	59	2,001
10	2,228	35	2,030	60	2,000
11	2,201	36	2,028	61	2,000
12	2,179	37	2,026	62	1,999
13	2,160	38	2,024	63	1,998
14	2,145	39	2,023	64	1,998
15	2,131	40	2,021	65	1,997
16	2,120	41	2,020	66	1,997
17	2,110	42	2,018	67	1,996
18	2,101	43	2,017	68	1,995
19	2,093	44	2,015	69	1,995
20	2,086	45	2,014	70	1,994
21	2,080	46	2,013	71	1,994
22	2,074	47	2,012	72	1,993
23	2,069	48	2,011	73	1,993
24	2,064	49	2,010	74	1,993
25	2,060	50	2,009	75	1,992

ANEXO N° 4

CERTIFICADO DE CALIBRACION DE BALANZA ANALITICA.

ARAGON VALENCIA & ASOCIADOS S.A. DE C.V.

METROLOGIA, NORMALIZACION, PRUEBAS Y ENSAYOS; Y ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD
LABORATORIO DE METROLOGIA

Email: ava_metrologia@hotmail.com, metrologia@aragonvalencia.com

PC-MET-005 Rev 1



Registro: SMB- 701 e/10

CERTIFICADO DE CALIBRACION

Página 01 de 0

Instrumento : Balanza **Solicitante** :
Marca : Sartorius **Dirección** :
Modelo : N/E **Fecha de calibración** : 2010-12-07 AAAA-MM-DD
Rango : 0 g a 200 g **Recal. recomendada** : 2011-12 AAAA-MM
Escala(s) mínima(s) : 0,0001 g **Patrón(es) utilizado(s)** : -Juego de masas Certificado SMM-007e/10
Nº de serie : 35100412
Código Interno : S/N
Ubicación : Laboratorio
Cond. Ambientales : T: 26,3 °C HR: 40 %

Procedimiento o norma utilizada: Recomendación Internacional Nº 76 de la Organización Internacional de Metrología Legal (OIML)

La incertidumbre de la calibración se presenta en el numeral 3

1. **Método:** Comparación directa con el patrón, con carga ascendente hasta el límite máximo de carga ó de operación y luego descendiendo hasta el punto cero, realizando la prueba de excentricidad en los puntos indicados del plato.

2. **Trazabilidad:** se garantiza a través del uso de patrones Internacionales calibrados en:

-INSCO Metrology, Inc., cuya trazabilidad está dada por patrones del NIST de los Estados Unidos de Norteamérica

-CONACYT cuya trazabilidad esta dada a patrones del Mettler Toledo de Suiza.

3. **Resultados de la calibración:**

Valor Nominal (g)	Valor Medido (g)		Error (g)		EMP (g)	Pos. Plato	Valor Nominal (g)	Valor Medido (g)	Error (g)
	Ascendente	Descendente	Ascendente	Descendente					
0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	±0,0010	1	70,0000	70,0003	0,0003
0,3000	0,3001	0,3000	0,0001	0,0000	±0,0010	2	70,0000	70,0003	0,0003
0,5000	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	±0,0010	3	70,0000	70,0003	0,0003
1,0000	1,0001	1,0000	0,0001	0,0000	±0,0010	4	70,0000	70,0003	0,0003
3,0000	3,0001	3,0000	0,0001	0,0000	±0,0010	5	70,0000	70,0000	0,0000
5,0000	5,0002	4,9999	0,0002	-0,0001	±0,0020	6	70,0000	70,0001	0,0001
10,0000	10,0002	9,9999	0,0002	-0,0001	±0,0020				
30,0000	30,0003	30,0000	0,0003	0,0000	±0,0030				
50,0000	50,0004	50,0002	0,0004	0,0002	±0,0030				
100,0000	100,0005	100,0003	0,0005	0,0003	±0,0030				
200,0000	200,0006	--	0,0006	--	±0,0030				
Incertidumbre Expandida Ue =		±0,00010		Plato					
Histeresis máxima =		0,0003		1/6					
Intervalo de verificación (e) =		0,0010		5/4					

Clase según calibración:

II

Los resultados aquí presentados son válidos únicamente para el momento de la calibración esto implica que el manejo y cuidado posterior a la calibración del instrumento es responsabilidad de la empresa solicitante.

La incertidumbre se calculó según la Guía para la evaluación y expresión de la incertidumbre para la medición de resultados del NIST de los Estados Unidos de Norteamérica, nota técnica No. 1297

La incertidumbre expandida esta calculada para un nivel de confianza del 95 % el cual da un factor de cobertura K=2.

Este certificado cumple con los requisitos de las Normas ISO 17025: 2005 e ISO 10012-1

Alteraciones o cambios invalidan el presente. Este certificado no es valido sin firma original; este podrá ser reproducido y utilizado en forma completa solo con la autorización expresa de Aragón Valencia & Asociados S.A. de C.V.

F:
 Metrologo

Gerente Técnico

Aragón Valencia & Asociados S.A.
 Col. Lomas de San Francisco Casa 2-A, Calle 1
 Antiguo Cuscatlan, San Salvador, El Salvador
 Telf: (503) 2240 1250 - (503) 2240 1250

Aragón Valencia & Asociados S.A.
 19 avenida B 0-67 zona 15 Vista Hermosa II,
 Ciudad de Guatemala, Guatemala, Guatemala
 Telf: (503) 5241 2804 Telf: (503) 2360 2200

Aragón Valencia & Asociados S.A.
 8 Calle NE. Entre 10 y 11 Av. Barrio Los Andes Nº 72
 San Pedro Sula, Honduras,
 Telf: (504) 557 3406

ANEXO Nº 5
CERTIFICADO DE CALIBRACION DEL ESPECTROFOTOMETRO
PERKIN LAMBDA 2.

CSE

COMPANÍA DE SERVICIOS Y EQUIPOS

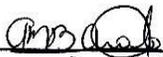
Urbanización Santa Teresa, Polígono C-2, No. 5
 Santa Tecla, El Salvador, C.A.
 TELS.: 2288-8333 y 2288-8360 FAX: 2287-0828
 E-MAIL: cse-general@telesal.net

REPORTE DE SERVICIO

Nº 013457

CLIENTE Laboratorio MARCELI		FECHA 12-Nov-2010
ENCARGADO Lic. Norma Melendez		GARANTIA <input type="checkbox"/>
EQUIPO (S) Espectrofotometro	MARCA/MODELO Perkin Elmer/Lambda 2	CONTRATO DE SERVICIO <input checked="" type="checkbox"/>
No. SERIE		SERVICIO A COBRAR <input type="checkbox"/>
No. INVENTARIO		INSTALACION <input type="checkbox"/>
		SERVICIO AL CLIENTE <input type="checkbox"/>
		OTROS <input type="checkbox"/>
DIAGNOSTICO Mantenimiento Preventivo (2/2)		
ACCION		
- Limpieza Interna y Externa		
- Revisión de tarjetas electronicas		
- Revisión de cables y conectores		
- Revisión y limpieza de porta-celda		
- Revisión de optica		
- Revisión de exactitud potometrica con		
standar de absorbanacia a 526 nm (Veranexo)		
- Revisión de exactitud de longitud de		
onda con standar de Holmio (Veranexo)		
- Revisión general de funcionamiento		
COMENTARIOS ADICIONALES		MATERIALES UTILIZADOS

ORIGINAL - CLIENTE


 Por CSE


 Cliente - Aceptado

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 2 SCAN/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

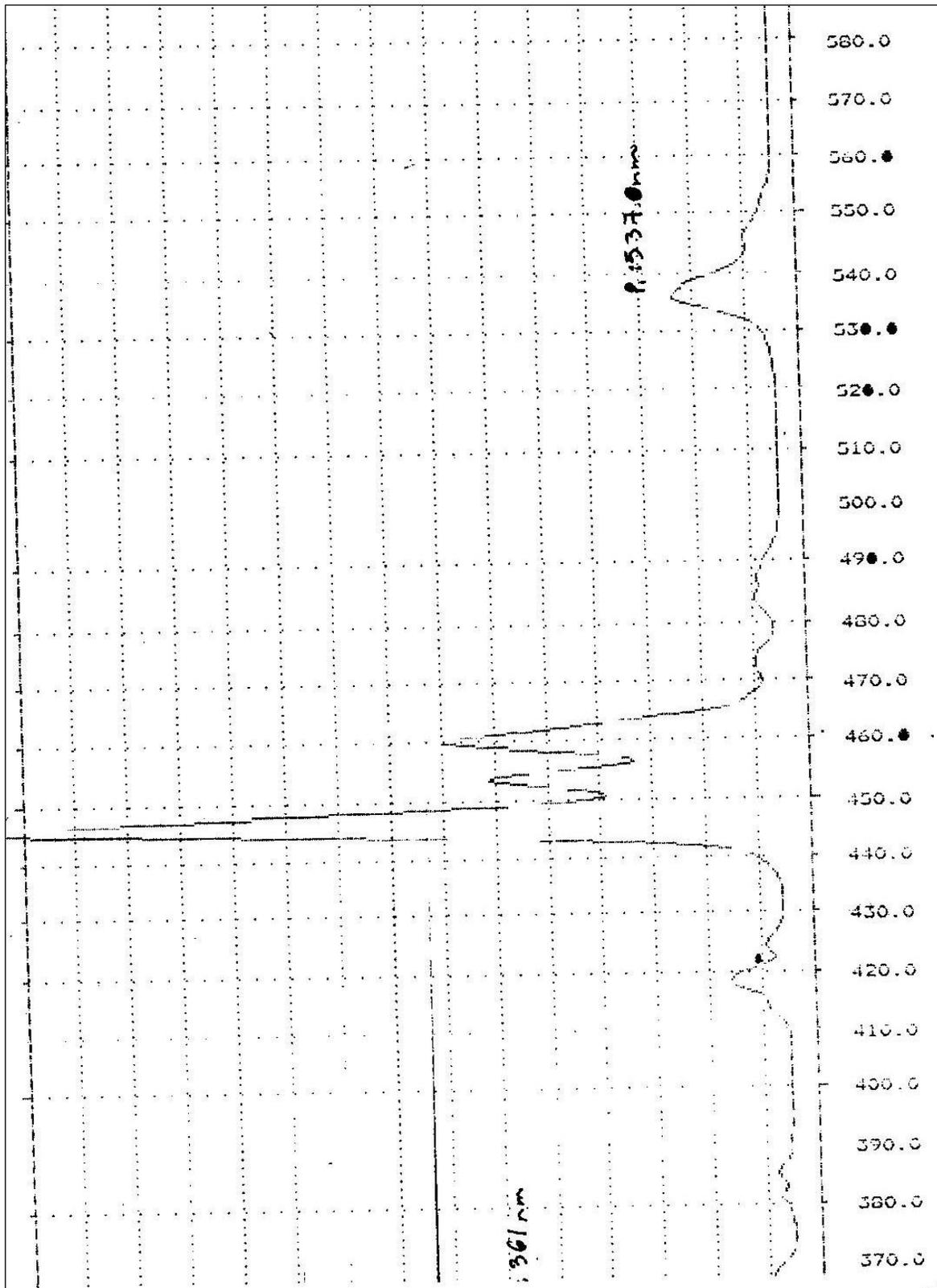
ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	YES
WAV. MAX	600NM	ORD.MAX	1.5 ABS
WAV. MIN	300NM	ORD.MIN	0.0 ABS
SPEED	120 NM/MIN	SCALE	10.0 NM/CM
SMOOTH	2 NM	GRID	YES
LAMP	UV+VIS	OVERLAY	YES
BACK CORR	YES	LINE TYPE	AUTO
SAMPLES/BATCH	1	PRINT DATA	YES
START SAMPLE	1	THRESHOLD	.0001ABS
CYCLES	1	AUTO METHOD	YES
CYCLE-TIME	0.1MIN	OPER. ID	8
		SAMPLE ID	0

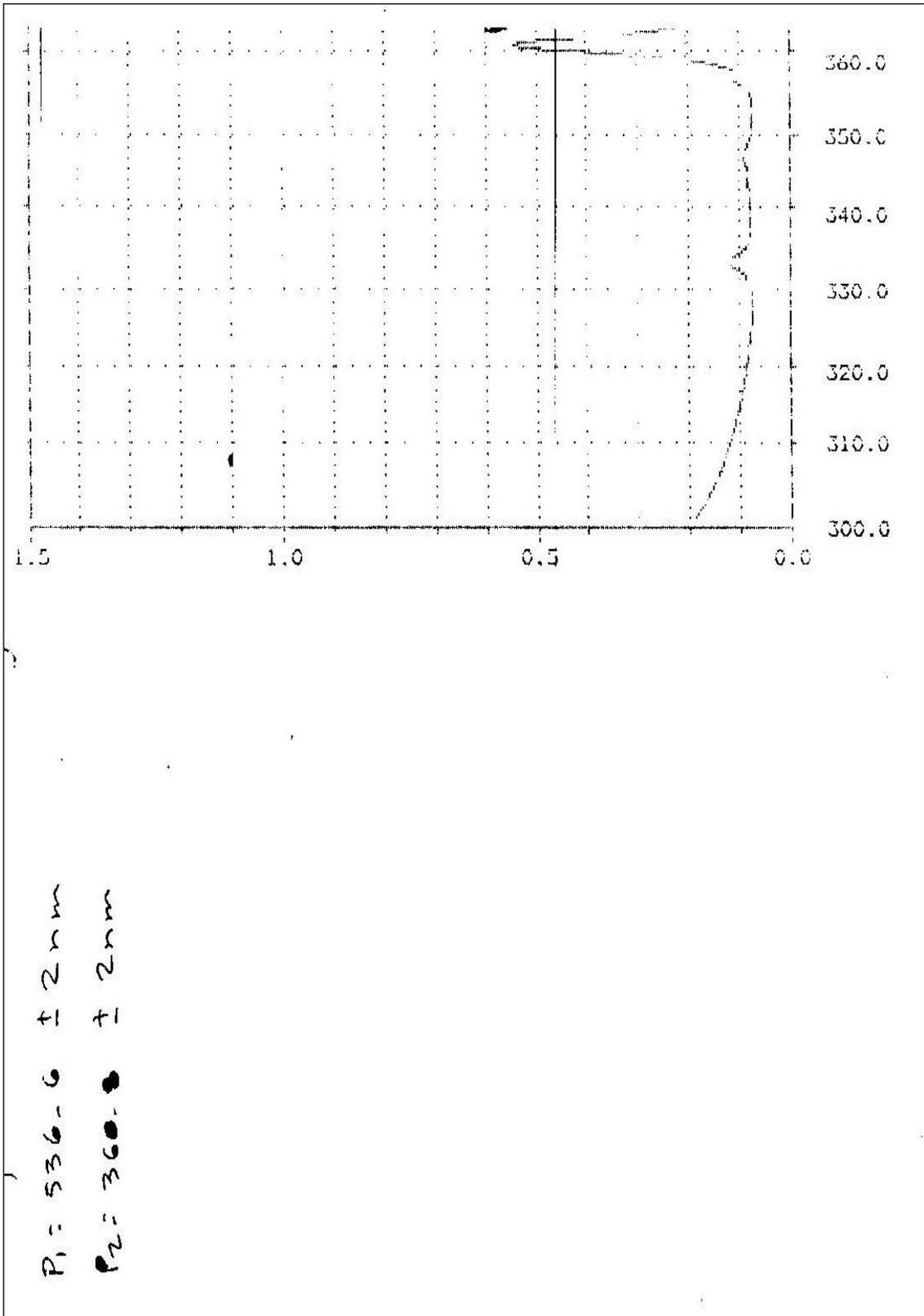
PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 00:09:42

METHOD NO.: 2 SCAN/MAN

OPERATOR ID: 8

ABSORBANCE





ANEXO Nº 6

CERTIFICADO DE ANALISIS DE LOSARTAN POTASICO.



Laboratorios Especializados en Control de Calidad

ESEBESA, S.A. DE C.V.
Inscripción en C.S.S.P. No. 357

Calle San Antonio Abad No. 1965, San Salvador, El Salvador, C.A.
Telefax: (503) 2226-5223 * 2226-7042 * 2235-4836 • www.lecc.com.sv • e-mail: info@lecc.com.sv

INFORME DE ANÁLISIS

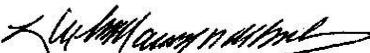
MUESTRA:	LOSARTAN POTASICO	CONTROL:	M-10-385
FORMA FARMACÉUTICA:	Materia Prima	LOTE:	LOPD 0809020
PROCEDENCIA:	Laboratorios Marcell, Antiguo Cuscatlán, La Libertad.	F. FAB.:	08/2009
REFERENCIA:	Clarke's Analysis of Drugs and Poisons	VENCE:	07/2012
DESCRIPCIÓN:	Polvo fino de color blanco.	F. ANÁLISIS:	17/05/2010
		F. EMISIÓN:	19/05/2010

RESULTADOS

DETERMINACIÓN	RESULTADO	ESPECIFICACIONES	MÉTODO
Identificación	El espectro de la muestra corresponde al estándar	El espectro de la muestra debe corresponder al estándar	Espectrofotométrico
Pureza	99.7%	98.5% - 101%	
Agua	0.24%	No más de 0.5%	Karl Fisher

OBSERVACIONES: El informe corresponde a la muestra remitida y ensayada.

Pág. 1 de 1


Dra. Elizabeth Banegas de Salazar
Directora Técnica.

Dra. LUCIA ELIZABETH BANEAS DE SALAZAR
QUÍMICO FARMACEUTICO
Insc. J. V. P. Q. F. No. 427

REPUBLICA DE EL SALVADOR
C. S. S. P.
LABORATORIOS ESPECIALIZADOS EN
CONTROL DE CALIDAD
No. de Inscripción 357
Prop. ESEBESA, S.A. DE C.V.
San Salvador, Depto. San Salvador

ANEXO N° 7

DESCRIPCION Y SOLUBILIDAD DE LOSARTAN POTASICO⁽⁵⁾.

Lindano: Polvo cristalino blanco con un leve olor a moho. Prácticamente insoluble en agua; fácilmente soluble en cloroformo; soluble en alcohol deshidratado; moderadamente soluble en éter; poco soluble en etilenglicol.

Liotironina Sódica: Polvo cristalino de color tostado claro, inodoro. Muy poco soluble en agua; poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en la mayoría de los otros disolventes orgánicos.

Lisinopril: Polvo cristalino blanco. Funde aproximadamente a 160°, con descomposición. Soluble en agua; moderadamente soluble en metanol; prácticamente insoluble en alcohol, en acetona, en acetonitrilo y en cloroformo.

Loratadina: Polvo blanco a blanquecino. Fácilmente soluble en acetona, en cloroformo, en metanol y en tolueno; insoluble en agua.

Lorzepam: Polvo blanco o prácticamente blanco, prácticamente inodoro. Insoluble en agua; moderadamente soluble en alcohol; poco soluble en cloroformo.

Losartán Potásico: Polvo blanco a blanquecino. Fácilmente soluble en agua, soluble en alcohol isopropílico; poco soluble en acetonitrilo.

Lovastatina: Polvo cristalino blanco a blanquecino. Fácilmente soluble en cloroformo; soluble en acetona, en acetonitrilo y en metanol; moderadamente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en hexano; insoluble en agua.

Luteína: Polvo cristalino de color rojo. Soluble en etanol, en acetato de etilo y en cloruro de metileno; parcialmente soluble en hexano.

Magaldrato: Polvo cristalino blanco, inodoro. Insoluble en agua y en alcohol; soluble en soluciones diluidas de ácidos minerales.

Malatión: Líquido transparente, incoloro o ligeramente amarillo, con olor característico. Se solidifica aproximadamente a 2,9°. Poco soluble en agua. Miscible con alcoholes, con ésteres, con cetonas, con éteres, con hidrocarburos aromáticos y con aromáticos alquilados, y con aceites vegetales.

Maleato de Azatadina: Polvo inodoro de color blanco a crema claro. Funde aproximadamente a 153°. Fácilmente soluble en agua, en alcohol, en cloroformo y en metanol; prácticamente insoluble en benceno y en éter.

Maleato de Bromfeniramina: Polvo cristalino blanco e inodoro. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol y en cloroformo; poco soluble en éter y en benceno.

Maleato de Carbinoxamina: Polvo cristalino blanco, inodoro. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol y en cloroformo; muy poco soluble en éter.

Maleato de Clorfeniramina: Polvo cristalino blanco, inodoro. Sus soluciones tienen un pH entre 4 y 5. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol y en cloroformo; poco soluble en éter y en benceno.

Maleato de Dexbromfeniramina: Polvo cristalino blanco, inodoro. Existe en dos formas polimórficas, una funde entre 106° y 107° y la otra, entre 112° y 113°. Mezclas de estas formas pueden fundir entre 105° y 113°. El pH de una solución (1 en 100) es aproximadamente 5. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol y en cloroformo.

Maleato de Dexlorfeniramina: Polvo cristalino blanco, inodoro. Fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol y en cloroformo; poco soluble en benceno y en éter.

Maleato de Enalapril: Polvo cristalino blanquecino. Funde aproximadamente a 144°. Prácticamente insoluble en disolventes orgánicos no polares; poco soluble en disolventes orgánicos semipolares; moderadamente soluble en agua; soluble en alcohol; fácilmente soluble en metanol y en dimetilformamida.

Maleato de Ergonovina: Polvo microcristalino, blanco a blanco grisáceo o ligeramente amarillo, inodoro. Se oscurece con el tiempo y al exponerse a la luz. Moderadamente soluble en agua; poco soluble en alcohol, insoluble en éter y en cloroformo.

Maleato de Feniramina: Polvo cristalino blanco con un leve olor semejante a las aminas. Soluble en agua y en alcohol.

Maleato de Fluvoxamina: Polvo cristalino blanco a blanquecino. Fácilmente soluble en alcohol y en cloroformo; moderadamente soluble en agua y prácticamente insoluble en éter dietílico.

Maleato de Metilergonovina: Polvo microcristalino de color blanco a tostado rosáceo. Es inodoro. Poco soluble en agua y en alcohol; muy poco soluble en cloroformo y en éter.

Maleato de Metisergida: Polvo cristalino blanco a blanco amarillento o blanco rojizo. Inodoro o con apenas un olor leve. Poco soluble en agua y en alcohol; muy poco soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en éter.

Maleato de Pirlamina: Polvo cristalino blanco, por lo general, con un olor leve. Sus soluciones son ácidas al tornasol. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol y en cloroformo; poco soluble en éter y en benceno.

Maleato de Proclorperazina: Polvo cristalino blanco o amarillo pálido, prácticamente inodoro. Su solución saturada es ácida al tornasol. Prácticamente insoluble en agua y en alcohol; poco soluble en cloroformo tibio.

Maleato de Tietilperazina: Polvo granular amarillento. Inodoro o con apenas un olor leve. Funde aproximadamente a 183°, con descomposición. Prácticamente insoluble en agua; poco soluble en metanol; prácticamente insoluble en cloroformo.

Maleato de Timolol: Polvo blanco a prácticamente blanco, inodoro o prácticamente inodoro. Soluble en agua, en alcohol y en metanol; moderadamente soluble en cloroformo y en propilenglicol; insoluble en éter y en ciclohexano.

Agregar lo siguiente:

Maleato de Trimipramina: Polvo cristalino blanco a casi blanco. Poco soluble en agua y en alcohol. USP11

Maltitol: Polvo cristalino blanco. Muy soluble en agua; prácticamente insoluble en etanol. *Categoría del NF:* Humectante, agente edulcorante; diluyente de tabletas y/o cápsulas.

Maltodextrina: Gránulos o polvo higroscópico de color blanco. Fácilmente soluble o rápidamente dispersable en agua, poco soluble a insoluble en alcohol anhidro. *Categoría del NF:* Agente de recubrimiento; agente de suspensión y/o viscosante; aglutinante de tabletas; diluyente de tabletas y/o cápsulas.

Maltol: Polvo cristalino blanco con un olor a caramelo característico semejante al aroma de fresa o fruta en solución diluida. Un gramo se disuelve en aproximadamente 82 mL de agua, en 21 mL de alcohol, en 80 mL de glicerina y en 28 mL de propilenglicol. *Categoría del NF:* Saborizantes y perfumes.

Maltosa: La Maltosa se presenta en estado anhidro o como monohidrato. Polvo cristalino blanco, inodoro, con un sabor dulce. Fácilmente soluble en agua; poco soluble en metanol; muy soluble en etanol y prácticamente insoluble en éter.

Mandelato de Metenamina: Polvo cristalino blanco. Tiene un sabor agrio y es prácticamente inodoro. Sus soluciones tienen un pH de aproximadamente 4. Funde aproximadamente a 127°, con descomposición. Muy soluble en agua; soluble en alcohol y en cloroformo; poco soluble en éter.

Mangafodipir Trisódico: Polvo cristalino o cristales de color amarillo pálido. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en metanol; poco soluble en cloroformo; muy poco soluble en alcohol y en acetona.

Manitol: Polvo cristalino blanco o gránulos de libre fluidez. Es inodoro y tiene un sabor dulce. Fácilmente soluble en agua; soluble en soluciones alcalinas; poco soluble en piridina; muy poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en éter. *Categoría del NF:* Agente edulcorante; diluyente de tabletas y/o cápsulas; agente de tonicidad; agente de volumen para liofilización.

Manteca de Cacao: Sólido de color blanco amarillento con un olor leve y agradable y de sabor soso similar al chocolate, si la manteca de cacao se obtiene por presión. Si se obtiene por extracción, su sabor es soso. Por lo general, se quiebra a temperaturas inferiores a 25°. Fácilmente soluble en éter y en cloroformo; soluble en alcohol deshidratado en ebullición; ligeramente soluble en alcohol. *Categoría del NF:* Base para supositorios.

Mazindol: Polvo cristalino, de color blanco a blanquecino, con un olor apenas leve. Insoluble en agua; poco soluble en metanol y en cloroformo.

Mebendazol: Polvo blanco a ligeramente amarillo. Es casi inodoro. Funde aproximadamente a 290°. Prácticamente insoluble en agua, en soluciones diluidas de ácidos minerales, en alcohol, en éter y en cloroformo; fácilmente soluble en ácido fórmico.

Meclofenamato Sódico: Polvo cristalino, inodoro a casi inodoro, de color blanco a blanco crema. Soluble en metanol; poco soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en éter. Fácilmente soluble en agua, la solución algunas veces es algo turbia debido a la

ANEXO N° 8

MONOGRAFIA OFICIAL DE LOSARTAN POTASICO⁽⁵⁾.

en una de las manchas secundarias del cromatograma de la *Preparación de prueba*.] La suma de las intensidades de todas las manchas secundarias obtenidas a partir de la *Preparación de prueba* corresponde a no más de 4,0%.

B: Transferir a un tubo de centrifuga cónico de 15 mL una cantidad de Tabletas finamente pulverizadas que equivalga a 25,0 mg de lorazepam, agregar 2,5 mL de acetona, taponar el tubo, mezclar mecánicamente y centrifugar. Usar el sobrenadante como *Preparación de prueba*. Disolver ER Compuesto Relacionado B de Lorazepam USP en acetona para obtener una *Preparación estándar* con una concentración conocida de 100 µg por mL. Aplicar por separado 50 µL de la *Preparación de prueba* y 5 µL de la *Preparación estándar* a una placa para cromatografía en capa delgada adecuada (ver *Cromatografía* (621)) recubierta con una capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm de espesor lavada previamente con una mezcla de cloroformo, acetato de etilo y metanol (2 : 1 : 1) y secada al aire. Proceder según se indica en la prueba B para *Compuestos relacionados en Lorazepam*, comenzando donde dice "Dejar que las aplicaciones se sequen". La mancha producida por la *Preparación de prueba* no es mayor en tamaño ni en intensidad que la mancha principal producida al valor R_f correspondiente de la *Preparación estándar*, lo cual corresponde a no más de 0,1% de 2-amino-2',5-diclorobenzofenona (compuesto relacionado B de lorazepam).

Valoración—

Diluyente—Preparar una mezcla de metanol y agua (17 : 3).

Fase móvil—Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de agua, acetonitrilo y ácido acético glacial (60 : 40 : 0,4). Hacer ajustes si fuera necesario (ver *Aptitud del Sistema en Cromatografía* (621)).

Preparación estándar—Disolver una cantidad pesada con exactitud de ER Lorazepam USP en *Diluyente* y diluir cuantitativamente con *Diluyente*, si fuera necesario hacerlo en diluciones sucesivas, para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,10 mg por mL.

Preparación de valoración—Transferir 20 Tabletas a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar aproximadamente 50 mL de *Diluyente*, someter a ultrasonido durante 10 minutos y agitar mecánicamente durante 20 minutos. Diluir a volumen con el *Diluyente*, mezclar y centrifugar una porción de la solución durante 10 minutos a 2000 rpm. Diluir cuantitativamente con *Diluyente* un volumen del sobrenadante transparente, medido con exactitud, para obtener una solución que contenga 0,1 mg de lorazepam por mL aproximadamente.

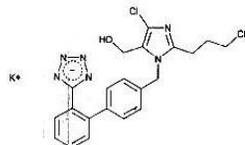
Sistema cromatográfico (ver *Cromatografía* (621))—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 230 nm y una columna de 4,6 mm × 25 cm rellena con material L1 de 5 µm. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1 mL por minuto. Inyectar en el cromatógrafo la *Preparación estándar* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: el factor de asimetría no es mayor de 2,0 y la desviación estándar relativa no es más de 2,0%.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Preparación estándar* y de la *Preparación de valoración*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de lorazepam ($C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$) en cada Tableta tomada, por la fórmula:

$$100(C/20)(V_u/V)(r_u/r_s)$$

en donde C es la concentración, en mg por mL, de ER Lorazepam USP en la *Preparación estándar*; V_u es el volumen final, en mL, de la *Preparación de valoración*; V es el volumen, en mL, del sobrenadante transparente utilizado para preparar la *Preparación de valoración*; y r_u y r_s son las respuestas de los picos obtenidos a partir de la *Preparación de valoración* y de la *Preparación estándar*, respectivamente.

Losartán Potásico



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$ 461,00

1H-Imidazole-5-methanol, 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, monopotassium salt.

2-Butil-4-cloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)bencil]imidazol-5-metanol, sal monopotásica [124750-99-8].

» El Losartán Potásico contiene no menos de 98,5 por ciento y no más de 101,0 por ciento de $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, calculado con respecto a la sustancia anhidra y exenta de disolventes.

Envasado y almacenamiento—Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

Estándares de referencia USP (11)—*ER Losartán Potásico USP*. **Identificación—**

A: *Absorción en el Infrarrojo* (197M)—

B: *Absorción en el Ultravioleta* (197U)—

Solución: 10 µg por mL.

Medio: metanol.

C: Cumple con los requisitos de la prueba para *Potasio* (191).

Agua, Método I (921): no más de 0,5%.

Metales pesados, Método II (231): 0,001%.

Límite de ciclohexano y alcohol isopropílico—

Solución estándar—Preparar con exactitud una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,05 mg por mL de ciclohexano y 0,05 mg por mL de alcohol isopropílico en dimetilformamida.

Solución de prueba—Transferir 500 mg de Losartán Potásico a un matraz volumétrico de 10 mL que contenga 5 mL de dimetilformamida, disolver en un mezclador por vórtice, diluir a volumen con dimetilformamida y mezclar.

Sistema cromatográfico (ver *Cromatografía* (621))—Equipar un cromatógrafo de gases con un detector de ionización a la llama y una columna de 0,53 mm × 30 m rellena con material G27 de 1,5 µm de espesor de película. El gas transportador es helio, que fluye a una velocidad de aproximadamente 6 mL por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo. Mantener la columna inicialmente a 50° durante 5 minutos, luego aumentar la temperatura a una velocidad de 30° por minuto hasta 200° y mantenerla a 200° durante 5 minutos. Mantener las temperaturas del inyector y del detector a 220°. Inyectar en el cromatógrafo la *Solución estándar* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: los tiempos de retención son aproximadamente 2 minutos para el alcohol isopropílico y 4 minutos para el ciclohexano; la resolución, R , entre el ciclohexano y el alcohol isopropílico no es menor de 4,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 8,0%.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo de gases volúmenes iguales (aproximadamente 1 µL) de la *Solución de prueba* y de la *Solución estándar*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular los porcentajes de ciclohexano y alcohol isopropílico tomados, por la fórmula:

$$100(C/H)(r_u/r_s)$$

en donde C es la concentración, en mg por mL, de ciclohexano o alcohol isopropílico en la *Solución estándar*; H es la concentración, en mg por mL, de Losartán en la *Solución de prueba*; y r_u y r_s son las respuestas correspondientes a ciclohexano o alcohol isopropílico en la *Solución de prueba* y en la *Solución estándar*, respectivamente: no se encuentra más de 0,1% de ciclohexano ni más de 0,2% de alcohol isopropílico.

ANEXO N° 9

GRAFICA DE LINEALIDAD DEL SISTEMA.

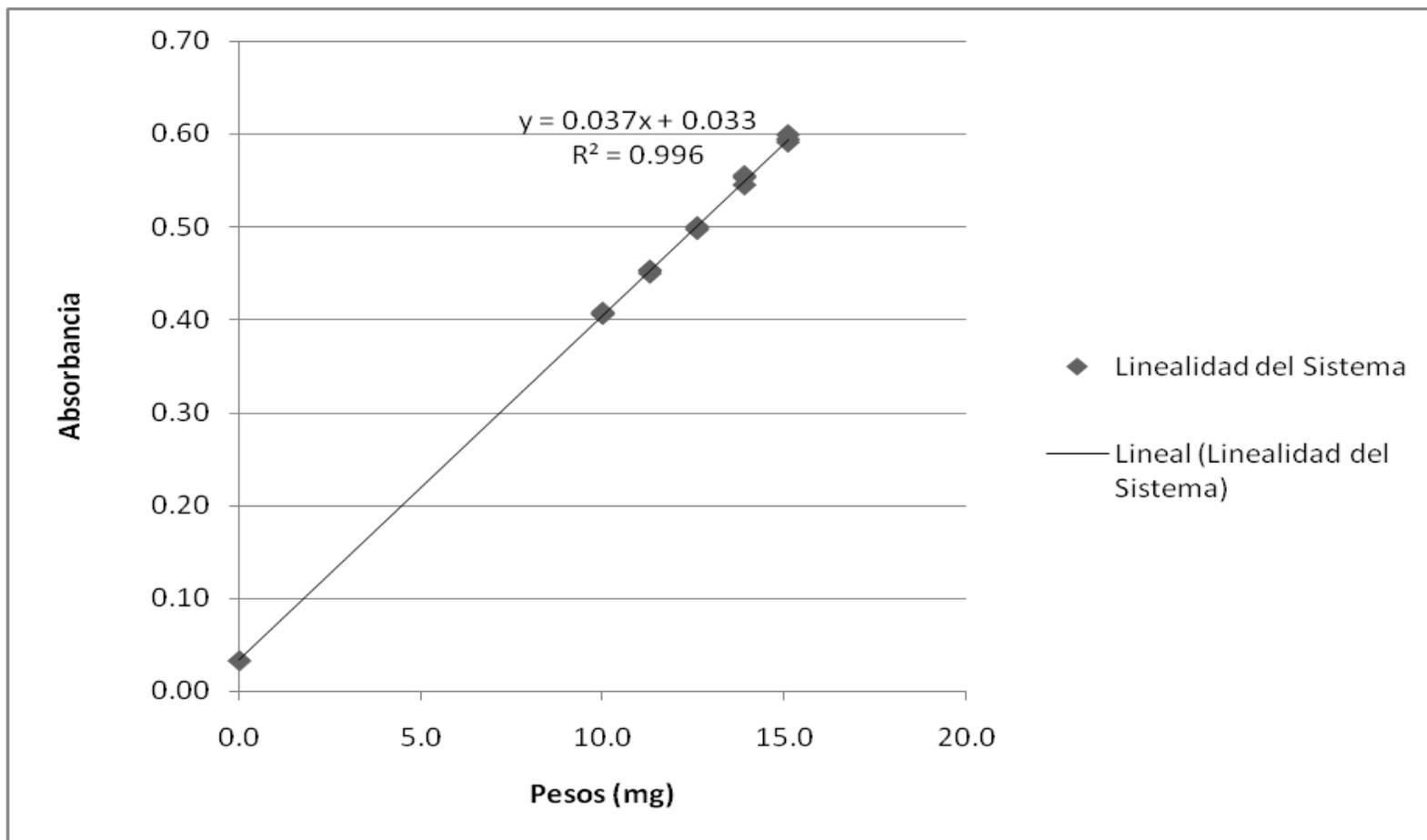


FIGURA Nº 1. GRAFICA LINEALIDAD DEL SISTEMA

ANEXO N° 10

GRAFICA PARA LINEALIDAD DEL METODO.

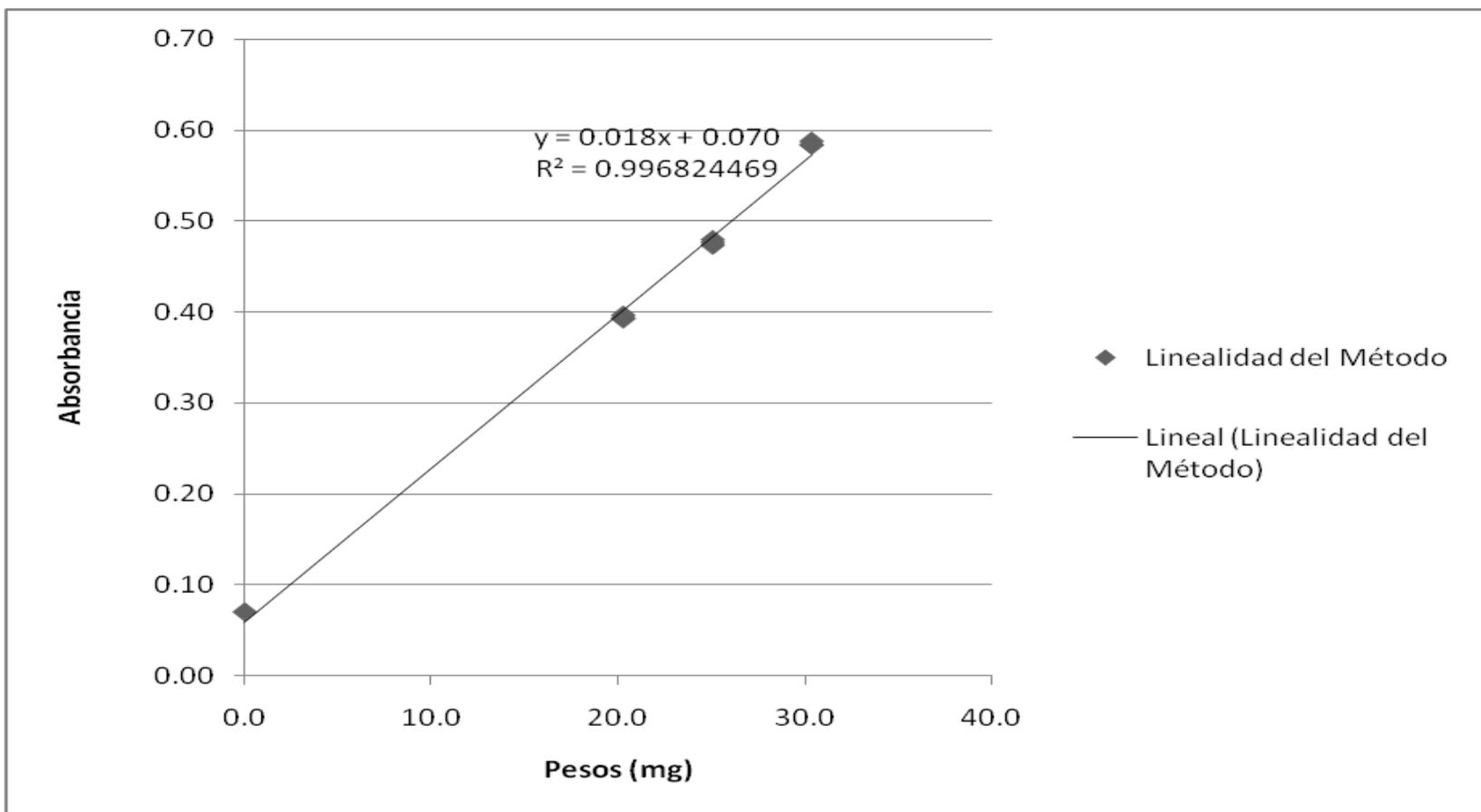


FIGURA Nº 2. GRAFICA LINEALIDAD DEL METODO.

ANEXO Nº 11

**ABSORBANCIAS OBTENIDAS EN EL ENSAYO PARA PRECISION
DEL SISTEMA.**

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	OPER. ID	7
LAMP	UV	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES		
SAMPLES/BATCH	6		
START SAMPLE	1		
CYCLES	1		
CYCLE-TIME	0.06MIN		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 02:15:45

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
001	02:17	205.0 nm	0.516 ABS
002	02:18	205.0 nm	0.519 ABS
003	02:18	205.0 nm	0.515 ABS
004	02:19	205.0 nm	0.514 ABS
005	02:20	205.0 nm	0.511 ABS
006	02:20	205.0 nm	0.512 ABS

ANEXO Nº 12

ABSORBANCIAS OBTENIDAS EN EL ENSAYO PARA LINEALIDAD

DEL SISTEMA.

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	OPER. ID	7
LAMP	UV	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES		
SAMPLES/BATCH	15		
START SAMPLE	1		
CYCLES	1		
CYCLE-TIME	0.06MIN		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 00:26:34

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
001	00:28	205.0 nm	0.406 ABS
002	00:28	205.0 nm	0.406 ABS
003	00:29	205.0 nm	0.408 ABS
004	00:31	205.0 nm	0.453 ABS
005	00:32	205.0 nm	0.453 ABS
006	00:33	205.0 nm	0.450 ABS
007	00:34	205.0 nm	0.500 ABS
008	00:35	205.0 nm	0.499 ABS
009	00:36	205.0 nm	0.497 ABS
010	00:37	205.0 nm	0.553 ABS
011	00:38	205.0 nm	0.545 ABS
012	00:40	205.0 nm	0.555 ABS
013	00:41	205.0 nm	0.594 ABS
014	00:42	205.0 nm	0.591 ABS
015	00:43	205.0 nm	0.599 ABS

ANEXO Nº 13

ABSORBANCIAS OBTENIDAS EN EL ENSAYO PARA LINEALIDAD

DEL METODO.

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	:	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	:	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	:	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	:	OPER. ID	7
LAMP	UV	:	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES	:		
SAMPLES/BATCH	4	:		
START SAMPLE	0	:		
CYCLES	1	:		
CYCLE-TIME	0.06MIN	:		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 02:35:20

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	02:36	205.0 nm	0.387 ABS
001	02:37	205.0 nm	0.392 ABS
002	02:38	205.0 nm	0.393 ABS
003	02:39	205.0 nm	0.396 ABS

BATCH: 002

000	02:40	205.0 nm	0.483 ABS
001	02:41	205.0 nm	0.476 ABS
002	02:42	205.0 nm	0.479 ABS
003	02:43	205.0 nm	0.473 ABS

BATCH: 003

000	02:44	205.0 nm	0.568 ABS
001	02:45	205.0 nm	0.583 ABS
002	02:46	205.0 nm	0.583 ABS
003	02:47	205.0 nm	0.587 ABS

ANEXO Nº 14

**ABSORBANCIAS OBTENIDAS EN EL ENSAYO PARA EXACTITUD Y
REPETIBILIDAD DEL METODO.**

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	OPER. ID	7
LAMP	UV	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES		
SAMPLES/BATCH	7		
START SAMPLE	0		
CYCLES	1		
CYCLE-TIME	0.06MIN		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 01:18:45

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	01:19	205.0 nm	0.503 ABS
001	01:20	205.0 nm	0.490 ABS
002	01:21	205.0 nm	0.498 ABS
003	01:23	205.0 nm	0.505 ABS
004	01:24	205.0 nm	0.503 ABS
005	01:26	205.0 nm	0.505 ABS
006	01:28	205.0 nm	0.497 ABS

ANEXO Nº 15

**ABSORBANCIAS OBTENIDAS EN EL ENSAYO PARA PRECISION
DEL METODO.**

ANALISTA 1, DIA 1

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	OPER. ID	7
LAMP	UV	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES		
SAMPLES/BATCH	4		
START SAMPLE	0		
CYCLES	1		
CYCLE-TIME	0.06MIN		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 00:36:23

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	00:38	205.0 nm	0.488 ABS
001	00:39	205.0 nm	0.489 ABS
002	00:40	205.0 nm	0.495 ABS
003	00:41	205.0 nm	0.508 ABS

ANALISTA 2, DIA 1

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	OPER. ID	7
LAMP	UV	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES		
SAMPLES/BATCH	4		
START SAMPLE	0		
CYCLES	1		
CYCLE-TIME	0.06MIN		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 00:43:30

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	00:45	205.0 nm	0.485 ABS
001	00:46	205.0 nm	0.487 ABS
002	00:48	205.0 nm	0.478 ABS
003	00:50	205.0 nm	0.495 ABS

ANALISTA 1, DIA 2

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	OPER. ID	7
LAMP	UV	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES		
SAMPLES/BATCH	4		
START SAMPLE	0		
CYCLES	1		
CYCLE-TIME	0.06MIN		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 00:36:45

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	00:38	205.0 nm	0.487 ABS
001	00:39	205.0 nm	0.482 ABS
002	00:40	205.0 nm	0.487 ABS
003	00:40	205.0 nm	0.492 ABS

ANALISTA 2, DIA 2

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	OPER. ID	7
LAMP	UV	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES		
SAMPLES/BATCH	4		
START SAMPLE	0		
CYCLES	1		
CYCLE-TIME	0.06MIN		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 01:20:47

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	01:22	205.0 nm	0.491 ABS
001	01:23	205.0 nm	0.489 ABS
002	01:25	205.0 nm	0.484 ABS
003	01:27	205.0 nm	0.480 ABS

ANEXO Nº 16

ABSORBANCIAS OBTENIDAS EN EL ENSAYO PARA ESTABILIDAD

ANALITICA DE LAS SOLUCIONES MUESTRA.

AL CABO DE CERO HORAS.

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	OPER. ID	7
LAMP	UV	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES		
SAMPLES/BATCH	4		
START SAMPLE	0		
CYCLES	1		
CYCLE-TIME	0.06MIN		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 02:11:36

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1

OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	02:13	205.0 nm	0.483 ABS
001	02:14	205.0 nm	0.491 ABS
002	02:15	205.0 nm	0.492 ABS
003	02:17	205.0 nm	0.491 ABS

AL CABO DE 2 HORAS.

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	:	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	:	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	:	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	:	OPER. ID	7
LAMP	UV	:	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES	:		
SAMPLES/BATCH	4	:		
START SAMPLE	0	:		
CYCLES	1	:		
CYCLE-TIME	0.06MIN	:		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 00:21:14

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	00:22	205.0 nm	0.486 ABS
001	00:23	205.0 nm	0.490 ABS
002	00:24	205.0 nm	0.492 ABS
003	00:25	205.0 nm	0.491 ABS

AL CABO DE 4 HORAS.

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	OPER. ID	7
LAMP	UV	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES		
SAMPLES/BATCH	4		
START SAMPLE	0		
CYCLES	1		
CYCLE-TIME	0.06MIN		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 00:26:50

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	00:28	205.0 nm	0.484 ABS
001	00:29	205.0 nm	0.496 ABS
002	00:30	205.0 nm	0.498 ABS
003	00:32	205.0 nm	0.492 ABS

AL CABO DE SEIS HORAS.

PERKIN-ELMER
LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER

METH 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID

OPERATOR ID

ORDINATE MODE	ABS	GRAPHICS PLOT	NO
# WAVELENGTHS	1	PRINT DATA	YES
WAVEL. 1	205NM	AUTO METHOD	YES
RESPONSE	1 SEC	OPER. ID	7
LAMP	UV	SAMPLE ID	1
BACK CORR	YES		
SAMPLES/BATCH	4		
START SAMPLE	0		
CYCLES	1		
CYCLE-TIME	0.06MIN		

PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS SPECTROMETER
DATE: 00/01/01 TIME: 00:25:09

METHOD NO.: 3 WAVPR/MAN

SAMPLE ID: 1
OPERATOR ID: 7

BATCH: 001

SAMPLE	CYCLE	WAVELENGTH	DATA
000	00:26	205.0 nm	0.486 ABS
001	00:27	205.0 nm	0.501 ABS
002	00:28	205.0 nm	0.500 ABS
003	00:29	205.0 nm	0.498 ABS

ANEXO Nº 17

CUADRO RESUMEN DE LOS PARAMETROS DE DESEMPEÑO.

PARAMETROS DE DESEMPEÑO

PARAMETROS DE DESEMPEÑO	Nº DE REPLICAS	CONCENTRACION	CRITERIOS DE ACEPTACION	RESULTADOS	CONCLUSION
Precisión del Sistema	Sextuplicado	100%	$CV \leq 1.5\%$	$CV = 0.56 \%$	Conforme
Linealidad del Sistema	Triplicado	80%, 90%, 100%, 110%, 120%	$r^2 \geq 0.98$ IC(β_1) no debe incluir el cero.	$r^2 = 0.996$ IC(β_1) = (0.0357-0.0385)	Conforme
Linealidad del Método	Triplicado	80%, 100%, 120%.	$r^2 \geq 0.98$ IC(β_1) no debe incluir el cero.	$r^2 = 0.997$ IC(β_1) = (0.012 – 0.031)	Conforme
Exactitud y Repetibilidad del Método	Sextuplicado	100%	IC(μ) debe incluir el 100%. CV del porcentaje de recobro $\leq 3\%$.	IC(μ) = (100.18 – 99.08) CV = 0.55%	Conforme
Precisión del Método	Triplicado	100%	$CV \leq 3\%$	$CV = 0.65\%$	Conforme
Estabilidad Analítica de la Muestra	Triplicado	100%	$ d_i \leq 3\%$	$ d_i = 1.00\%$	Conforme