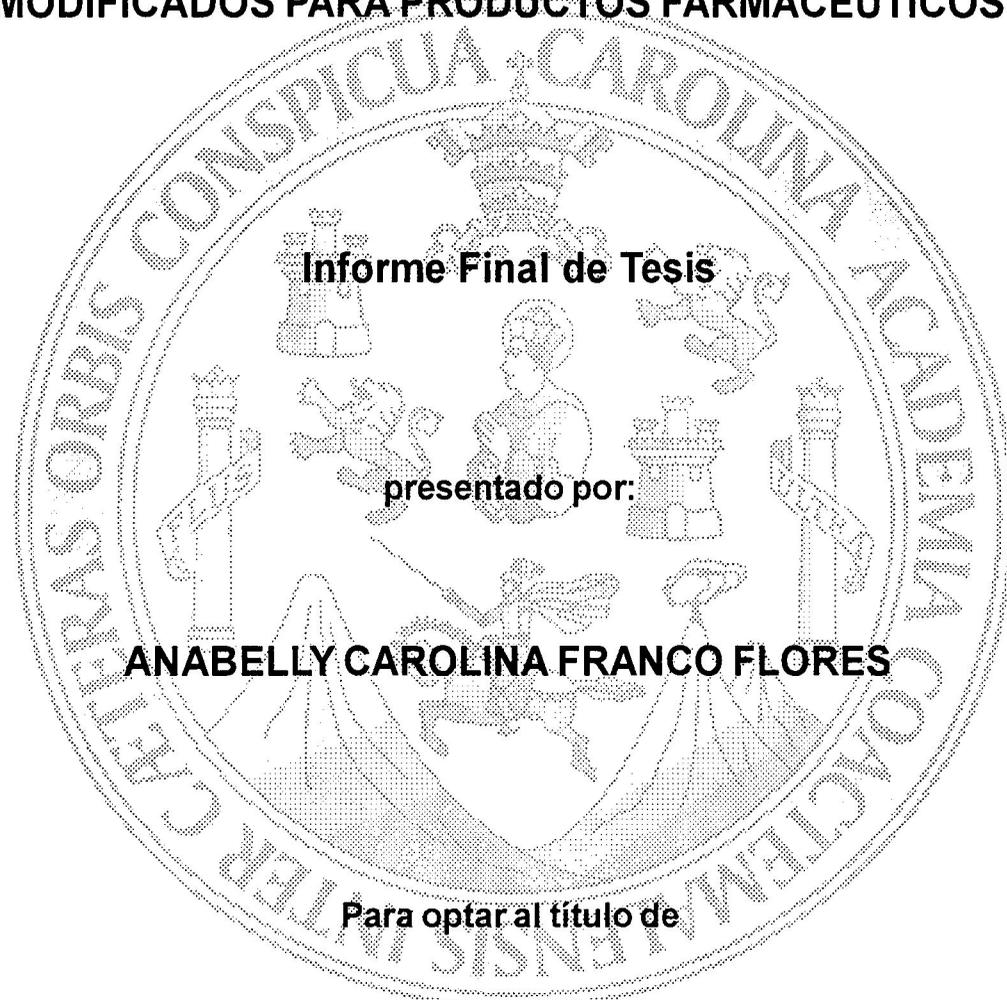


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**“GUÍA PARA VALIDAR MÉTODOS ANALÍTICOS NUEVOS O  
MODIFICADOS PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS”**



**Informe Final de Tesis**

presentado por:

**ANABELLY CAROLINA FRANCO FLORES**

Para optar al título de

**QUÍMICA FARMACÉUTICA**

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
ESTRATEGIA DE CALIDAD

Guatemala, noviembre de 2002

DL  
06  
T(293)

## JUNTA DIRECTIVA

M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán

Decano

Licda. Jannette Magaly Sandoval de Cardona

Secretaria

Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo

Vocal I

Lic. Juan Francisco Pérez Sabino

Vocal II

Dr. Federico Adolfo Richter Martínez

Vocal III

Br. Jorge José García Polo

Vocal IV

Br. Liza Leonor Carranza Jui

Vocal V

## DEDICATORIA

A DIOS

INFINITAS GRACIAS

A MIS PADRES

GRACIAS POR SU AMOR

A MIS HERMANOS

GRACIAS POR SU APOYO

A MIS SOBRINOS

CON MUCHO CARIÑO

A MIS AMIGOS

CON CARIÑO ESPECIAL

A MIS CATEDRÁTICOS

POR SUS ENSEÑANZAS

A USTED

CON APRECIO

## INDICE

		Pág.
No. 1	RESUMEN	1
No. 2	INTRODUCCION	2
No. 3	ANTECEDENTES	3
No. 4	JUSTIFICACION	6
No. 5	OBJETIVOS	7
No. 6	MATERIALES Y METODOS	8
No. 7	RESULTADOS : "GUIA PARA VALIDAR METODOS ANALITICOS NUEVOS O MODIFICADOS PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS	10
No. 8	DISCUSION DE RESULTADOS	65
No. 9	CONCLUSIONES	68
No. 10	RECOMENDACIONES	69
No.11	ANEXOS	70
No.12	BIBLIOGRAFIA	77

## **1. RESUMEN**

Según las "Normas de Buenas Prácticas de Manufactura y Control de Calidad de Productos Farmacéuticos", la validación debe aplicarse no sólo a los procesos de fabricación, control de materias primas, controles de productos intermedios y terminados, estudios de estabilidad y control de conservación, sino también a los métodos de análisis cuantitativos y verificación de métodos.

Existe abundante bibliografía sobre validación de métodos analíticos, pero no indican cómo iniciarla, ni como seguirla y llevarla a cabo; es por ello que se ha elaborado una "Guía para validar métodos analíticos de productos farmacéuticos" con el fin de disminuir tiempo, acelerar su aplicación y mejorar la calidad de las validaciones, para lo cual se utilizó un método original sobre la cuantificación de sodio y potasio en sales de rehidratación oral, y se hizo una modificación del mismo, logrando determinar su aplicación.

Con los resultados de los métodos empleados, el actual y el modificado, se logran obtener datos verídicos que se cumplen con las especificaciones establecidas por la farmacopea de Estados Unidos (USP), logrando un método analítico determinativo de cuantificación para sodio y potasio en sales de rehidratación oral válido y confiable.

## **2. INTRODUCCIÓN.**

La validación es un requisito de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de Estados Unidos de Norteamérica(1), al igual que de la Comisión de Comunidades Europeas (EEC), las cuales establecen que la validación debe de reforzar las Buenas Prácticas de Manufactura(2).

Se hace necesaria la validación de métodos analíticos, para determinar la efectividad y las limitaciones de los mismos. Cualquier proceso de validación es único para cada método analítico, y se diseña específicamente de acuerdo al objetivo de la validación y la aplicabilidad(3).

Las Buenas Prácticas de Manufactura y las Buenas Prácticas de Laboratorio exigen que todo método nuevo o modificado sea validado para asegurar resultados reproducibles y confiables.

En el presente trabajo de investigación se usará como modelo el método de cuantificación de sodio y potasio por fotometría de llama, en sales de rehidratación oral, que es utilizado actualmente en LAPROMED, y el mismo método con modificación de utilizar todo el contenido del sobre en un volumen de un litro, como se consume. Con ello se hará la información necesaria para la creación de la guía para validación de métodos analíticos para productos farmacéuticos.

### **3. ANTECEDENTES**

Durante el desarrollo, la obtención y la comercialización de un producto farmacéutico, se realiza todo un conjunto de procesos, los cuales deben llevarse a cabo de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura.

Con el propósito de asegurar la calidad del producto obtenido, cada uno de los procesos involucrados debe ser validado aplicando las Buenas Prácticas de Validación. La validación de varios de los procesos seguidos para lograr el producto de óptima calidad se lleva a cabo utilizando un método de análisis, el cual debe ser validado empleando las Buenas Prácticas de Laboratorio, para lo cual se requiere del establecimiento de unos procedimientos operativos estandarizados (POES) o protocolos. (7)

El proceso de validación del método de análisis, consiste en demostrar experimentalmente, la funcionalidad del método para las aplicaciones analíticas propuestas, como también el obtener la evidencia documentada del procedimiento seguido, los cuales debe corresponder a un diseño experimental, a un tratamiento estadístico apropiado y a evidencias de aceptación.

La validación del método para el análisis de una muestra o para el seguimiento de un proceso particular, no garantiza que el método pueda utilizarse indiscriminadamente para cualquier clase de muestra o proceso. Su aplicación permite obtener información estadísticamente confiable, lo cual constituye una evidencia para tomar decisiones respecto a la adecuación de una operación de procedimiento dentro del proceso que se esta validando. (7)

Debido a la variabilidad de las respuestas que se pueden obtener en cada uno de los procedimientos seguidos para la validación del método, es necesario hacer una evaluación estadística de los resultados obtenidos, la cual dependerá del diseño experimental utilizado.

De los documentos que se han revisado sobre validación de métodos analíticos, solo se han encontrado específicos para determinados productos farmacéuticos, pero no indican el procedimiento por el cual se llevó a cabo dicha validación.

Según las referencias bibliográficas revisadas, no se encontró reporte de algún estudio de validación y comparación del método analítico, en el cual se cuantifica sodio y potasio en sales de rehidratación oral, en el fotómetro de llama.

Actualmente no existe una guía para validar los métodos analíticos nuevos o modificados de productos farmacéuticos, aunque si existe mucha información de los parámetros que deben evaluarse.

Las regulaciones actuales como las "Buenas prácticas de manufactura" y las "Buenas prácticas de Laboratorio" exigen que todos los métodos nuevos o modificados, sean validados (3). Esto se aplica aún a métodos oficiales cuando se establecen por primera vez en el laboratorio (4).

La validación de un método analítico es el proceso por el cual se establece, por estudios de laboratorio, que el mismo satisface los requerimientos de la aplicación deseada (4,5).

El propósito de las validaciones analíticas es asegurar que un procedimiento es capaz de proporcionar resultados reproducibles y confiables. Por lo tanto es necesario definir las condiciones y propósitos bajo las cuales el procedimiento propuesto se

utiliza (6). Haciendo la salvedad que la validación, es específica para un determinado aparato. Las variables analíticas que se estudian básicamente son: especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, sensibilidad, precisión, exactitud, linealidad y robustez (7).

La validación debe ser enmarcada estadísticamente y los dictámenes rutinarios posteriores deben cumplir con la precisión y la veracidad establecida durante la validación (7).

#### VALIDACION DE UN METODO ANALÍTICO:

Es el proceso por el cual se establece con estudios de laboratorio, que las características de ejecución del método llenan los requerimientos para las aplicaciones. (5).

Es una forma sistemática de asegurar que un método de análisis cumple con las características necesarias para poder ser utilizados en el análisis de un producto determinado. (11)

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La validación de los métodos analíticos para productos farmacéuticos, es una exigencia que debe cumplirse según las buenas prácticas de laboratorio y Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes, para garantizar que los productos cumplen con las especificaciones (7, 9, 10).

Para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos, es necesario validar los métodos de análisis, y con mayor razón, si son nuevos o modificados, ya que de ellos depende la aprobación o rechazo de un producto.

Si la metodología de análisis no es confiable, pueden salir al mercado, productos que no cumplan con las especificaciones mínimas de calidad.

Con una guía que indica qué pasos deben llevarse a cabo y el orden que debe llevar; se logrará disminuir pérdidas de tiempo, optimizando así un mejor rendimiento. Aunque cada método analítico para un producto farmacéutico es único para éste, los pasos de validación son los mismos para todos, por lo que la guía será generalizada.

Otra razón que justifica este estudio, es que el método fotométrico para la cuantificación de sodio y potasio en sales de rehidratación oral, que es utilizado actualmente en LAPROMED, debe estar validado, y al mismo tiempo la modificación antes mencionada también debe ser sometida a validación y servirá para la creación de la guía de validación de cualquier método analítico nuevo o modificado para productos farmacéuticos.-

## **5. OBJETIVOS**

### 5.1 GENERAL:

- ☞ Contribuir con información generada a través del estudio, optimizando la documentación del diseño y desarrollo de un protocolo de validación.

- ☞

### 5.2 ESPECIFICOS:

- ☞ Diseñar la guía para validar métodos de análisis nuevos o modificados para productos farmacéuticos.
- ☞ Establecer que el producto que se obtiene, a través de un proceso validado, reúne las características y atributos de calidad con los que fue diseñado, tomando como base las especificaciones de la USP.

## 6. MATERIALES Y METODOS

### *6.A.1 DESCRIPCION DEL METODO Y MATERIALES :*

#### 6.A.1.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

El universo de trabajo esta constituido por la revisión bibliográfica y la recopilación de la misma para crear la guía para validar métodos analíticos nuevos o modificados para productos nuevos o modificados para productos farmacéuticos .

#### 6.A.1.2 MEDIOS:

##### 6.A.1.2.1 Recursos Humanos:

Autor: Br. Anabelly Carolina Franco Flores

Asesor: Licda. Azucena de la Roca

##### 6.A.1.2.2 Materiales:

6.A.1.2.2.1 Libros y folletos

6.A.1.2.2.2 Información por Internet

- 6.A.1.2.2.3      Reactivos:
- ✓ Estándar de sodio y potasio al 100%
  - ✓ Agua destilada
- 6.A.1.2.2.4      Equipo:
- ✓ Fotómetro de llama
  - ✓ Balanza analítica
6. A.1.2.2.5      Cristalería:
- ✓ 6.Balones volumétricos de 250, 500 y 1,000 ml
  - ✓ Cubetas plásticas para fotómetro
  - ✓ Pizetas
  - ✓ Pipetas volumétricas de 5 ml

#### 6.A.2 METODO:

El método utilizado no puede ser publicado, por que el mismo es un método propio de la empresa farmacéutica donde se llevó a cabo la parte experimental.

## **7. GUIA PARA VALIDAR METODOS ANALÍTICOS NUEVOS O MODIFICADOS PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

### **INTRODUCCION:**

#### **Para iniciar la validación se debe determinar:**

##### **TITULO:**

Se debe determinar el título del método analítico nuevo o mencionar la o las modificaciones, en forma breve y precisa que el método actual tendrá.

##### **OBJETIVOS:**

Se establecen las razones de crear un nuevo método analítico, o de las modificaciones a realizar.

##### **RESPONSABLES:**

Relación de las personas que llevaran a cabo la validación y de las que la aprobarán.

##### **MÉTODO ANALÍTICO:**

Describe paso a paso el procedimiento que se llevará a cabo para analizar un producto farmacéutico; siendo un método nuevo, indicará hasta los detalles más sencillos para optimizar los resultados. Si un método es modificado, serán necesarias las

7. RESULTADOS

**GUIA PARA VALIDAR  
METODOS ANALÍTICOS  
NUEVOS O MODIFICADOS PARA  
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

**(Guía ejemplificada)**

comparaciones con el método actual, para que los resultados cumplan con las especificaciones establecidas.

#### DISEÑO EXPERIMENTAL:

Se debe definir, si la validación será puramente descriptiva, o si se debe realizar trabajo de campo. Si es la segunda opción, se determinará la cantidad de repeticiones por ensayo, calculando el tamaño de la muestra, para que tenga validez y soporte la validación.

El diseño se establece de acuerdo al método estadístico que permita una probabilidad de distribución normal y adecuada que se pueda aplicar a dicha validación y que permita poca variación entre los datos reales y la muestra correspondiente, o sea, poca dispersión entre la información.

#### LISTADO DE REACTIVOS, MATERIALES, EQUIPO E INSTRUMENTACIÓN:

El listado de reactivos requeridos debe indicar la calidad, descripción pormenorizada para la preparación y todo lo relacionado con la conservación, uso, caducidad de la seguridad y prevención que debe tenerse.

De los materiales, que cumplan con los requerimientos y especificaciones de calidad.

Para la instrumentación y equipo requerido, las indicaciones, condiciones, calibraciones y mantenimiento de uso. Preparación de los patrones y de las muestras, indicando detalladamente el procedimiento para obtener las soluciones y las condiciones para la conservación hasta su uso.

Del lavado de materiales, se debe detallar minuciosamente todo el proceso, indicando los detergentes, los líquidos empleados para el lavado, el sistema de secado y el mantenimiento hasta su uso.

#### PROCEDIMIENTO:

Se determina cómo se trabajaran las muestras y patrones, indicando condiciones para obtener y reflejar fielmente todos los datos, incluyendo reacciones que tengan lugar.

#### ANÁLISIS DE DATOS:

Se utilizan criterios de aceptación, las muestras deben cumplir con las especificaciones necesarias para constatar que el producto final reúne los requisitos de calidad.

## RESULTADOS:

Se ordenarán de forma adecuada para lograr obtener la información en forma fácil y rápida, evitándose así un mínimo de errores, en el momento que se requiera utilizar datos para comparación, evaluación y determinación de conclusiones.

### Criterios fundamentales de validación:

Las características de los métodos analíticos deben definirse y usarse experimentalmente de forma que cualquier analista pueda interpretarlos correctamente.

Las características de funcionamiento de un método analítico comprenden todos los datos y resultados experimentales que demuestran su aptitud para el uso al que se destina.

- a) **Características de fiabilidad.** Son las que demuestran la capacidad de un método analítico para mantener a lo largo del tiempo los criterios fundamentales de validación.
- b) **Características de practicabilidad.** Son las que deciden si el procedimiento analítico es fácil o difícilmente realizable en la práctica.
- c) **Características de idoneidad.** Son el conjunto de parámetros que garantizan que el sistema responde, en el momento de análisis, a los requisitos fijados en la validación del método.

## Fiabilidad:

Comprenden los cinco criterios fundamentales de validación, no necesariamente aplicables en todos los casos y de los que derivan en la práctica todos los parámetros de validación.

- **Proporcionalidad** entre concentración del analítico y respuesta del instrumento. Este concepto se relaciona con los parámetros **linealidad, intervalo o rango** y también con la **sensibilidad**.
- Dispersión de una serie de resultados alrededor del valor medio o central, es decir, el "más – menos" de un procedimiento analítico. Este concepto se relaciona con los siguientes parámetros: **precisión, repetibilidad, reproducibilidad y robustez**.
- Diferencia entre el valor hallado en el análisis y el valor verdadero. Concepto relacionado con los parámetros **exactitud y recuperación**.
- Cantidad mínima de analito requerida para obtener un resultado significativo. Concepto relacionado con los parámetros **sensibilidad, límite de detección y límite de cuantificación**.
- Capacidad de un método para determinar el analito sin interferencias de impurezas, productos de degradación, excipientes u otras sustancias presentes

en la muestra. Concepto relacionado con los parámetros **selectividad** y **especificidad**.

### **Practicabilidad:**

Los parámetros de practicabilidad se evalúan en la fase de desarrollo del método analítico: tiempo, coste, tamaño de la muestra, cualificación del personal, tipo de equipo e instrumentación, condiciones de seguridad, etc.

Hay que tener en cuenta los objetivos del método analítico

### **Idoneidad:**

Los parámetros de idoneidad no son de validación y deben considerarse dentro de las Buenas Practicas del Laboratorio Analítico.

Normalmente el término idoneidad se aplica al conjunto de parámetros relacionados con la verificación del buen funcionamiento de los instrumentos analíticos.

En esta elaboración, se va a tomar como modelo las sales de rehidratación oral

## 7.A PRIMER PASO:

Para iniciar una validación es necesario contar con el método y describirlo.

Ejemplo: sales de rehidratación oral

### *7.A.1 DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO Y MATERIALES :*

#### 7.A.1.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

El universo de trabajo está constituido por la revisión bibliográfica y la recopilación de la misma para crear la guía para validar métodos analíticos nuevos o modificados para productos nuevos o modificados para productos farmacéuticos .

#### 7.A.1.2 MEDIOS:

##### 7.A.1.2.1 Recursos Humanos:

Autor: Br. Anabelly Carolina Franco Flores

Asesor: Licda. Azucena de la Roca

##### 7.A.1.2.2 Materiales:

7.A.1.2.2.1 Libros y folletos

7.A.1.2.2.2 Información por Internet

- 7.A.1.2.2.3      Reactivos:
- ✓ Estándar de sodio y potasio al 100%
  - ✓ Agua destilada
- 7.A.1.2.2.4      Equipo:
- ✓ Fotómetro de llama
  - ✓ Balanza analítica
- 7.A.1.2.2.5      Cristalería:
- ✓ Balones volumétricos de 250, 500 y 1,000 ml
  - ✓ Cubetas plásticas para fotómetro
  - ✓ Pizetas
  - ✓ Pipetas volumétricas de 5 ml

## 7.A.2 METODO:

El método utilizado no puede ser publicado, por que el mismo es un método propio de la empresa farmacéutica donde se llevó a cabo la parte experimental.

## 7.B SEGUNDO PASO:

### 7.B.1 DISEÑO DE ESTUDIO:

7.B.1.1 Tipo de estudio: Validación  
Producto: sales de rehidratación oral, cuantificación de sodio y potasio.  
Método: fotometría de llama.

7.B.1.2 Cálculo del tamaño de la muestra: Se basa en métodos estadísticos.  
Ejemplo: para las sales de rehidratación oral se necesitan tres lotes con 10 muestras cada uno, para validar el método.

7.B.1.3 variables a analizar:

7.B.1.3.1 Especificaciones:

Es determinar si el método de análisis modificado cumple con las especificaciones establecidas.

7.B.1.3.2 Límite de detección:

Se logrará establecer si las cantidades mínimas y máximas de sodio y potasio en sales de rehidratación oral son detectadas, utilizando el método de análisis modificado, sin establecer su cuantificación.

#### 7.B.1.3.3 Límite de cuantificación:

Permite demostrar que el método de análisis modificado para cuantificar sodio y potasio, logra detectar exactamente la mínima cantidad de sodio y potasio.

#### 7.B.1.2.3 Análisis de resultados:

Se analizan los datos que se obtienen al correr ambos métodos analíticos, para así tener valores reales y valores experimentales, y emitir un dictamen sobre la modificación del método ya sea favorable o no, tomando que cumplió con los parámetros propuestos.

#### 7.B.1.3 Parámetros a analizar:

Las variables a analizar son:

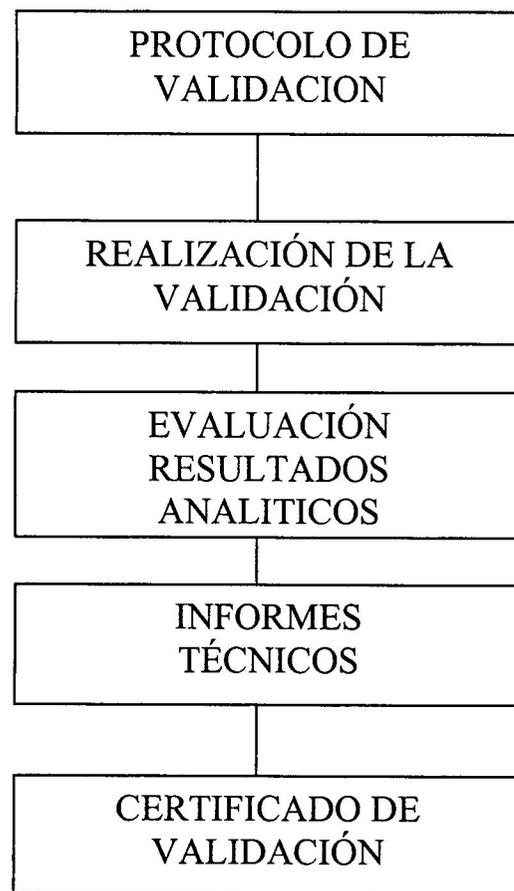
1. Especificidad
2. Límite de detección

3. Límite de cuantificación
4. Linealidad
5. Precisión
6. Exactitud
7. Sensibilidad
8. Robustez o solidez
9. Rango
10. Análisis, discusión de resultados
11. Conclusiones

## 7.C. TERCER PASO:

### Documentación de la validación:

La documentación es una parte esencial de la validación ya que interviene en todo el proceso. El siguiente esquema resume las fases de que consta una validación.



### 7.C.1 Protocolo de validación:

El primer paso es redactar el "**protocolo de validación**" que consiste en un plan experimental diseñado para que, cuando se ejecute, sea una prueba evidencial de que el sistema ha sido validado (materiales, método, resultados, equipo, etc.).

### 7.C.2 Realización de la validación y evaluación de los resultados analíticos:

Todos los datos primarios deben ser perfectamente auditables en los diarios de laboratorio.

Una vez realizada la validación, se evaluarán los resultados obtenidos y si difieren de los esperados se añadirá un addendum al protocolo, explicando los cambios introducidos respecto al protocolo original y las razones que los justifican.

### 7.C.3 Informes Técnicos:

Deberán incluir:

- Referencias de la calibración y cualificación de los instrumentos utilizados y resultados de la verificación de los parámetros de idoneidad antes de iniciar el estudio de validación.

- Métodos escritos **definitivos** descubriendo el procedimiento para la determinación de cada uno de los parámetros a evaluar.

- 7.C.4 Certificado de validación:

Por ultimo, se extenderá un certificado de validación o documento formal de aprobación firmado por las personas responsables.

Este certificado puede ser independiente, incluyendo un resumen del protocolo de validación y de los resultados obtenidos, o bien anexarse al final del informe.

## 7.D. CUARTO PASO:

### REALIZACIÓN DE LA VALIDACIÓN:

#### 7.D.1 ESPECIFICIDAD:

Es un atributo o propiedad del método por el cual la respuesta obtenida corresponde exclusivamente al compuesto que se desea detectar y cuantificar, sin ninguna interferencia por parte de los demás componentes de la muestra (7,8).

Los componentes de la fórmula de SRO son:

Cloruro de sodio (NaCl)	3.5 gramos
Cloruro de potasio (KCl)	2.9 gramos
Citrato de sodio	1.5 gramos
Glucosa	20.0 gramos

Como lo que se está validando es el método de análisis de cuantificación de sodio y potasio, se prepara una solución de cada componente, con las cantidades exactas de la fórmula según el método y se lee en el fotómetro, previamente estandarizado, conforme la técnica descrita

Se obtienen los siguientes resultados:

<b>COMPUESTO</b>	<b>LECTURA</b>	<b>FILTRO DE SODIO</b>
Cloruro de sodio	100	✓
Cloruro de potasio	0	✓
Citrato de sodio	0	✓
Glucosa	0	✓

<b>COMPUESTO</b>	<b>LECTURA</b>	<b>FILTRO DE SODIO</b>
Cloruro de sodio	0	✓
Cloruro de potasio	100	✓
Citrato de sodio	0	✓
Glucosa	0	✓

Los resultados indican que el método es específico para sodio y potasio, y que los otros componentes de la fórmula no intervienen en su cuantificación, ya que no son detectados.

La especificidad, se determina comparando el resultado del análisis de las muestras puras, contra los resultados de muestras conteniendo impurezas, productos de

### 7.D.2. LIMITE DE DETECCIÓN:

Es la mínima o máxima cantidad de analito que permite su detección (aunque no necesariamente su cuantificación) por el método instrumental (cantidad mínima detectable), se expresa en unidades de medida del analito (9, 10).

Se lleva a cabo con porcentajes mínimos y máximos de estándares, que pueden ser detectados, pero no necesariamente cuantificados, bajo las condiciones experimentales establecidas.

Se toman muestras desde 10 % hasta 150 %, con mezcla de los dos componentes que se están evaluando, NaCl y KCl.

Se obtiene:

%	COMPONENTE	FILTRO	LECTURA	DECTAMEN
0.1	NaCl + KCl	Na <sup>+</sup>	00	Detectado
0.5	NaCl + KCl	Na <sup>+</sup>	00	✓
1.0	NaCl + KCl	Na <sup>+</sup>	03	✓
5.0	NaCl + KCl	Na	17	✓
10	NaCl + KCl	Na <sup>+</sup>	3	✓
50	NaCl + KCl	Na <sup>+</sup>	30	✓
100	NaCl + KCl	Na <sup>+</sup>	100	✓
125	NaCl + KCl	Na <sup>+</sup>	120	✓

degradación, o excipientes. Los resultados no deben de mostrar diferencia entre ambos grupos de muestras.

<b>COMPONENTE</b>	<b>LECTURA</b>	<b>FILTRO DE SODIO</b>
Estándar de cloruro de sodio (NaCl)	100	✓
Estándar de cloruro de sodio + ingredientes *	100	✓
Ingredientes * solos = placebo	0	✓
NaCl + KCl	100	✓

\* Ingredientes = Citrato de sodio, Glucosa.

<b>COMPONENTE</b>	<b>LECTURA</b>	<b>FILTRO DE SODIO</b>
Estándar de cloruro de potasio (KCl)	100	✓
Estándar de cloruro de potasio + ingredientes *	100	✓
Solo ingredientes * = placebo	0	✓
KCl + NaCl	100	✓

• Ingredientes = Citrato de sodio, Glucosa.

Demostrando así, que realmente el ensayo es específico para cuantificar sodio y potasio.

150	NaCl + KCl	Na <sup>+</sup>	129	✓
10	NaCl + KCl	K <sup>+</sup>	4	✓
50	NaCl + KCl	K <sup>+</sup>	32	✓
100	NaCl + KCl	K <sup>+</sup>	100	✓
125	NaCl + KCl	K <sup>+</sup>	120	✓
150*	NaCl + KCl	K <sup>+</sup>	128	✓

\* concentraciones mayores de 150%, no son detectables en el fotómetro

Lo importante de este parámetro, es que detecta o no la presencia del analito.

No es necesario colocar la lectura, ya que solo se requiere saber si el aparato detecta la presencia de los componentes, según el filtro que se utiliza, y de la cantidad menor o mayor presente en la solución.

#### 7.D.3 LIMITE DE CUANTIFICACION:

Es la cantidad mínima y máxima de analito que permite ser cuantificada por el método instrumental (cantidad mínima cuantificable), que cumpla con las exigencias de exactitud y precisión (9, 10)

El límite de detección se determina mediante el análisis de muestras con cantidades o concentraciones conocidas de analito. La menor cantidad medible, es una determinación laboriosa, que indica hasta qué cantidad logra el aparato cuantificar el componente.

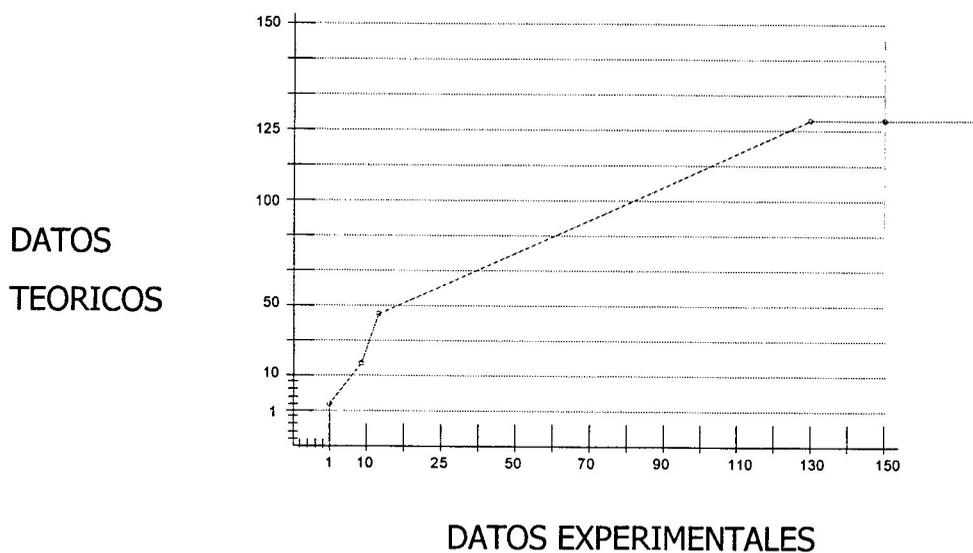
Se preparan estándares de concentraciones conocidas y se leen en el aparato, teniendo en consideración, que es importante el dato de la lectura.

PORCENTAJE	COMPONENTE	LECTURA	FILTRO USADO
0.1 %	NaCl + KCl	00	Na <sup>+</sup>
0.5 %	NaCl + KCl	00	Na <sup>+</sup>
1.0 %	NaCl + KCl	03	Na <sup>+</sup>
5.0 %	NaCl + KCl	17	Na <sup>+</sup>
10.0 %	NaCl + KCl	32	Na <sup>+</sup>
130 %	NaCl + KCl	128	Na <sup>+</sup>
150 %	NaCl + KCl	128	Na <sup>+</sup>
0.1 %	NaCl + KCl	00	K <sup>+</sup>
0.5 %	NaCl + KCl	00	K <sup>+</sup>
1.0 %	NaCl + KCl	02	K <sup>+</sup>
5.0 %	NaCl + KCl	15	K <sup>+</sup>
10.0 %	NaCl + KCl	26	K <sup>+</sup>
130.0 %	NaCl + KCl	126	K <sup>+</sup>
150.0 %	NaCl + KCl	126	K <sup>+</sup>

Se puede apreciar que el aparato logra cuantificar hasta una concentración de 1.0 % de los componentes, y que en concentraciones conocidas más bajas al 1.0 % solo son detectadas. Por consiguiente, lo que este método es confiable en rango de: 93 a 104 para lecturas de sodio y de 93 a 107 para lecturas de potasio.

Las concentraciones mayores al 130 % son detectadas, pero cuantificadas correctamente por el aparato.

GRÁFICAMENTE:



En la grafica se puede observar que hay tendencia lineal al tener datos > a 150 sin inclinación a bajar

#### 7.D.4 SENSIBILIDAD:

Es una propiedad del método para presentar un gran cambio en la respuesta cuando se produce un pequeño cambio en la concentración. No debe considerarse como sinónimo de cantidad mínima detectable (7,8)

La sensibilidad es la capacidad del método analítico de registrar ligeras variaciones de la concentración.

Así se tiene:

a) Sensibilidad de calibrado

La sensibilidad de calibrado es constante dentro de un intervalo determinado.

Se logra determinar al calibrar el aparato.

Se prepara estándar al 100 % para fijar el 100 en la lectura del aparato y se utiliza agua para fijar el cero.

COMPONENTE	FILTRO	LECTURA
Agua	Sodio	0
Estándar * 100%	Sodio	100
Agua	Potasio	0
Estándar * 100%	Potasio	100

\* Estándar de: cloruro de sodio + cloruro de potasio

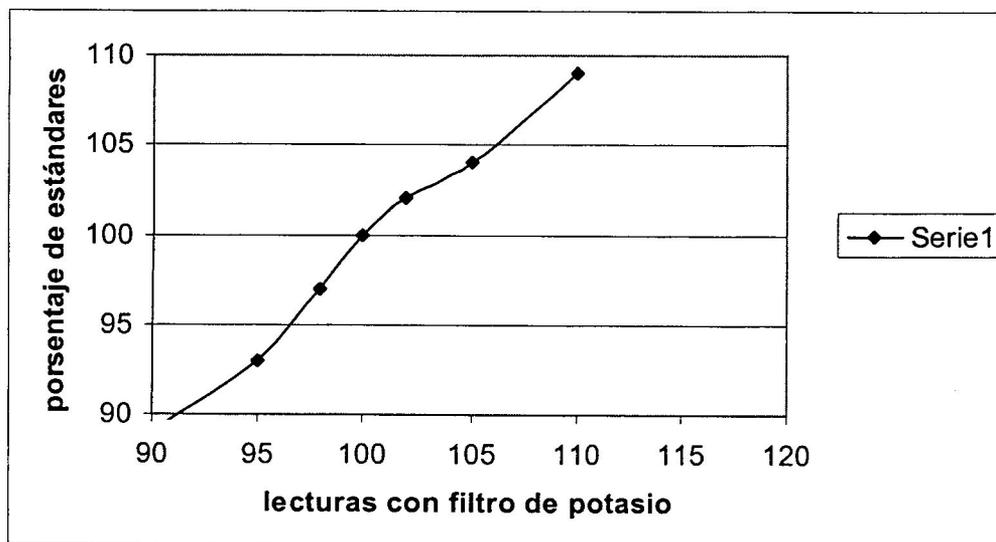
El aparato es sensible, ya que al no haber presencia de los componentes a cuantificar no presenta ninguna lectura, es por ello que se logra fijar con el agua el cero y con el estándar fijar el 100, delimitando la señal.

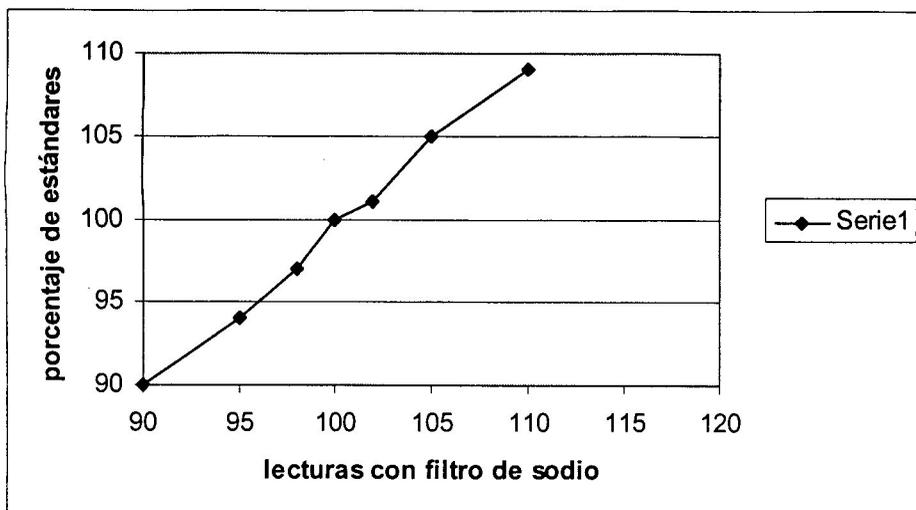
b) Sensibilidad analítica:

Esta sensibilidad analítica que varía con la concentración del analito.

Se preparan varias soluciones de estándares a diferentes concentraciones o porcentajes. Por ejemplo de 90 % al 110 %.

LECTURA		
PORCENTAJE NaCl + KCl	SODIO	POTASIO
90	90	89
95	94	93
98	97	97
100	100	100
102	101	102
105	105	104
110	109	109





Con los resultados se puede observar la sensibilidad analítica, ya que al variar la concentración de la solución muestra, el aparato detecta las diferentes concentraciones.

#### 7.D.5.LINEALIDAD:

Es la habilidad de un método analítico para producir resultados que estén directamente, o por una bien definida transformación matemática, proporcionales a la concentración del analito en las muestras dentro de un rango dado (5).

**Linealidad** (aplicable para determinación del contenido de principio activo, contenido de uniformidad, ensayo de disolución y de impurezas).

Se efectúa un estudio para determinar la respuesta lineal del estándar de trabajo a concentraciones de 70 %, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, tomando como 100% el promedio teórico indicando en el ensayo del método. Es permitido establecer la linealidad en función de por lo menos cinco concentraciones

( 80% - 120%).

% del Estándar	Sodio		Potasio	
	Lectura	Moda	Lectura	Moda
80	80,80,80	80	80,80,79	80
85	85,85,85	85	85,86,85	85
90	90,89,90	90	89,90,90	90
95	94,94,94	94	94,94,95	94
100	99,99,99	99	99,99,99	99
105	104,104,104	104	104,104,104	104
110	109,109,109	109	109,109,109	109
115	113,113,113	113	114,114,114	114
120	118,118,118	118	118,118,118	118

Determinar la curva de calibración que relaciona respuesta (áreas, alturas, absorbancias, etc.) con concentración o cantidad de analito.

La recta de calibración es del tipo:  $y = b x + a$

Siendo  $x$  la concentración,  $y$  la respuesta,  $b$  el valor de la pendiente y  $a$  el término independiente.

Se puede efectuar en papel milimetrado o, preferiblemente, mediante un programa gráfico de ordenador.

- Si la recta no pasa por el origen de coordenadas el método a evaluar está afectado por un error sistemático (sesgo) por defecto o exceso.

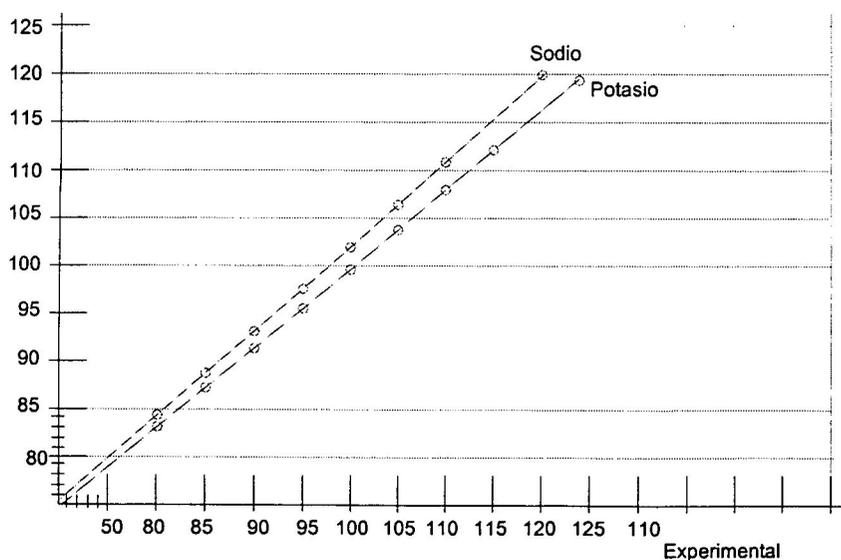
- Si existen diferencias apreciables entre los valores experimentales y los puntos de la recta, significa que la linealidad no es muy buena o que el error experimental es importante y los límites de confianza serán amplios (hipérbolas anchas).

El coeficiente de correlación refleja el grado de relación o ligazón entre las variables  $x$  (concentración), y  $y$  (respuesta).

Su valor máximo es 1. si  $r$  es cercano a la unidad significa que existe correlación con una probabilidad elevada.

En análisis químico se obtienen valores de  $r$  elevados, igual o superiores a 0,999, si bien en análisis de trazas se aceptan valores más bajos (iguales o superiores a 0,990).

SODIO	POTASIO
A = 4.44	A 3.56
B = 0.947	B 0.957
r = 0.9997686	r 0.99973099



Con la regresión lineal se logra determinar que los límites de confianza son aplicables; así también, el coeficiente de correlación (  $r$  ) refleja un grado de relación entre la muestra y el dato teórico, entonces se dice que es lineal.

Si los resultados obtenidos no son lineales, entonces el método no es lineal, ya no es necesario continuar con los siguientes parámetros.

#### 7.D.6.PRECISION:

La precisión de un método analítico, es el grado de concordancia de los resultados obtenidos, cuando el procedimiento del método se aplica repetidamente en múltiples corridas, dentro de una muestra homogénea.

Precisión es una medida de grado de reproducibilidad de un método analítico bajo circunstancias normales de operación (5).

Es el grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos analíticos efectuados sobre una muestra homogénea o, expresado de otra forma, la distribución de los valores analíticos alrededor de su media.

La precisión se expresa matemáticamente por la desviación estándar o, preferiblemente, por el **coeficiente de variación** (desviación estándar relativa). El valor aceptable de precisión de un método depende de la concentración del analito y del número de repeticiones del análisis.

**Repetibilidad:** es la medida de la precisión de un método efectuado **en las mismas condiciones**, sobre la misma muestra, por un mismo analista, en el

mismo laboratorio, con los mismos aparatos y reactivos y en el curso de la misma serie de análisis efectuados, generalmente, en un corto intervalo de tiempo.

**Reproducibilidad:** es la medida de la precisión de los resultados de un método analítico efectuado sobre la misma muestra pero **en condiciones diferentes** (diferentes analistas, aparatos, días, etc.). Cuando, además, los laboratorios son distintos se habla de precisión interlaboratorios.

No. Lectura	Sodio			Potasio		
	LOTE 007021	LOTE 008021	LOTE 009021	LOTE 007021	LOTE 008021	LOTE 009021
1 *	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99
2 *	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99
3 *	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99
4 *	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99
5 *	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99
6 **	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99
7 **	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99
8 **	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99
9 **	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99
10 **	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99	100, 100, 100	99, 99, 99	99, 99, 99

\* Método Modificado

\*\* Método Actual

Un estudio de precisión requiere la repetición del análisis sobre una muestra. La precisión así obtenida se denomina "del método", puesto que incluye todo el procedimiento analítico, desde la preparación de la muestra hasta la lectura instrumental.

La precisión indica el "más – menos" o grado de reproducibilidad del método analítico bajo condiciones normales de trabajo, es decir la capacidad del método para dar resultados semejantes cuando se aplica repetidamente a una muestra.

Número de lectura*	Fijación del cero	Fijación del cien	Lectura de la muestra	
			Sodio	Potasio
1	0	100	99	100
2	0	100	99	100
3	0	100	99	100
4	0	100	99	100
5	0	100	99	100
6	0	100	99	100
7	0	100	99	100
8	0	100	99	100
9	0	100	99	100
10	0	100	99	100

- Datos de lectura de una sola muestra.

	Na+	K+
Promedio	99.00	100.00
Valor máximo	99	100
Valor mínimo	99	100
Desv. standard	0.00	0.00
Desv standard relativa	0.00	0.00

Los resultados obtenidos no muestran variabilidad, por lo tanto el método utilizado es preciso.

Se reporta:

- El promedio recuperado de porcentaje (%)
- Desviación Estándar (SD)
- Rango de recuperación
- Desviación estándar relativa (RSD)

#### 7.D.7 EXACTITUD:

Es la medida de la fidelidad de los resultados obtenidos por el método, comparados a los valores reales. La exactitud frecuentemente se expresa como el porcentaje que el método puede detectar del valor real de un principio activo, cuya concentración es conocida (5,9,10).

NÚMERO DE LECTURA	FIJACIÓN DEL CERO	FIJACIÓN DEL CIEN	LECTURA DE LA MUESTRA	
			SODIO	POTASIO
1	0	100	99	100
2	0	100	99	100
3	0	100	99	100
4	0	100	99	100
5	0	100	99	100
6	0	100	99	100
7	0	100	99	100
8	0	100	99	100
9	0	100	99	100
10	0	100	99	100

	Na+	K+
Promedio	99.0	100.0
Valor máximo	99.0	100.0
Valor mínimo	99.0	100.0
Desv. standard	0.00	0.00
Desv standard relativa	0.00	0.00

La exactitud indica la capacidad del método analítico para dar resultados lo más próximos posibles al valor verdadero. Si la diferencia entre el valor hallado y el valor verdadero es pequeña, la exactitud es buena. Una diferencia grande significa que la exactitud es inadecuada y revela la existencia de errores determinados que deberían corregirse.

No deben confundirse exactitud con precisión. La precisión está relacionada con la dispersión de una serie de mediciones, pero no da ninguna indicación de lo cerca que están del valor verdadero.

Podemos tener mediciones muy precisas pero poco exactas; sin embargo, para que un método sea exacto se requiere un cierto grado de precisión.

La falta de exactitud pueden ser por defecto o por exceso.

- a) Las desviaciones por exceso suelen producirse cuando existen interferencias analíticas y la selectividad del método no es la adecuada: los resultados finales son superiores a los verdaderos. En este caso, debería modificarse el método para hacerlo más selectivo.

- b) Las desviaciones por defecto suelen darse en métodos analíticos muy laboriosos, con varias fases, extracciones, purificaciones, etc., que se traducen, inevitablemente, en una disminución de la recuperación. Un estudio de exactitud permite establecer el porcentaje de recuperación promedio. Si el porcentaje es bajo se pueden utilizar unos factores de corrección en los cálculos finales que compensen las pérdidas de analito, debidas a las manipulaciones previas a la medición.

**MÉTODO ACTUAL**

No. Lote: OO7O21

Muestra No.	Sodio		Potasio	
	Lectura	mno/L	Lectura	mmol/L
1	99	89.2	101	20.3
2	99	89.2	98	19.7
3	100	90.1	99	20.0
4	98	88.3	98	19.7
5	98	88.3	99	20.0

**MÉTODO MODIFICADO**

No. Lote: OO7O21

Muestra No.	Sodio		Potasio	
	Lectura	mno/L	Lectura	mmol/L
1	100	90.1	98	19.7
2	100	90.1	100	20.1
3	101	91.0	100	20.1
4	100	90.1	100	20.1
5	101	91.0	100	20.1

	Na+	k+
Promedio	89.02	19.94
Valor máximo	90.1	20.3
Valor mínimo	88.3	19.7
Desv. standard	0.75	0.25
Desv standard relativa	0.85	1.26

	Na+	k+
Promedio	90.46	20.02
Valor máximo	118	118
Valor mínimo	85	85
Desv. standard	0.49	0.18
Desv standard relativa	0.54	0.89

OO8O21

Muestra No.	Sodio		Potasio	
	Lectura	mno/L	Lectura	mmol/L
1	98	88.3	99	20.0
2	98	88.3	99	20.0
3	98	88.3	100	20.1
4	98	88.3	100	20.1
5	97	87.4	99	20.0

No. Lote: OO8O21

Muestra No.	Sodio		Potasio	
	Lectura	mno/L	Lectura	mmol/L
1	100	90.1	99	20.0
2	100	90.1	99	20.0
3	94	89.2	100	20.1
4	100	90.1	99	20.0
5	101	91.0	100	20.1

	Na+	K+
Promedio	88.12	20.04
Valor máximo	88.3	20.1
Valor mínimo	87.4	20
Desv. standard	0.4	0.05
Desv standard relativa	0.46	0.27

	Na+	K+
Promedio	90.10	20.04
Valor máximo	118	118
Valor mínimo	85	85
Desv. standard	0.64	0.05
Desv standard relativa	0.71	0.27

No. Lote: 009021

Muestra No.	Sodio		Potasio	
	Lectura	mmo/L	Lectura	mmol/L
1	98	90.1	100	20.1
2	98	90.1	97	19.5
3	97	87.4	98	19.7
4	98	90.1	99	19.7
5	97	87.4	99	19.7

No. Lote: 009021

Muestra No.	Sodio		Potasio	
	Lectura	mmo/L	Lectura	mmol/L
1	100	90.1	100	20.1
2	100	90.1	100	20.1
3	100	90.1	100	20.1
4	99	89.2	100	20.1
5	99	89.2	98	19.7

	Na+	K+	Na+	K+
<b>Promedio</b>	89.43	19.75	89.88	20.10
<b>Valor máximo</b>	90.1	20.1	118	118
<b>Valor mínimo</b>	87.4	19.5	85	85
<b>Desv. standard</b>	1.35	0.25	0.45	0.00
<b>Desv standard relativa</b>	1.51	1.27	0.50	0.00

#### 7.D.8. ROBUSTEZ O SOLIDEZ:

Es el grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos, para las mismas muestras, cuando se introducen algunas variaciones al método y es desarrollado por diferentes experimentadores. Normalmente se lleva a cabo, a través de estudios colaborativos y se evalúa estadísticamente un análisis de varianza para un diseño con varios factores de clasificación (7,8).

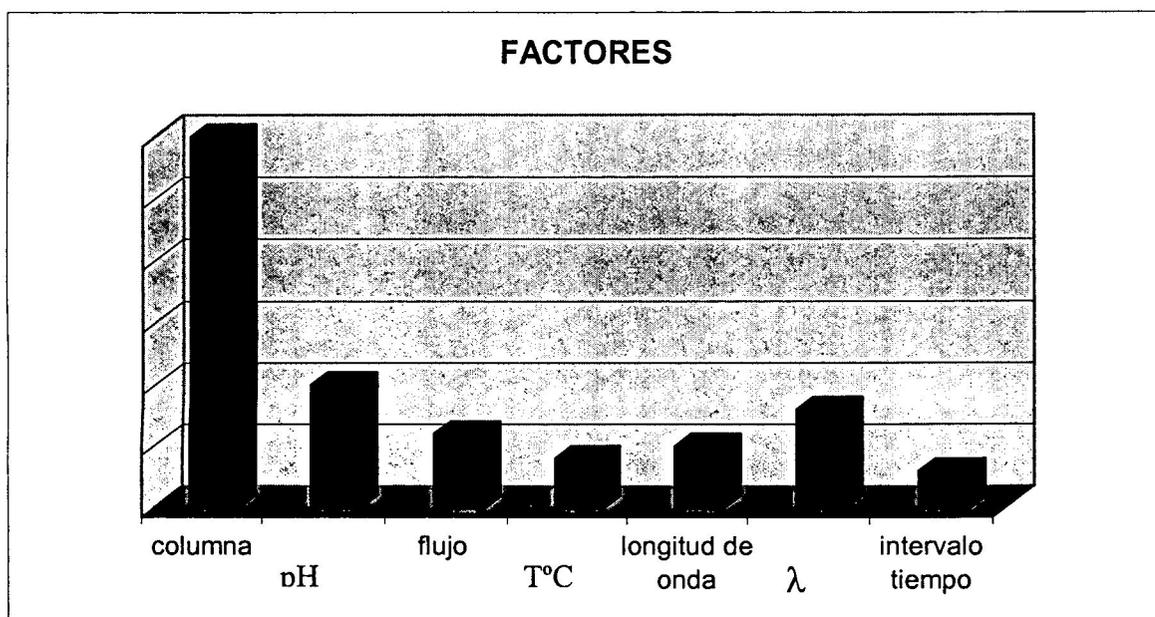
El estudio de la robustez investiga la influencia de pequeños cambios en las condiciones analíticas sobre la fiabilidad del método, localizando factores que originan fluctuaciones menores y los que necesitan una atención especial por cuanto son origen de variaciones significativas.

Para ello se introducen deliberadamente variaciones razonables en las condiciones experimentales y se observa su influencia. Por lo general, no se estudia cada variable una a una, sino que se introducen varios cambios a la vez de forma que se puedan investigar los efectos de cada uno de ellos. Con un programa cuidadosamente planificado se pueden investigar muchas variables con pocas determinaciones.

Aquellos factores que ejerzan un efecto dominante sobre la variación de los resultados deberán ser objeto de un control riguroso en el método analítico. Para los que se expresan numéricamente (temperaturas, flujos, pH, tiempos, etc.) se indicará el rango de trabajo. Las variables cualitativas (calidades de material y reactivos) deberán definirse detalladamente.

Uno de los principales factores a tener en cuenta, que muchas veces justifica por sí solo la realización de un estudio de robustez, es la evaluación de la estabilidad del analito en la solución de medida, para determinar el período de tiempo que puede conservarse antes de proceder a su análisis sin comprometer la precisión.

Este estudio es especialmente importante cuando se realizan análisis de serie grandes de muestras y el tiempo transcurrido entre el primer análisis y el último es largo, o bien cuando se han recogido distintas muestras a lo largo de un cierto período de tiempo y se pretende analizar el analito en todas ellas al final de dicho período. Normalmente este estudio de estabilidad se realiza a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de 24 horas.



El estudio de la robustez evalúa los **efectos de pequeños cambios** en las condiciones operacionales del análisis sobre la fiabilidad del método analítico.

Aunque en sentido estricto no pueden considerarse equivalentes, la distinción entre reproducibilidad y robustez no deja de ser sutil ya que, al fin y al cabo, la robustez es el grado de reproducibilidad de un método analítico sometido deliberadamente a pequeñas variaciones en el "modus operandi" con objeto de conocer su estabilidad frente a ellas y definir las de mayor influencia sobre la variabilidad de los resultados.

En el caso de las sales de rehidratación oral, no se llevó a cabo la evaluación de este parámetro por falta de otro fotómetro de llama para validar; ni con la ayuda de otra persona, para validar, ya que el trabajo es individual.

#### 7.D.9 RANGO:

Es el intervalo entre los límites superior e inferior en el que el analito se determina con una precisión, exactitud y linealidad aceptable (5,9,10).

El ensayo de intervalo o rango debe verificar que el método analítico funciona correctamente (con precisión, exactitud y linealidad satisfactorias) cuando se aplica a muestras que contienen analito a concentraciones iguales a los extremos superiores e inferiores, así como dentro del intervalo de concentraciones definido.

El rango del método es válido verificando que el método analítico tiene una aceptable precisión, exactitud y linealidad cuando se aplica a muestras conteniendo el material analizado en los extremos del rango y dentro del rango.

Los rangos mínimos para los ensayos siguientes son:

Contenido:	80 a 120%
uniformidad de contenido:	70 a 130% de la concentración de ensayo.
Disolución:	20 % arriba y 20% abajo del rango establecido
Impurezas:	El límite de cuantificación o el 50 % (el que sea mayor) hasta 120% de la especificación.

La linealidad sirve también para determinar el rango al cual se puede detectar cuantitativamente.

Ejemplo; las sales de rehidratación oral pueden ser detectadas de un 80% a un 120% con exactitud.

#### 7.D.10 DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

La finalidad es interpretar lo que los resultados significan, mostrando las relaciones existentes entre los hechos observados. Se mostrará si concuerdan o no los resultados e interpretaciones según los aspectos teóricos, principios, relaciones y generalizaciones, exceptuando las faltas de correlación.

Los resultados obtenidos demuestran que el método, es válido, ya que cumple con todos los parámetros necesarios para ser utilizado como un método de análisis para una forma farmacéutica, siempre y cuando se trabaje bajo las mismas condiciones especificadas en el mismo. En este caso en particular

según los resultados observados el método de sodio y potasio original y modificado es valido, porque cumple con todos los parámetros.

El método actual presenta un promedio de 98.06 absorbancia con una desviación estándar relativa de 0.66 %; comparado con el método modificado que presenta un promedio de 100.0 de absorbancia con una desviación estándar relativa de 0.40 % y un coeficiente de variación 1.94 %; permitiendo determinar los resultados confiables y exactos para la cuantificación de los milimoles de sodio en sales de rehidratación oral.

Así también, se tiene 99.8% de absorbancia para evaluar los milimoles de sodio en la sal de rehidratación oral para el método actual 99.0 de absorbancia con 0.40 % de desviación estándar relativa; teniendo para el método modificado 99.53 de absorbancia con 0.12 % de desviación estándar relativa y un coeficiente de variación de 0.53. El coeficiente de variación es menor que 3 % que es el máximo permitido para la cuantificación de principios activos.

Para lograr evaluar la especificidad del método analítico modificado, se cuantifican estándares de sodio y potasio, agregando glucosa a las soluciones, con lo que se logró determinar que dicha sustancia no interfiere en su lectura y cuantificación. Se utilizó solución de glucosa para cuantificarla con el espectro fotómetro de llamas, pero el aparato no la detecta.

El parámetro de linealidad fue evaluado por duplicado en muestras de estándares en concentraciones de 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110 y 115 % de sodio y potasio; obteniéndose en los resultados muy poca variación conforme la concentración es mayor.

Para la exactitud, se lee diez veces la misma muestra, utilizando agua destilada para fijar el cero y estándar al 100% para fijar el cien de absorbancia cada vez que se leía la muestra; obteniéndose el mismo resultado, en la desviación (0.0), desviación estándar relativa (0.0 %) y el promedio, para sodio y potasio. Lo mismo se pudo observar para la evaluación de la precisión del método analítico; el mismo comportamiento que rige la exactitud.

El rango ya está establecido, pero para comprobarlo se usaron diferentes concentraciones, mínimas y máximas para determinar las concentraciones razonables a utilizar en su cuantificación, pero los rangos específicos y permitidos para que el principio activo logre su objetivo en el organismo humano, se basan en estudios clínicos farmacológicos y/o establecidos por la USP.

Para determinar el límite de detección se utilizaron concentraciones muy pequeñas y superiores a las establecidas de sodio y potasio, para lograr discernir si el fotómetro de llama detecta los mismos; los resultados obtenidos indican que el aparato sí detecta, aunque no se conozca la concentración.

Para el límite de cuantificación, se utilizaron concentraciones conocidas, mínima y máxima para ambos analitos; sodio y potasio; (0.1 %) y (130 %).

El parámetro de robustez no fue evaluado, ya que para llevarlo a cabo, se necesitaba otro fotómetro de llama para la cuantificación de las muestras y así determinar si se obtienen los mismos resultados en las mismas condiciones de trabajo.

El método analítico actual y el modificado para la cuantificación de sodio y potasio en sales de rehidratación oral, pueden ser utilizados, conforme lo requiera el

analista siempre y cuando, no sea necesario aplicar otros ensayos en la muestra, de lo contrario la muestra puede ser usada en su totalidad si se usa el método analítico modificado.

#### 7.D.11. CONCLUSIONES:

Serán inferencias o deducciones derivadas del análisis, interpretación de los resultados obtenidos.

1. Para validar un método analítico, es indispensable disponer de un diseño experimental apropiado, establecer límites expresados en términos cuantificables, y un tratamiento estadístico apropiado de los datos obtenidos experimentalmente.
2. El método analítico modificado para la cuantificación de sodio y potasio en sales de rehidratación oral, satisface los requerimientos necesarios para su aplicación como método alternativo de cuantificación en el fotómetro de llama.
3. Se debe tener en claro las características y requerimientos que debe satisfacer el método analítico a validar, que garantiza el buen funcionamiento del sistema en el momento del análisis para su aplicación rutinaria y la seguridad en obtener un rendimiento aceptable.

4. Debe realizarse una validación, cuando se ha introducido un cambio significativo, tal como: variación en alguna condición de trabajo; modificaciones en los aparatos, equipos, materiales en la muestra problema modificaciones en la técnica analítica ó simplemente cuando el método analítico lleva largo tiempo de utilizarse y se quiere demostrar que los datos son fiables.

#### 7.D.12. RECOMENDACIONES:

Sugerencias personales en torno a la investigación realizada que permitan desarrollar nuevas investigaciones sobre el tema y forma de aplicar los resultados obtenidos.

- ↪ Cuando no se dispone de un placebo o de una muestra de concentración conocida, se puede utilizar un método de adición de patrón; o validando un método analítico por comparación con otro de referencia.
- ↪ Para lograr mejores resultados en una validación, es necesario controlar las condiciones durante el trabajo, una de ellas es la fluctuación de energía eléctrica, que puede compensarse utilizando transformadores y reguladores para la estabilidad del equipo .
- ↪ Incorporar impresoras a las balanzas analíticas y al fotómetro de llama, lográndose así la impresión de los resultados, para tener datos documentados, desde su inicio.

**7.D.13. INFORME FINAL:**

Se detalla la información necesaria para hacer pública la aceptación o no de la validación del método analítico sometido a dicha investigación.

**7.D.14. BIBLIOGRAFÍA:**

Referencias utilizadas y citadas en el texto.

**7.D.15. ANEXOS:**

Incluirá toda aquella información que pueda completar la investigación al realizar la validación del método analítico.

# 7.E ANEXOS

## OTROS FACTORES QUE SON VALIOSOS EN UNA VALIDACIÓN

Para validar un método analítico se requiere, en primer lugar, un "entorno" de trabajo que garantice la seguridad de los resultados que se obtengan. La calidad de los resultados obtenidos en un laboratorio analítico requiere actuar mediante procedimientos correctos, previamente establecidos, e incluye los aspectos:

- Buena organización funcional.
- Personal suficiente y adiestrado.
- Instalaciones adecuadas y suficientes.
- Métodos escritos, disponibles, actualizados y aprobados.
- Equipos y aparatos apropiados, cualificados y en buen estado de funcionamiento.
- Procedimientos apropiados para toma de muestras.
- Utilización de reactivos apropiados y soluciones valoradas idóneas.
- Utilización de material auxiliar apropiado y en perfectas condiciones para su uso.
- Utilización de patrones y muestras de referencia correctos.
- Verificación y supervisión de los resultados obtenidos y que los registros de los análisis efectuados sean auditables.
- Adecuada información y comunicación de los resultados obtenidos.
- Higiene y seguridad.
- Auto inspección.
- 

Constituyen un elemento indispensable para el correcto funcionamiento, y deben tenerse en cuenta:

- a) Colección de procedimientos normalizados (definición española de SOP's "Procedimientos estándar de producción"), que rigen las instrucciones necesarias para el trabajo del laboratorio.
- b) Métodos de análisis y especificaciones, que consta de una serie de métodos analíticos clasificados dentro de tres grupos principales: ensayos de identificación, ensayos de pureza y procedimientos de determinación cuantitativa.
- c) Diarios de laboratorio, permite auditar la ejecución de análisis; donde cada análisis constará de datos relevantes como: identificación de la muestra, nombre, fechas, lote, pesadas, lecturas, factores, cálculos, observaciones, etc., escritos en tinta indeleble.
- d) Gráficas, estos registros deben conservarse anexos a los cuadernos de laboratorio, o bien a la copia del boletín de análisis que se archiva en el laboratorio.
- e) Registros de resultados, conviene efectuar tabulaciones de resultados por producto, de manera que sea posible la revisión a lo largo del tiempo y la detección de tendencias.
- f) Archivo de documentos, debe existir un sistema de archivo que permita disponibilidad inmediata de la documentación de uso diario, conservación adecuada durante el tiempo establecido de la documentación analítica y acceso a la misma en un plazo razonable de tiempo.
- g) Bibliografía técnica y científica, en especial farmacopeas.
- h) Sistemas de emisión de documentación  
Son preferibles los métodos o procesos informatizados de edición de documentos ya que permiten mayor agilidad en las modificaciones, emisión de copias impresas y disponibilidad inmediata, teniendo en cuenta todos los aspectos relacionados con la fiabilidad de los datos introducidos, supervisión y seguridad.

Sistemas de emisión de documentación, son preferibles los métodos o procesos informatizados de edición de documentos ya que permiten mayor agilidad en las modificaciones, emisión de copias impresas y disponibilidad inmediata.

### **Reactivos, soluciones y patrones de referencia:**

- a) Reactivos procedentes de proveedores externos  
Se recomienda disponer de un fichero de reactivos.  
Se indicará en los envases la fecha de recepción.  
Deberán identificarse y efectuarse ensayos de impurezas, antes de su uso.
  
- b) Patrones de referencia primarios originales (USP),  
Los envases deben indicar la fecha de caducidad.  
Se anotarán lote, origen, fecha de recepción y caducidad en la libreta especial para patrones.  
Se conservarán protegidos de la luz, humedad, y si procede en nevera o congelador.
  
- c) Patrones de referencia secundarios de trabajo  
Existirá un protocolo de preparación y un informe de resultados  
Se indicará en los envases nombre, riqueza, fecha de preparación y caducidad en la libreta para patrones.  
Se conservarán protegidos de la luz, humedad, y si procede en nevera o congelador.
  
- d) Reactivos que se preparan en el laboratorio

Deben ser preparados por personas competentes y según procedimientos descritos en las farmacopeas u otros procedimientos aprobados.

Los envases y sus sistemas de cierre deben ser apropiados para el producto y sus características de estabilidad y almacenamiento.

La etiqueta del envase debe contener la siguiente información:

- Nombre y concentración.
  - Fecha de preparación e identificación de la persona que la ha preparado.
  - Cuando sea necesario, fecha de caducidad y condiciones de conservación.
  - En las soluciones volumétricas, además, se indicará la fecha de estandarización, su factor correspondiente y plazo de validez del mismo.
- Deben guardarse registros (libretas de laboratorio), preparación y estandarización.

e) Calidad del agua:

El agua es el disolvente más utilizado tanto en la preparación de reactivos como en los análisis, por lo que debe presentarse especial atención a su monitorización que se efectuará mediante análisis químicos y por conductividad.

### **Material auxiliar:**

El material de vidrio interviene en la mayoría de los análisis y se tiende erróneamente a dar por supuesta su idoneidad. Esto puede extenderse a materiales de porcelana, cuarzo, plástico y metálicos.

Los errores a causa de estos materiales pueden ser debidos a:

a) Suciedad o contaminación:

Hay que considerar la posibilidad de que queden residuos contaminantes de utilidades anteriores y / o detergentes.

Se recomienda un aclarado final con agua desionizada y alcohol.

En algunos casos se requiere la utilización adicional de disolventes orgánicos o mezcla crómica.

Es una buena práctica preventiva pasar agua del grifo o alcohol desnaturalizado inmediatamente después de su utilización para evitar incrustaciones.

b) Defectos del material:

La exactitud del material volumétrico (buretas, pipetas y matraces aforados) tienen una gran influencia en el resultado de los análisis. Por tanto, debe calibrarse y contrastarse a su recepción, desechando el que no cumpla las especificaciones.

## **Equipo:**

El Laboratorio de Control de Calidad debe estar totalmente equipado para realizar las pruebas de control de calidad y verificaciones requeridas durante y después de la fabricación.

Debe disponer de equipos e instrumentos adecuados para los análisis a efectuar, en cantidad suficiente, situados convenientemente y en buen estado de funcionamiento.

Para que la validación proporcione un alto grado de confianza en los resultados analíticos obtenidos, es absolutamente esencial que los equipos e instrumentos que se utilicen sean del todo fiables, es decir, estén cualificados; en consecuencia, deben

crearse las condiciones oportunas para el desarrollo de estas actividades que, aunque aparentemente introducen un trabajo "extra" en el laboratorio, son económicamente rentables.

Se entiende como **cualificación** al conjunto de actividades destinadas a demostrar que un aparato hace efectivamente lo que tiene que hacer. Se puede distinguir una cualificación de instalación y una cualificación operacional o de uso.

La cualificación de un aparato requiere, que sea instalado correctamente e inspeccionado, limpiado, conservado, comprobado y calibrado periódicamente, según procedimientos escritos.

Existirán para cada equipo los siguientes documentos de comprobación.

- Registros de las calibraciones y/o comprobaciones efectuadas.
- Historial de mantenimiento y reparaciones.
- Registro del número de horas de funcionamiento, si procede.

Estos registros deberán archivarlos durante un periodo de tiempo no inferior a 5 años. Deberán estar localizados junto al aparato a disposición del operador.

### **Tratamiento de las muestras:**

Sin muestras no hay análisis.

Las muestras deben ser representativas y extraídas según procedimientos de muestreo escritos aprobados, que deberán incluir los agrupamientos y tratamientos previos al análisis.

La identificación debe ser clara e indeleble con indicación del nombre o descripción, lote, fecha, No. de envase al que corresponde, etc. Son preferibles las identificaciones ópticas.

### **Verificación de los resultados:**

Debe existir un procedimiento establecido para la verificación y supervisión de los resultados obtenidos por el analista.

El **Boletín de Análisis** debe ser una transcripción clara, exacta y precisa de los resultados obtenidos y ya supervisados. El formato debe incluir:

Identificación de la muestra (nombre, lote, etc.)

Referencia del método de análisis.

Fecha del análisis.

Especificaciones con sus límites de aceptación.

### **Guía para validar métodos analíticos nuevos o modificados.**

- ✓ Determinar el título del método analítico nuevo o modificado.
  - ✓ Establecer objetivos del porqué se modificó o se ha creado el método analítico.
  - ✓ Describir el método analítico ( procedimiento a seguir )
  - ✓ Elegir diseño experimental
  - ✓ Elegir diseño estadístico ( muestreo ).
  - ✓ Establecer reactivos, equipo, instrumentación, etc.
  - ✓ Validación del método analítico.
- \* Parámetros a seguir y descripción de cómo se lleva a cabo.

- ✓ Procedimiento
- ✓ Análisis de datos / criterios de aceptación
- ✓ Resultados
- ✓ Discusión de resultados
- ✓ Conclusiones
- ✓ Recomendaciones
- ✓ Informe final
- ✓ Bibliografía

Anexos (cálculos, información grafica, etc.)

## CRITERIOS DE VALIDACIÓN A ESTUDIAR EN FUNCIÓN DEL TIPO DE MÉTODO ANALÍTICO

<u>Tipo de método analítico</u>	<u>Criterios de validación</u>
<b>IDENTIFICACIÓN</b>	
Criterios clave	1) <u>Especificidad</u> : Determinar que el método funciona en presencia de otras sustancias que pueden interferir.
<b>DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE UN COMPONENTE (PRINCIPIO ACTIVO, CONSERVADOR)</b>	
Criterios clave	1) <u>Linealidad</u> 2) <u>Precisión</u> (Repetibilidad, Reproducibilidad, Robustez. 3) <u>Exactitud</u> 4) <u>Especificidad</u> . Asegurar que la señal medida procede únicamente de la sustancia a analizar.
Otros criterios	5) <u>Límite de cuantificación</u> . Solo se requiere si la concentración del analito en la muestra es muy baja.
<b>DETERMINACIÓN DE IMPUREZAS</b>	
Criterios clave	1) <u>Especificidad</u> . Asegurar que el método analítico permite una evaluación de las impurezas que se pretende analizar.
Otros criterios	2) <u>Límite de detección y/o cuantificación</u> . En función del tipo de ensayo (semicuantitativo, ensayo límite o cuantitativo) se efectúan estudios más o menos rigurosos de: 3) <u>Precisión</u> 4) <u>Exactitud</u> 5) <u>Linealidad</u>

## **7.F BIBLIOGRAFIA**

- 7.F.1 Guideline on General Principles of Process Validation.  
Maryland, Center for Drugs and Biologies and Center for Beverages and Radiological Health. Food and Drug Administration 25 pp.
- 7.F.2 EEC Guide to Good Manufacturing practice for Medicinal Products.  
Commission of the European Communities.
- 7.F.3 Guía de Validación en HPLC.  
Guatemala. Manual de Trabajo; Pekín Elmer – Anaquí: 1,993 (1-6 pp.)
- 7.F.4 Mazariegos, DI. Manual de Procedimientos para la validación, caracterización y evaluación de Métodos Analíticos de Química y Bioquímica.  
Guatemala, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá -INCAP- ( 3-10 pp ).
- 7.F.5 The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. XXIII Ed. USA  
United States Pharmacopoeia Convention. 1,994. 2391 pp. ( p. 2137-2150).
- 7.F.6 Sethi PD. Quantitative Analysis of Drugs In Pharmaceutical Formulation  
2<sup>nd</sup>. Edition. Shadhara India. CBS Publishers & Distributors. 1,993 ( 33-37 pp ).
- 7.F.7 Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes Inspección y Auditoria, curso  
Teórico-práctico.

División de sistemas y servicios de salud. OPS. OMS. Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. TOMO 10.

7.F.8 De León Barrientos Sandra, Validación del Método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución para Cuantificación de Vitamina "A" en tabletas multivitamínicas masticables.

Guatemala; Universidad de San Carlos; (Tesis de graduación Facultad de CC.QQ y Farmacia) 1,988.

7.F.9 Validación de Métodos Analíticos y Comparación de dos Métodos.

Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas - II QB-.

7.F.10 Valdés, E. Validación de Métodos Analíticos.

II Congreso Nacional del Colegio de Farmacéuticos y Químicos de Guatemala. 1,996.

7.F.11 Bayer A. G. Self. Medicación Garantía de la Calidad. Validación de Métodos Cromatográficos (HPLC, GC) Doc. Tec. 2500-1. 1,991. 12 pp. ( p1- p2).

7.F.12 Stevenson, William J. Estadística Para Administración y Economía.

Editorial HARLA. México 1,989.

## **8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS:**

La finalidad es interpretar lo que los resultados significan, mostrando las relaciones existentes entre los hechos observados. Se mostrará si concuerdan o no los resultados e interpretaciones según los aspectos teóricos, principios, relaciones y generalizaciones, exceptuando las faltas de correlación.

Los resultados obtenidos demuestran que el método, es válido, ya que cumple con todos los parámetros necesarios para ser utilizado como un método de análisis para una forma farmacéutica, siempre y cuando se trabaje bajo las mismas condiciones especificadas en el mismo. En este caso en particular según los resultados observados el método de sodio y potasio original y modificado es valido, porque cumple con todos los parámetros.

El método actual presenta un promedio de 98.06 de absorbancia con una desviación estándar relativa de 0.66 %; comparado con el método modificado que presenta un promedio de 100.0 de absorbancia con una desviación estándar relativa de 0.40 % y un coeficiente de variación 1.94 %; permitiendo determinar los resultados confiables y exactos para la cuantificación de los milimoles de sodio en sales de rehidratación oral.

Así también, se tiene 99.8% de absorbancia, para evaluar los milimoles de sodio en la sal de rehidratación oral, para el método actual 99.0 de absorbancia, con 0.40 % de desviación estándar relativa; teniendo para el método modificado 99.53 de

absorbancia con 0.12 % de desviación estándar relativa y un coeficiente de variación de 0.53. El coeficiente de variación es menor que 3 % que es el máximo permitido para la cuantificación de principios activos.

Para lograr evaluar la especificidad del método analítico modificado, se cuantifican estándares de sodio y potasio, agregando glucosa a las soluciones, con lo que se logró determinar que dicha sustancia no interfiere en su lectura y cuantificación. Se utilizó solución de glucosa para cuantificarla con el espectro fotómetro de llamas, pero el aparato no la detecta.

El parámetro de linealidad fue evaluado por duplicado en muestras de estándares en concentraciones de 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110 y 115 % de sodio y potasio; obteniéndose en los resultados muy poca variación conforme la concentración es mayor.

Para la exactitud, se lee diez veces la misma muestra, utilizando agua destilada para fijar el cero y estándar al 100% para fijar el cien de absorbancia cada vez que se leía la muestra; obteniéndose el mismo resultado, en la desviación (0.0), desviación estándar relativa (0.0 %) y el promedio, para sodio y potasio.

Lo mismo se pudo observar para la evaluación de la precisión del método analítico; el mismo comportamiento que rige la exactitud.

El rango ya está establecido, pero para comprobarlo se usaron diferentes concentraciones, mínimas y máximas para determinar las concentraciones razonables a utilizar en su cuantificación, pero los rangos específicos y permitidos para que el

principio activo logre su objetivo en el organismo humano, se basan en estudios clínicos farmacológicos y/o establecidos por la USP.

Para determinar el límite de detección se utilizaron concentraciones muy pequeñas y superiores a las establecidas de sodio y potasio, para lograr discernir si el fotómetro de llama detecto los mismos; los resultados obtenidos indican que el aparato sí detecta, aunque no se conozca la concentración.

Para el límite de cuantificación, se utilizaron concentraciones conocidas, mínima y máxima para ambos analitos; sodio y potasio; (0.1 %) y (130 %).

El parámetro de robustez no fue evaluado, ya que para llevarlo a cabo, se necesitaba otro fotómetro de llama para la cuantificación de las muestras y así determinar si se obtienen los mismos resultados en las mismas condiciones de trabajo.

El método analítico actual y el modificado para la cuantificación de sodio y potasio en sales de rehidratación oral, pueden ser utilizados, conforme lo requiera el analista siempre y cuando, no sea necesario aplicar otros ensayos en la muestra, de lo contrario la muestra puede ser usada en su totalidad si se usa el método analítico modificado.

## **9. CONCLUSIONES**

- 9.1 La validación de un método analítico es necesaria porque proporciona un alto grado de confianza y seguridad en el método y calidad de los resultados, disminuyendo el número de fallos y repeticiones con el consiguiente ahorro de los costos asociados.
- 9.2 En la práctica de laboratorio se da frecuentemente la validación por comparación de dos métodos analíticos.
- 9.3 El poder mostrar que las características del producto se mantienen o varían al cambiar algunos de los elementos mencionados anteriormente, (repetibilidad, exactitud, precisión, etc.), constituye lo que se le conoce como la validación.
- 9.4 Con el diseño e implementación de un protocolo de validación, se garantiza y asegura que el método analítico será llevado a cabo reuniendo las características y atributos de calidad, disminuyendo las probabilidades de error.

## **10. RECOMENDACIONES**

- 10.1 Una validación no es fácil de realizar, con la guía para validar métodos analíticos nuevos o modificados para productos farmacéuticos, se disminuye la dificultad de llevarla a cabo, sin embargo, sería muy útil que se instruyera al estudiante en los cursos que son propios de la carrera de Químico Farmacéutico, a validar métodos analíticos, para agilizar sus habilidades en ello.
  
- 10.2 Para toda investigación, es necesario datos estadísticos, por ello, debe mejorar y ampliar el curso de estadística, es donde el investigador encuentra dificultades para determinar el universo de trabajo.

# 11. ANEXOS

## **GLOSARIO**

- \* **ANALITO**  
Substancia que debe analizarse.
  
- \* **BLANCO (PLACEBO, MATRIZ DE LA MUESTRA)**  
Un blanco es una muestra preparada para la lectura final y que no contiene los analitos; puede ser un blanco de reactivos o bien un blanco de la muestra problema (contiene todos los ingredientes de la muestra problema excepto los analitos). En este ultimo caso se denomina placebo o matriz de la muestra.
  
- \* **CALIBRACIÓN**  
Actividad destinada a demostrar que un instrumento de medida produce resultados dentro de los límites de error establecidos y comparables a los obtenidos con un sistema de referencia en un rango apropiado de medidas.  
La calibración forma parte de la cualificación.
  
- \* **ENSAYOS DE PUREZA**  
Métodos que describen los procedimientos para determinar impurezas (inorgánicas u orgánicas) y los criterios de pureza biológicos (esterilidad, pirógenos, etc.).
  
- \* **ERROR**  
Desviación entre cada una de las observaciones y su valor medio (error indeterminado, aleatorio o debido al azar) o entre la media de una serie de observaciones y su valor verdadero (error determinado, sistemático o sesgo).  
Ver exactitud y precisión.

\* EXACTITUD

Grado de concordancia entre el valor hallado en el análisis con el valor verdadero.

Diferencia entre el valor medio hallado y el valor verdadero.

Matemáticamente se expresa en forma de error determinado, sistemático o sesgo.

\* INTERVALO (RANGO, AMPLITUD)

Diferencia en magnitud entre la mayor y menor concentración de analito que puede determinarse satisfactoriamente con adecuada linealidad, exactitud y precisión.

Desde un punto de vista estadístico, el recorrido es una medida de dispersión, menos utilizada que la desviación estándar. En una serie de resultados el recorrido es la diferencia entre el mayor y el menor de ellos.

\* LÍMITE DE DETECCION

LÍMITE DE CUANTIFICACION

Cantidad mínima de analito requerida para obtener un resultado significativo, es decir, que puede distinguirse con una probabilidad conocida de un blanco analizado en las mismas condiciones.

Suele diferenciarse un límite cualitativo (límite de detección) y un límite cuantitativo (límite de cuantificación) que son términos relacionados con el parámetro sensibilidad.

\* LINEALIDAD

Capacidad de un método analítico de obtener resultados linealmente proporcionales a la concentración de analito en la muestra dentro de un intervalo determinado.

\* MÉTODO ANALÍTICO (ENSAYO, PROCEDIMIENTO ANALÍTICO)

Conjunto de operaciones necesarias para efectuar un análisis concreto.

Existen tres tipos fundamentales de métodos analíticos:

- Identificación (ensayos de identidad)
- Ensayos de pureza
- Determinación cuantitativa

\* MUESTRA (MUESTRA PROBLEMA)

Estadísticamente es un conjunto de observaciones o individuos tomados de una población (subconjunto de la población). Solamente son válidas (o representativas) las muestras aleatorias.

En análisis se denomina muestra al producto resultante de una operación de muestreo.

\* MUESTRA ALEATORIA

Una muestra es aleatoria o randomizada si todos los miembros de la población tienen igual probabilidad de estar incluidos en la misma.

\* MUESTREO

Toma de muestra representativas del producto a analizar. Es la fase inicial del análisis y de gran importancia sobre el resultado final ("los resultados nunca pueden ser mejores que la calidad de la muestra").

\* PRECISION

Es la medida del error indeterminado (o fortuito) de un método analítico; dispersión de una serie de resultados individuales alrededor del valor central; concordancia entre los valores de una serie repartida de datos analíticos; "más - menos" de un procedimiento analítico. Se mide por la *desviación estándar* y *por el coeficiente de variación*. Suele distinguirse entre *precisión del método* (total, debido a la preparación de la muestra y a la lectura del instrumento) y *precisión del sistema* de medida (debida únicamente a la lectura del instrumento). El término "precisión" es de uso universal aunque sería más correcto el término "imprecisión" (lo que se mide es el grado de imprecisión).

\* PROCEDIMIENTO

"Procedimiento analítico" es sinónimo de método analítico. "Procedimiento" es la parte del método analítico que describe detalladamente su realización práctica (modus operandi).

\* REPETIBILIDAD

Medida de la precisión de un método efectuado bajo las mismas condiciones: sobre la misma muestra, por un mismo operador, en el mismo laboratorio, con los mismos aparatos y reactivos y en el curso de la misma serie de análisis (efectuados generalmente el mismo día).

\* REPRODUCIBILIDAD

La reproducibilidad es la medida de la precisión de los resultados de un método efectuado sobre la misma muestra, pero en condiciones diferentes (diferentes operadores, diferentes aparatos, diferentes días, etc.). Cuando además, los laboratorios son diferentes, se habla de precisión interlaboratorios.

\* **ROBUSTEZ (SOLIDEZ)**

Estudio destinado a demostrar experimentalmente el grado de afectación del procedimiento analítico por las variaciones de los factores que son sospechosos de alterar el método.

El estudio de robustez evalúa los efectos de pequeños cambios en las condiciones del análisis sobre la fiabilidad del método analítico.

\* **SELECTIVIDAD - ESPECIFICIDAD**

Prácticamente se pueden considerar sinónimos: capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito sin interferencias de impurezas, productos de degradación, compuestos relacionados, excipientes u otras sustancias presentes en la matriz de la muestra.

\* **SENSIBILIDAD**

Para un método o un instrumento de medida es el cociente diferencial entre la señal medida (absorbancia, área, No. de cuentas, fluorescencia, etc.) y la cantidad o concentración de analito.

Por razones de tipo práctico se intenta que la sensibilidad sea constante en el mayor intervalo posible de concentración de analito.

\* VALIDACION

Obtención de pruebas documentadas que demuestran que un método o proceso es lo suficientemente fiable como para producir el resultado previsto dentro de intervalos definidos.

## **12. Bibliografía**

1. OPS/OMS/FIF, el tratamiento de la diarrea aguda; Información para Farmacéuticos y expendedores de medicamentos. Doc. Tec. 28 p.(p.4 – 20)
2. LAPROMED; "Reporte de validación de la máquina vertical llenadora selladora automática", Guatemala, Ciudad.
3. Velásquez JL. Motta HF, " Conceptos actuales sobre la fórmula para hidratación oral en niños con diarrea aguda "; México; Hospital Infantil de México Federico Gómez; 1085; 86 p (3-4)
4. Report of a Who Expert committee. " The Use Essential Drugs" Ginebra: Who Technical Report Series, 1984; 120 p, (2-5)
5. OMS/UNICEF; " Sales de rehidratación oral, planificación, establecimiento y operación de las instalaciones de producción" Ginebra; Organización Mundial de la Salud/UNICEF, 1983, 168p (2-5, 29-39, 106-109)
6. OMS/UNICEF, Avances en Supervivencia Infantil (ASI); Análisis de sales de soluciones de rehidratación oral. Vol. 5, doc, Tec. 1987. 8p. (p.1-5)
7. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Public health Service. Guideline for submitting samples and analytical data for methods validation. February 1987.

8. Garcés J., Mariné A. y Codony R. Evaluación y Control de Calidad de los métodos de Análisis Químico. IV Parámetros que caracterizan al método analítico: criterios de fiabilidad (exactitud, precisión, sensibilidad, y selectividad) y criterios de practicabilidad. *Ciencia e Industria Farmacéutica* 1988; 7 : 182-9.
9. Garcés J., Mariné A. y Codony R. Evaluación y Control de Calidad de los métodos de Análisis Químico. IV Parámetros que caracterizan al método analítico: criterios de fiabilidad (exactitud, precisión, sensibilidad, y selectividad) y criterios de practicabilidad. *Ciencia e Industria Farmacéutica* 1988; 7 : 373-9.
10. Pasteelnick LA. Analytical Methods Validation. En: Loftus BT, Nash R A, eds. *Pharmaceutical Process Validation*. New York. Basel: Marcel Dekker, INC. 1984; 251-66.
11. Process Validation. Concepts for drug products. PMA S Validation Advisory Committee.  
*Pharmaceutical Technology*, September 1985; 78-82.  
Recommendations for the definition, estimation and Use of the Decision Limit. Analytical Methods Committee. *Analyst*, Feb. 1987; 112: 199-204.  
Guideline on General Principles of Process Validation.  
Maryland, Center for Drugs and Biologies and Center for Biologics and Radio Logical Health. Food and Drug Administration 25 pp.
12. EEC Guide to Good Manufacturing practice for Medicinal Products.  
Commission of the European communities.

13. Guía de Validación en HPLG.  
Guatemala. Manual de Trabajo; Pekín Elmer – Anaquí: 1,993 (1-6 pp.)
14. Mazariegos, DI. Manual de Procedimientos para la validación, caracterización y evaluación de Métodos Analíticos de Química y Bioquímica.  
Guatemala, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá -INCAP- ( 3-10 pp ).
15. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. XXIII Ed. USA  
United States Pharmacopoeia Convention. 1,994. 2391 pp. ( p. 2137-2150).
16. Sethi PD. Quantitative Analysis of Drugs In Pharmaceutical Formulation  
2<sup>nd</sup>. Edition. Shadhara India. CBS Publishers & Distributors. 1,993 ( 33-37 pp ).
17. Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes Inspección y Auditoria, curso Teórico-práctico.  
División de sistemas y servicios de salud. OPS. OMS. Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. TOMO 10.
18. De León Barrientos Sandra, Validación del Método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución para Cuantificación de Vitamina "A" en tabletas multivitamínicas masticables.  
Guatemala; Universidad de San Carlos; (Tesis de graduación Facultad de CC.QQ y Farmacia) 1,988.
19. Validación de Métodos Analíticos y Comparación de dos Métodos.

Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas - II QB-

20. Valdés, E. Validación de Métodos Analíticos.  
II Congreso Nacional del Colegio de Farmacéuticos y Químicos de Guatemala.  
1,996.
21. Bayer A. G. Self. Medicación Garantía de la Calidad. Validación de Métodos Cromatográficos (HPLC, GC) Doc. Tec. 2500-1. 1,991. 12 pp. ( p1-p2).
22. Stevenson, William J. Estadística Para Administración y Economía.  
Editorial HARLA. México 1,989.



---

Anabelly Carolina Franco Flores  
Autora



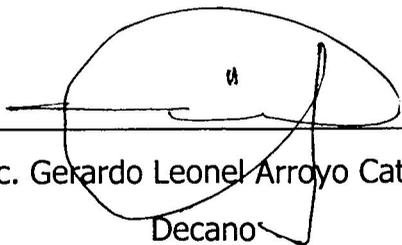
---

Licda. Angela Azucena de la Roca Morán  
Asesora



---

Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.  
Directora



---

M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán  
Decano