



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

EVALUACIÓN DE UNA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ALTERNA PARA LA METILCELULOSA EN UN LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Delmy Elena Contreras Ruano

Asesorado por Inga. Monserrat Suasnavar Gavilan

Guatemala, noviembre de 2010

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**EVALUACIÓN DE UNA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ALTERNA
PARA LA METILCELULOSA EN UN LABORATORIO DE
CONTROL DE CALIDAD DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

DELMY ELENA CONTRERAS RUANO
ASESORADO POR LA INGA. MONSERRAT SUASNAVAR GAVILÁN

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE
INGENIERA QUÍMICA

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2010.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Murphy Olympto Paiz Recinos
VOCAL I	Inga. Glenda Patricia García Soria
VOCAL II	Inga. Alba Maritza Guererro Spíndola de López
VOCAL III	Ing. Miguel Ángel Dávila Calderón
VOCAL IV	Br. Luis Pedro Ortíz de León
VOCAL V	Agr. José Alfredo Ortíz Herincx
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Murphy Olympto Paiz Recinos
EXAMINADOR	Ing. Jorge Mario Estrada Asturias
EXAMINADOR	Ing. Víctor Manuel Monzón Valdez
EXAMINADORA	Ing. Jaime Domingo Carranza Gonzales
SECRETARIA	Inga. Marcia Ivonne Véliz Vargas

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**EVALUACIÓN DE UNA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ALTERNA
PARA LA METILCELULOSA EN UN LABORATORIO DE CONTROL
DE CALIDAD DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA,**

tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, el 2 de julio de 2009.

Delmy Elena Contreras Ruano

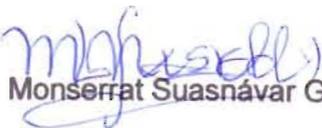
Guatemala , 04 noviembre de 2010

A quien interese

Oficina de Lingüística

Por este medio hago constar mi conformidad con el informe final correspondiente al tema de trabajo de graduación titulado: **Evaluación de una metodología de análisis alterna para la metilcelulosa en un laboratorio de control de calidad de una Industria Farmacéutica**, presentado por la estudiante de ingeniería Química Delmy Elena Contreras Ruano, carné No. 200412730.

Sin ningún otro particular se suscribe atentamente,


Inga. Monserrat Suasnavar Gavilan

Colegiada No.955

Asesora

UNIPHARM, S.A.

Guatemala, octubre de 2010

A quien interese

Oficina de Lingüística

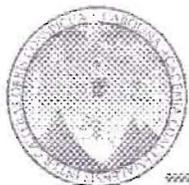
Por este medio hago constar mi conformidad con el informe final correspondiente al tema de trabajo de graduación titulado: **Evaluación de una metodología de análisis alterna para la metilcelulosa en un laboratorio de control de calidad de una Industria Farmacéutica**, presentado por la estudiante de ingeniería Química Delmy Elena Contreras Ruano, carné No. 200412730.

Sin ningún otro particular se suscribe atentamente,


Inga. Brena Lisseth Pur Peláez

Colegiada No.1555

Revisora



El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor y de los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar el Informe del Trabajo de Graduación de la estudiante **DELMY ELENA CONTRERAS RUANO** titulado: "**EVALUACIÓN DE UNA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ALTERNA PARA LA METILCELULOSA EN UN LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**". Procede a la autorización del mismo, ya que reúne rigor, coherencia y calidad requeridos.


Ing. Williams Guillermo Alvarez Mejia, C.Dr.
DIRECTOR

Escuela de Ingeniería Química



Guatemala, noviembre de 2010

Cc: Archivo
WGAM/ale

ACTO QUE DEDICO A:

- A dios Por permitirme vivir este momento rodeada del amor de mi familia y amigos.
- A Mis padres Por ser mi apoyo durante toda la carrera, por creer en mí y por enseñarme con su ejemplo a luchar y perseverar. A mi Mami por todo su esfuerzo, confianza y porque aunque lejos siempre está pendiente de mí te quiero con todo mi corazón. A mi papi por apoyarme y estar en los momentos más duros de la carrera, fuiste mi apoyo.
- A Mis hermanos Por su amor y comprensión.

AGRADECIMIENTOS

- A Dios Por darme la bendición de lograr mi meta.
- A mis padres Por darme la oportunidad de seguir mis sueños aunque eso significó vivir lejos de ustedes.
- A mis hermanos Ligia, por tu apoyo incondicional y tu compañía en todo momento te quiero muchísimo. A mi hermano Manuel aunque lejos te adoro y se que estas orgulloso de mi.
- A mis sobrinos Ligia, Manuelito, Josh, Betzy y Gaby, por darme la alegría de su compañía y su amor.
- A mis tíos y primos Por su apoyo incondicional y cariño. Especialmente a mis tíos Hector y Maricely por abrirme las puertas de su hogar.
- A mis padrinos Por formar parte de mi vida y apoyarme siempre.
- A mis amigos Sin excluir a nadie pero en especial a Brenda, Andrea, Marielos, Carlos, Manuel, Stuardo, Jonathan, Plinio, Martin, Shirley, Tony y Eddy, mil gracias por todo lo que compartimos.
- A mis profesores No solamente de la universidad sino de toda mi vida porque de alguna forma me ayudaron a llegar acá. Especialmente a seño Glenda y seño Evila, gracias por su cariño y consejos.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	III
LISTA DE SÍMBOLOS.....	V
GLOSARIO.....	VII
RESUMEN.....	XI
OBJETIVOS.....	XIII
INTRODUCCIÓN.....	01
1. ANTECEDENTES.....	03
2. MARCO TEÓRICO.....	05
3. DISEÑO METODOLÓGICO.....	21
3.1 Variables.....	21
3.2 Delimitación de campo de estudio.....	22
3.3 Recursos humanos disponibles.....	22
3.4 Recursos materiales disponibles.....	22
3.5 Técnica cualitativa o cuantitativa.....	23
3.6 Recolección y ordenamiento de la información.....	23
3.7 Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información.....	25
3.8 Análisis estadístico.....	27
4. RESULTADOS.....	29
5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	33
CONCLUSIONES.....	37
RECOMENDACIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	41
ANEXOS.....	43
APÉNDICE.....	38

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1	Propiedades de la metilcelulosa	07
2	Diagrama simple de la extracción Líq-Líq.	09
3	Representación esquemática de la extracción	10
4	Distribución normal	15
5	Gráfica de probabilidad acumulada	16
6	Gráfica de probabilidad acumulada acotada por 2 términos	16
7	Flujograma de análisis a los datos	23
8	Requerimientos académicos para la elaboración del trabajo de graduación	34
9	Diagrama de Ishikawa	35
10	Determinación de producto crítico a trabajar	36
11	Método de análisis de la metilcelulosa	41

TABLAS

I	Tiempo de respuesta	37
II	Resultados de extracción líquido –líquido (1-5)	37
III	Resultados de extracción líquido –líquido (6-10)	38
IV	Historial de % de Metilcelulosa por Lote producido	38
V	Tabla de análisis ANDEVA	39

GRÁFICAS

1	Tiempo de respuesta de análisis actual Vrs. Nuevo	24
2	Datos experimentales vs Límites	26

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado	Unidades
X_n	Cantidad de compuesto extraído	(g)
X_o	Cantidad de muestra inicial	(g)
K_d	Constante de distribución	Adimensional
CE	Densidad de extracto	(g/mL)
DR	Densidad de refinado	(g/mL)
F	Distribución F de Fisher	
GL	Grados de libertad	
$\int_{-\infty}^x t_n(u) du$	Integral de una probabilidad	
\bar{X}_n	Media muestral	
n	Número de extracciones	
$P(t_n < x)$	Probabilidad	
%	Porcentaje	
MC%	Porcentaje de Metilcelulosa	
$\sum X_n$	Sumatoria de datos	
$t_n(x)$	Función de Densidad de probabilidad estadístico t	
S_n^2	Varianza muestral	
V_a	Volumen adicionado de solvente con alta selectividad	(mL)
V_o	Volumen adicionado de solvente para muestra	(mL)

GLOSARIO

Absorción	Retención de una especie química por parte de una masa y depende de la tendencia que tiene ésta a formar mezcla o reaccionar químicamente con la misma.
Adsorción	Retención de una especie química en los sitios activos de la superficie de un sólido, quedando delimitado el fenómeno a la superficie que separa las fases o superficie interfacial.
Analito	Componente que se está evaluando.
Análisis gravimétrico	Es una de las principales divisiones de la Química Analítica, en la cual la cantidad de analito se determina mediante su peso, separándolo de los demás componentes de la mezcla, así como del solvente.
Balanza analítica	Instrumento analítico de medición con el cual se obtiene la masa de un cuerpo.
Estadística	Ciencia con base matemática referente a la recolección, análisis e interpretación de datos, que busca explicar condiciones regulares en

fenómenos de tipo aleatorio.

Estadística descriptiva

Se dedica a los métodos de recolección, descripción, visualización y resumen de datos originados a partir de los fenómenos en estudio.

Excipiente

Sustancia en la cual es suspendido el principio activo.

Extracción líquido-líquido

Método de extracción en el que se trata una mezcla con un disolvente, que disuelva preferentemente a uno ó más de los componentes de la mezcla. Para que luego se separe en dos fases una de ellas rica en el componente que se extraer.

Factor gravimétrico

El valor numérico de la relación de un equivalente gramo del constituyente buscado, a un equivalente gramo del compuesto pesado.

Industria farmacéutica

Sector empresarial dedicado a la fabricación, preparación y comercialización de productos medicinales para el tratamiento y también la prevención de las enfermedades.

Laxante

Fármaco que promueven la defecación a través de tres mecanismos generales de

Precipitación	acción. Estado en el cual un componente en disolución forma cristales y se separa.
Principio activo	Es aquella sustancia con actividad farmacológica extraída de un organismo vivo.
Prueba t-Student	Permite decidir si dos variables aleatorias normales (gaussianas) y con la misma varianza tienen medias diferentes.
Solubilidad	La capacidad de un soluto de disolverse y formar una muestra homogénea con un solvente sin formación de cristales.

RESUMEN

En este estudio se evaluó una metodología de análisis alternativa para la cuantificación del principio activo metilcelulosa identificado como crítico debido a la dificultad de su análisis actual, en un laboratorio de control de calidad en la industria farmacéutica. Apoyados en la operación unitaria de extracción líquido-líquido, por medio de un método sugerido en la USP No. 30 NF 25 edición norteamericana para la cuantificación de la metilcelulosa como principio activo. Los resultados que se obtuvieron fueron satisfactorios y analizados estadísticamente no presentaron diferencia significativa con un nivel de confianza del 99%.

Con lo cual se llegó a la conclusión que la metodología propuesta puede ser implementada, ya que es una alternativa fácil, rápida y confiable.

OBJETIVOS

GENERAL

- Evaluar una metodología de análisis alternativa para la cuantificación del principio activo metilcelulosa identificado como crítico debido a la dificultad de su análisis actual, en un laboratorio de control de calidad en la industria farmacéutica.

ESPECÍFICOS

1. Evaluar la disminución en los tiempos de respuesta del análisis del producto terminado con principio activo de metilcelulosa, por medio de la experimentación con la nueva metodología.
2. Evaluar la existencia de una diferencia significativa entre el método actual y el alternativo a través de un análisis de varianza.
3. Elaborar el manual de procedimiento correspondiente al nuevo método para la evaluación del producto terminado en el laboratorio, estableciendo las condiciones óptimas de trabajo.

INTRODUCCIÓN

En el sector empresarial, la industria farmacéutica es la dedicada a la fabricación y comercialización de diversidad de medicamentos, para la cura de enfermedades o para prevenir las mismas. Es una industria muy influyente y en constante crecimiento debido a sus constantes investigaciones para el lanzamiento de nuevos y efectivos medicamentos.

Los controles para que un medicamento salga al mercado son rígidos; y durante su comercialización también es importante controlar ciertos parámetros que le aseguren al consumidor la calidad del medicamento, por tal motivo, el control de calidad y las buenas prácticas de manufactura se posicionan como una estrategia de mejora continua y aseguramiento de la calidad del producto. En la búsqueda de metodologías alternativas a las oficiales en cuanto a los análisis de laboratorio de Control de Calidad del principio activo conocido como metilcelulosa que traigan consigo como consecuencia disminución del tiempo de realización de análisis de la muestra en el laboratorio, simplificar el método, disminución de costos, etc.,

Surge el marco principal de este documento donde se detalla la metodología que se va a trabajar y cuáles son los objetivos que se persiguen.

1. ANTECEDENTES

Los fármacos para problemas del estreñimiento en las personas se han utilizados desde hace más de 90 años, sin embargo la metilcelulosa como principio activo es nuevo e innovador. Darío Casas, en el hospital universitario Germans Trias P., en Badalona, España en los años 1997-1998, en un estudio observacional, prospectivo, unicéntrico, no controlado para valorar la tolerabilidad y eficacia del evacuante del colon para su examen radiológico, utilizando una preparación de 72 horas antes, con dieta, hidratación y un enema de limpieza, encontraron que el grado de limpieza global fue de 36.7%.

En América Latina: México, Colombia y Argentina reportan métodos que difieren, en México y Colombia se utiliza el laxante durante dos días con dieta líquida, mientras que en Argentina 24 horas previas al examen se indica dieta líquida y no ingerir nada de alimentos 8 horas previas, utilizando dos enemas evacuantes 16 horas y 8 horas antes del estudio. Estos estudios se realizaron con variedad de laxantes tanto sintéticos como naturales, los estudios se inclinan a los naturales ya que estos son menos dañinos al intestino. La conclusión de años de estudio alrededor de estos agentes laxantes es una eficacia mayor al 70%, con lo cual la industria farmacéutica se arriesga a tomar la metilcelulosa no como un excipiente sino como un principio activo.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Industria farmacéutica

Es un sector empresarial dedicado a la fabricación, preparación y comercialización de productos medicinales para el tratamiento y también la prevención de las enfermedades, la cual reporta niveles de lucro económico altos. En algunos casos empresas del sector fabrican productos químicos farmacéuticos a granel (producción primaria), y todas ellas los preparan para su uso médico mediante métodos conocidos colectivamente como producción secundaria. Entre los procesos de producción secundaria, altamente automatizados, se encuentran la fabricación de fármacos dosificados, como pastillas, cápsulas o sobres para administración oral, soluciones, óvulos, etc. [Ref. Bibliográfica No. 12]

Están sujetos a una variedad de leyes y reglamentos con respecto a las patentes, las pruebas y la comercialización de los fármacos. La industria farmacéutica es actualmente uno de los sectores empresariales más rentables e influyentes del mundo, lo cual produce al mismo tiempo elogios por sus contribuciones a la salud, y controversias por sus políticas de marketing y campañas para influir en los gobiernos, con el fin de aumentar los precios, extender sus patentes y con ello sus beneficios empresariales.

2.2 Control de calidad

El control de la calidad se posee como una estrategia para asegurar el mejoramiento continuo. Programa para asegurar la continua satisfacción de los clientes externos e internos mediante el desarrollo permanente de la calidad del producto. Concepto que involucra la orientación de la organización a la calidad manifestada en la calidad de sus productos, desarrollo de su personal, buenas prácticas de manufactura y contribución al bienestar general.

La definición de una estrategia asegura que la organización está haciendo las cosas que debe hacer para lograr sus objetivos. La calidad de los procesos se mide por el grado de adecuación de estos a lograr la satisfacción. Esto implica la definición de requerimientos del producto, los métodos de medición y estándares contra los cuales se compara la calidad. En la industria farmacéutica entre los métodos de análisis utilizados para la revisión del producto terminado y materia prima se encuentran: espectrofotometría, cromatografía de gases, cromatografía líquida y gravimetría.

2.3 Principio Activo

Principio activo o ingrediente activo, es aquella sustancia con actividad farmacológica extraída de un organismo vivo. Una vez purificada y/o modificada

químicamente, se le denomina fármaco. La actividad de un principio activo varía debido a la naturaleza de estos, pero siempre está relacionado a la cantidad ingerida o absorbida. Cada uno de estos causa muchos efectos secundarios y la sobredosis puede afectar negativamente a células sanas. [Ref. Bibliográfica No. 12]

Algunos medicamentos pueden contener más de un ingrediente activo. Una forma de dosificación de una droga tradicionalmente se compone de dos cosas: la API, que es la droga en sí, y un excipiente, que es la sustancia de la pastilla, o el líquido de la API se suspende, o de otro material que es inerte farmacéuticamente. Las drogas son elegidas principalmente por sus ingredientes activos.

2.4 Laxantes

Los laxantes promueven la defecación a través de tres mecanismos generales de acción los cuales son:

- Producir retención de líquido en el contenido del colon, y aumentar así su cantidad y blandura para facilitar su tránsito, a causa de sus propiedades osmótica e hidrófilas. Por ejemplo: laxantes osmóticos y salinos.
- Efectos directos e indirectos en la mucosa del colon, pueden disminuir la absorción neta de agua y cloruro de sodio. Por ejemplo: aceite de resinos, entre otros.

- Incrementar la motilidad intestinal con lo que producirán disminución de la absorción de sal y agua a consecuencia de la reducción del tiempo de tránsito. Por ejemplo: derivado del difenilmetano y de la antraquinona.

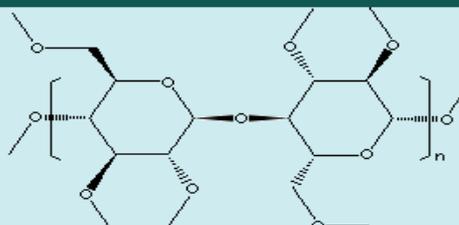
Los laxantes que producen ablandamiento de las heces en uno a tres días son los laxantes formadores de bolos como psyllium metilcelulosa y policarbofil cálcico ó los laxante surfactante como las lactulosas. [Ref. Bibliográfica No. 12]

2.5 Propiedades de la metilcelulosa

La modificación química de la metilcelulosa para producir productos solubles en agua ha creado todo un nuevo mercado, productos y técnicas que afectan casi todo en la vida cotidiana. La metilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa son un grupo de productos sintéticos solubles en agua, basados en la celulosa. La metilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa poseen características termoquímicas para gelatinas, surfactante, formación de film y adhesivos con una baja toxicidad. Es posible adaptar la metilcelulosa a un uso específico controlando los sustituyentes y la cantidad de estos durante la modificación de la D-Glucosa. La metilcelulosa es soluble en agua fría pero en agua caliente forma un gel. La metilcelulosa es una modificación de la D-Glucosa, los sustituyentes utilizados para esta modificación son grupos etilo, hidroxietil y los hidroxipropil. [Re. Bibliográfica No.7]

Figura 1, Propiedades de la Metilcelulosa

Metil celulosa	
IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO	
CAS NO.	9004-67-5
N ° EINECS.	232-674-9
FORMULA	$(C_7H_{14}O_5)_n$
MOL WT.	
SA CÓDIGO	
TOXICIDAD CLASIFICACIÓN	
SINÓNIMOS	Tilides;
	Éter metil celulosa; iscol V; Cellogran; Cellothyl; Celulosa metilato; Ccellumeth; Cethylose; Cethytin; Methylcel MC;
OBTENCIÓN	
PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS	
ESTADO FÍSICO	de color blanco a blanco en polvo
PUNTO DE FUSIÓN	
PUNTO DE EBULLICIÓN	
GRAVEDAD ESPECÍFICA	1,25 - 1,35
SOLUBILIDAD EN AGUA	se disuelve fácilmente en agua fría en lugar de agua caliente
pH	
DENSIDAD DE VAPOR	
AUTOIGNICIÓN	
Clasificaciones NFPA	Salud: 1 Inflamabilidad: 3 Reactividad: 0
ESTABILIDAD	Estable en condiciones normales
APLICACIONES	
MC se utiliza principalmente en los alimentos, medicamentos y cosméticos como viscosifier, emulsión estabilizador, espesante y para mejorar la textura. Las principales aplicaciones de la calidad técnica se encuentran en la urdimbre textiles y papel encolado transformación. CMC también es utilizado en los detergentes como agente antiredeposition, textil urdimbre del tamaño ayuda, adhesivos, pinturas de látex y pulir.	
ESPECIFICACIÓN DE VENTA	
APARIENCIA	de color blanco a blanco en polvo
VISCOSIDAD	3.500 - 5.600 cps (2% en agua, a 20 C)
SULFATE	1,5% máx
Pérdida por desecación	8,0% máx
TRANSPORTE	
EMBALAJE	25 kilos de fibra de tambor
CLASE DE RIESGO	No está regulado
ONU NO.	
OTRAS INFORMACIONES	
Símbolos de peligro: n / a, frases de riesgo:, Frases de seguridad: 24/25	



Fuente: Ref. Bibliográfica No.7

2.6 METODOLOGÍA DE ANÁLISIS PARA EL PRINCIPIO ACTIVO

2.6.1 ANÁLISIS GRAVIMÉTRICO

El análisis gravimétrico es una de las principales divisiones de la Química Analítica, en la cual la cantidad de analito se determina por medio de su peso. Éste se separa de los demás componentes de la mezcla, así como del solvente. El método más utilizado de separación es el de precipitación, otros métodos importantes son electrólisis, extracción con solventes, cromatografía y volatilización. [Ref. Bibliográfica No. 11]

2.6.1.1 Análisis por precipitación

El precipitado debe ser tan poco soluble, de manera tal que el constituyente en cuestión precipite cuantitativamente y la cantidad de analito que no precipite no sea detectable analíticamente. La sustancia que se pesa debe tener una composición estequiométrica definida o ser convertible en ella de manera simple y por último ser de alta pureza.

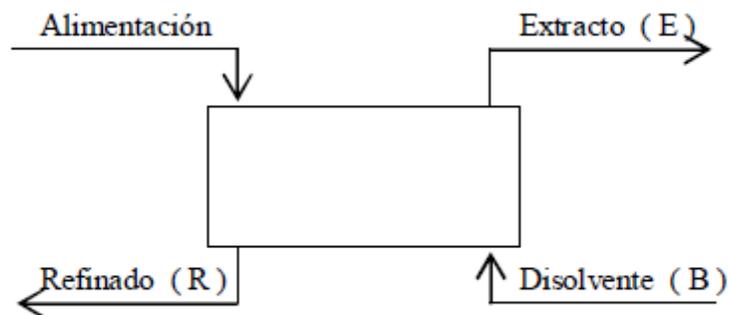
En el procedimiento gravimétrico usual, se pesa el precipitado y a partir de este valor se calcula el peso de analito presente en la muestra analizada. Para calcular el peso de analito a partir del peso del precipitado, con frecuencia se utiliza un factor gravimétrico. Este factor se define como el valor numérico de la relación de un equivalente gramo del constituyente buscado, a un equivalente gramo del compuesto pesado.

Para establecer un factor gravimétrico se deben señalar, en primer lugar, el peso molecular o el peso atómico del analito en el numerador y el de la sustancia pesada en el denominador; en segundo lugar, el número de átomos o moléculas que aparecen en el numerador y en el denominador deben ser equivalentes químicamente (esto es, surgir de la relación estequiométrica).[Ref. Bibliográfica No. 11]

2.7 EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO

Consiste en la separación de los constituyentes de una disolución líquida por contacto con otro líquido inmiscible que disuelve selectivamente a uno de los constituyentes de la disolución original. Esquemáticamente un proceso de éste tipo es:

Figura 2, Diagrama simple de Extracción Líq-Líq.



Fuente: Ref. Bibliográfica No. 11

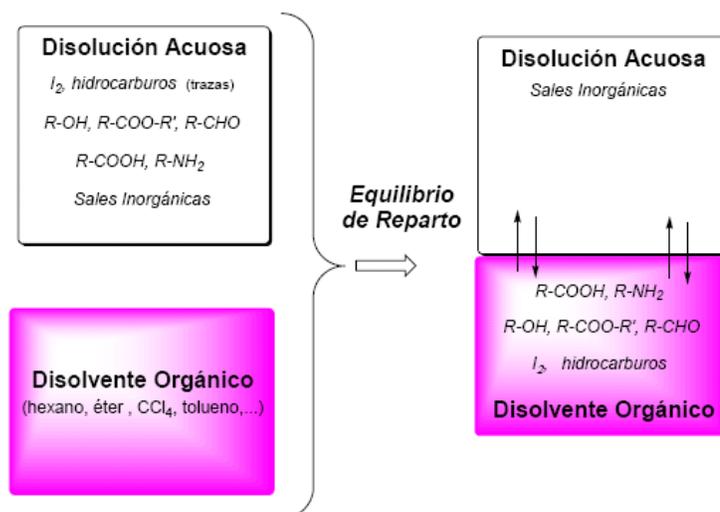
donde:

- La alimentación contiene el componente que se desea separar (soluto).
- El disolvente es el líquido que extrae al soluto de la disolución original o alimentación.
- El extracto es la fase rica en disolvente.
- El refinado es la fase pobre en disolvente.
- El solvente de la alimentación y el disolvente deben ser, por lo menos parcialmente miscibles, mientras más inmiscibles sean entre sí, más fácil será la separación entre las fases.

En un laboratorio de Química Orgánica, esta operación se suele realizar entre una disolución y otro disolvente inmisible con el agua (fase orgánica) con la ayuda de un embudo de decantación. La posición relativa de ambas fases (arriba o abajo) depende de la relación de densidades.

Figura 3

Representación Esquemática de la Extracción



Ref. Bibliográfica No. 11

El caso más simple se presenta cuando una alimentación que contiene dos componentes; el solvente y el soluto que interesa separar, y el disolvente, que permite hacer la extracción es un líquido puro inmiscible con el solvente de la alimentación. Se llama "coeficiente de distribución" o también "coeficiente de reparto" de un componente i entre las dos fases líquidas separadas (extracto y refinado) a la ecuación de Nernst [Ref. Bibliográfica No. 7]:

$$K_i = CE / CR \quad \text{[Ecuación No. 1]}$$

Donde:

CE = densidad de extracto

CR = densidad de refinado

El coeficiente de reparto depende de la naturaleza de los componentes de la alimentación, la naturaleza del disolvente, la composición de alimentación y la temperatura de operación. Para determinar la cantidad de muestra recolectada en el refinado viene dada por la siguiente ecuación:

$$X_n = X_o \left[\frac{K_d V_a}{K_d \left(\frac{V_a}{n}\right) + V_o} \right] \quad \text{[Ecuación No. 2]}$$

Donde:

X_n = cantidad de compuesto extraído

X_o = cantidad de muestra inicial

V_a = volumen adicionado de solvente con alta selectividad

V_o = volumen adicionado de solvente para muestra

k_d = constante de distribución

n = Número de extracciones

2.8 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Un objetivo común para un proyecto de investigación estadística es investigar la causalidad, y en particular extraer una conclusión en el efecto que se den cambios en los valores. Hay dos grandes tipos de estudios estadísticos para estudiar causalidad: estudios experimentales y observacionales. En ambos tipos de estudios, el efecto de las diferencias de una variable independiente (o variables) en el comportamiento de una variable dependiente es observado. La diferencia entre los dos tipos es la forma en que el estudio es conducido. Cada uno de ellos puede ser muy efectivo. [Ref. Bibliográfica No. 4]

Los pasos básicos para un experimento son:

- Planteamiento estadístico de la investigación, incluye encontrar fuentes de información, selección de material disponible en el área y consideraciones éticas para la investigación y el método propuesto.
- Diseño del experimento, concentrándose en el modelo y la interacción entre variables independientes y dependientes. Se realiza un muestreo en la recolección de datos referentes al fenómeno o variable que deseamos estudiar.
- Se producen estadísticas descriptivas.
- Inferencia estadística, se llega a un consenso acerca de qué dicen las observaciones acerca del mundo que observamos.
- Se utiliza el modelo validado para tomar decisiones o predecir acontecimientos futuros. Se produce un reporte final con los resultados del estudio.

La estadística es una ciencia con base matemática referente a la recolección, análisis e interpretación de datos, que busca explicar condiciones regulares en fenómenos de tipo aleatorio. Es usada para la toma de decisiones, se divide en dos ramas:

- La estadística descriptiva, que se dedica a los métodos de recolección, descripción, visualización y resumen de datos originados a partir de los fenómenos en estudio. Los datos pueden ser resumidos numéricamente o gráficamente.
- La inferencia estadística, que se dedica a la generación de los modelos, inferencias y predicciones asociadas a los fenómenos en cuestión teniendo en cuenta la aleatoriedad de las observaciones. Se usa para modelar patrones en los datos y extraer inferencias acerca de la población bajo estudio.

Al aplicar la estadística a un problema científico, industrial o social, se comienza con un proceso o población a ser estudiado. Por razones prácticas, en lugar de compilar datos, usualmente se estudia un subconjunto seleccionado de la población, llamado muestra. Datos acerca de la muestra son recogidos de manera experimental ó por observación. Los datos son entonces analizados estadísticamente lo cual sigue dos propósitos: descripción e inferencia.[Ref. Bibliográfica No. 6]

Algunos de los procedimientos para el estudio estadístico son:

1. Prueba t de Student
2. Prueba de X^2
3. Análisis de varianza
4. Correlaciones
5. Análisis factorial exploratorio y confirmativo, etc.

La estadística es una herramienta básica en negocios y producción. Es usada para entender la variabilidad de sistemas de medición, control de procesos, para compilar datos y para tomar decisiones. En estas aplicaciones es una herramienta clave, y probablemente la única herramienta disponible.

2.8.1 Media muestral

Con una muestra estadística de valores (X_1, X_2, \dots, X_n) para una variable aleatoria X con distribución de probabilidad $F(x, \theta)$ (donde θ es un conjunto de parámetros de la distribución) se define la media muestral n -ésima como:

$$\bar{X}_n = T(X_1, X_2, \dots, X_n) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n}$$

[Ecuación No. 3]

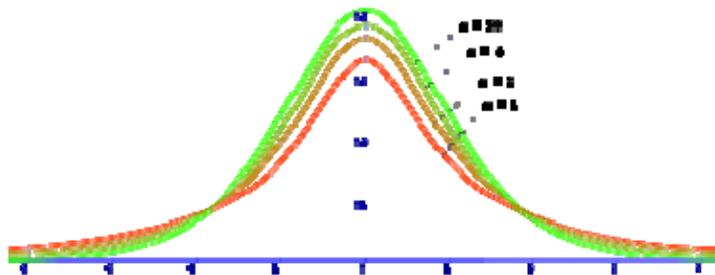
2.8.2 Prueba t -Student

Permite decidir si dos variables aleatorias normales (gaussianas) y con la misma varianza tienen medias diferentes. Dada la ubicación de la distribución normal puede aplicarse en numerosos contextos, para comprobar si la modificación en las condiciones de un proceso esencialmente aleatorio producen una elevación o disminución de la media poblacional. El test opera decidiendo si una diferencia en la media muestral entre dos muestras es estadísticamente significativa.

La eficacia del test aumenta con el número de datos del que constan las dos muestras, en concreto del número de grados de libertad.

Este número viene dado por $GL = N_1 + N_2 - 2$ (siendo N_i el tamaño muestral, es decir, el número de datos en cada muestra i). La prueba consiste en examinar el estadístico t obtenido a partir de la dos muestras como:

Figura 4 Distribución normal



La Función de densidad viene dada por la ecuación:

$$t_n(x) = \frac{1}{\sqrt{n\pi}} \cdot \frac{\Gamma(\frac{n+1}{2})}{\Gamma(\frac{n}{2})} \cdot \left(1 + \frac{x^2}{n}\right)^{-\frac{n+1}{2}} \quad \text{[Ecuación No. 4]}$$

No. 4]

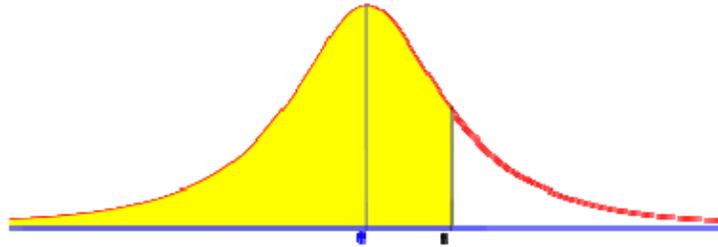
Donde:

n de t_n =grados de libertad de la distribución.

Esta distribución existe para todos los valores de x reales, y es simétrica respecto al eje y . La probabilidad de esta función para valores menores de un x dado, se representa por $P(t_n < x)$.

$$P(t_n < x) = \int_{-\infty}^x t_n(u) du \quad \text{[Ecuación No. 5]}$$

Figura 5, Gráfico de probabilidad acumulada



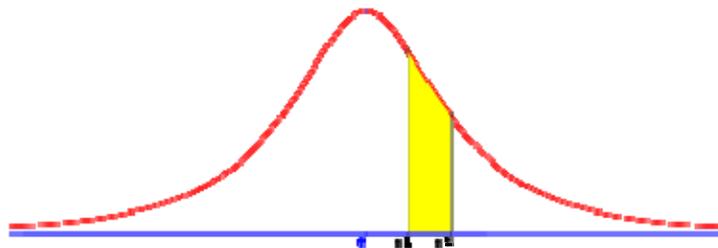
Para el cálculo de esta integral existen distintos tipos de tablas y distribuciones, en la que para distintos valores de n y x se puede buscar su probabilidad acumulada p .

Para calcular la probabilidad de que la variable se encuentre entre dos valores x_1 y x_2 , siendo $x_1 < x_2$ se tiene en cuenta que:

$$P(x_1 < t_n < x_2) = P(t_n < x_2) - P(t_n < x_1)$$

[Ecuación No. 6]

Figura 6, Gráfica de probabilidad acumulada acotado por 2 términos



Los valores de cada una de estas probabilidades se buscan en la tabla por separado, o se calculan según el caso, por los métodos anteriores.

Varianza muestral

De forma análoga a la Media Muestral, la definición de Varianza es:

$$S_n^2 = T((X_1 - \bar{X}_n)^2, (X_2 - \bar{X}_n)^2, \dots, (X_n - \bar{X}_n)^2) = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X}_n)^2 = \overline{X_n^2} - (\bar{X})^2$$

[Ecuación No. 7]

El análisis de varianza sirve para comparar si los valores de un conjunto de datos numéricos son significativamente distintos a los valores de otro o más conjuntos de datos. El procedimiento para comparar estos valores está basado en la varianza global observada en los grupos de datos numéricos a comparar. El análisis de varianza lleva a la realización de pruebas de significación estadística, usando la denominada Distribución F de Snedecor.

2.8.9 Distribución F

También se la conoce como distribución F de Snedecor o como distribución F de Fisher-Snedecor. Con una variable aleatoria la distribución F se construye como el siguiente cociente:

$$F = \frac{U_1/d_1}{U_2/d_2} \quad \text{[Ecuación No. 8]}$$

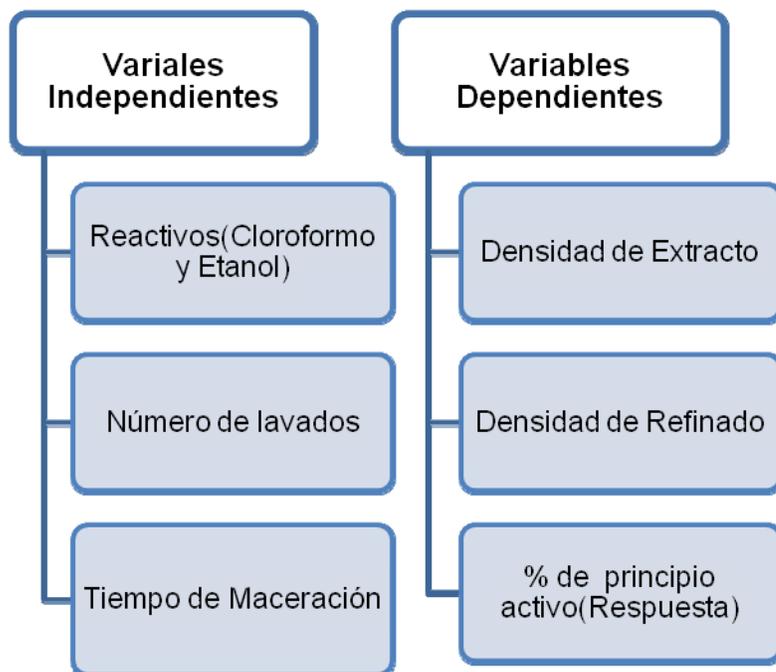
donde

- U_1 y U_2 siguen una distribución ji-cuadrada con d_1 y d_2 grados de libertad respectivamente, y
- U_1 y U_2 son estadísticamente independientes.

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 Variables.

Figura 7. Variables dependientes e independientes



Las variables operacionales son:

- X_n , que es la cantidad de metilcelulosa por tableta
- V_x , que corresponde a los volúmenes de los solventes
- n , que corresponde a la cantidad de extracciones en este caso 1

En cuanto al ambiente de trabajo se debe tomar en consideración que se debe mantener una temperatura no mayor a 27°C durante la experimentación.

3.2 Delimitación de campo de estudio

- Universo de estudio: Área de Sólidos, Laboratorio de Análisis Químico para producto terminado con principio activo metilcelulosa.
- Selección y tamaño de muestra: En dos años de producción se han realizado 10 lotes del producto, seleccionando el último lote de producción.
- Unidad de análisis: peso promedio de 30 tabletas, aproximadamente 850 mg/tab. La muestra es tomada de un lote de producción del cual se toman aproximadamente 15 blíster al azar. De estos 15 blíster se toman las 30 tabletas mezclando tabletas de todos los blíster y pulverizándolas para luego tomar el peso indicado de muestra en el método.

3.3 Recursos humanos disponibles

- Apoyo de la Gerente de Calidad, Jefe de laboratorio de Análisis Fisicoquímico y técnicos encargados de realizar los análisis.

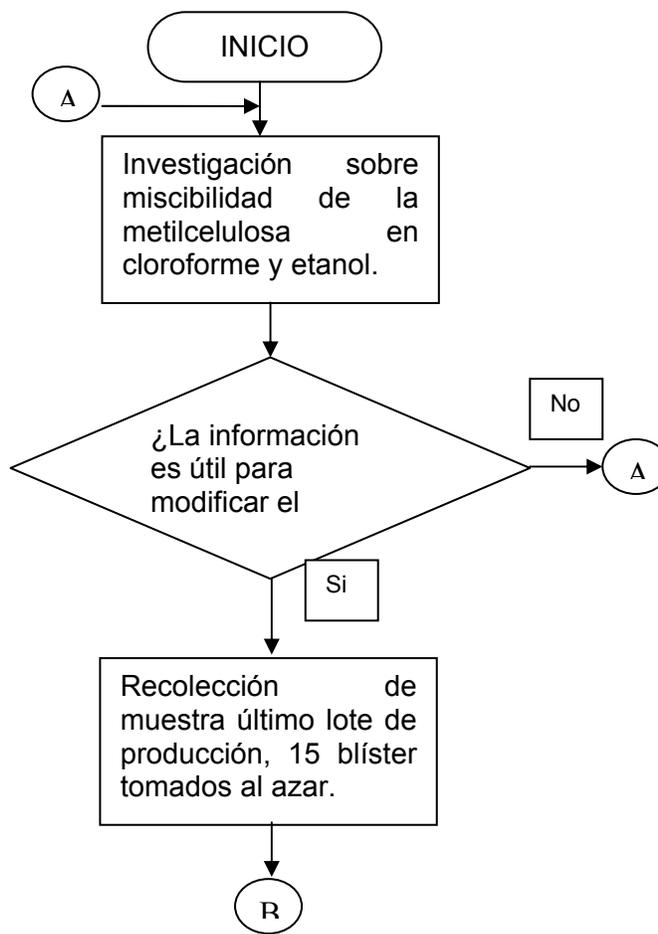
3.4 Recursos materiales disponibles

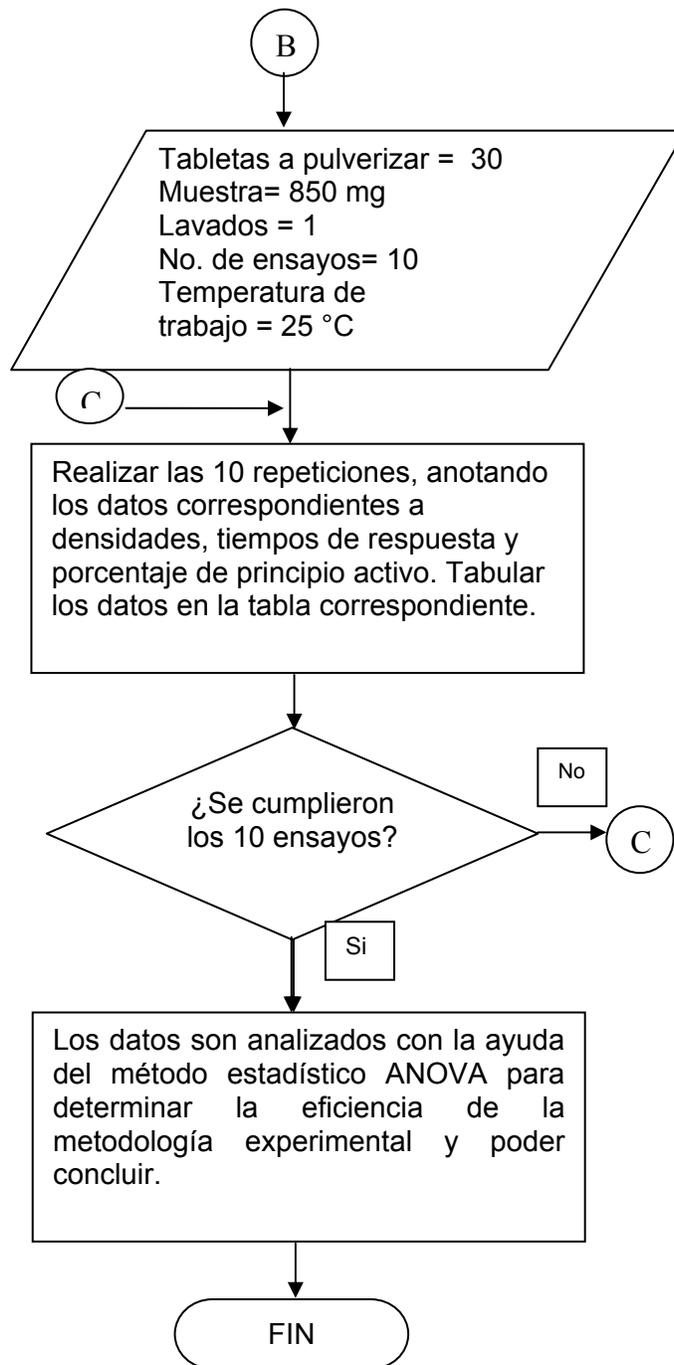
- Equipo
 - Método UV: espectrofotómetro modelo
 - Método IR: espectrofotómetro de absorción infrarroja modelo
 - Métodos gravimétricos: Cristalería de laboratorio y picnómetros.
- Cristalería
 - Beacker, earlenmeyer, varilla de agitación, ampolla de decantación, mortero, pistilo, probeta y picnómetro.
- Reactivos
 - Cloroformo y etanol.

3.5 Técnica cualitativa o cuantitativa.

La técnica a utilizar es una técnica cuantitativa basada en la operación unitaria de extracción líquido-líquido, basada en la miscibilidad del principio activo y sus excipientes. En primer lugar se utiliza el recurso de una extracción sólido-líquido para quitar todos los excipientes de la muestra que luego de ser recuperada es disuelta para poder realizar la extracción líquido-líquido. Este método fue modificado del método propuesto en la USP No.30 NF 25 edición Norteamericana para la cuantificación de la metilcelulosa como principio activo.

3.6 Recolección y ordenamiento de la información





3.7 Tabulación, ordenamiento, y procesamiento de la información.

- Con los datos obtenidos de la cuantificación de la metilcelulosa se realizaron tablas de datos para poder realizar el análisis estadístico para determinar la aceptación o rechazo de estos datos; para poder llegar a una conclusión que permita decidir si la metodología nueva cumple con el cometido principal que es la cuantificación del principio activo.
- Las tablas que se utilizaron en la tabulación de los datos son las siguientes:

Ejemplo de tabla de resultados

Resultados de Extracción Líq –Líqu			
PRUEBA No.	Prueba No.X1	Prueba No.X2	Prueba No.X...n
Peso de Muestra [g]			
Volumen de Agua [mL]			
Volumen de Cloroformo:etanol [mL]			
Refinado [mL]			
Extracto [mL]			
KD			
Xn [g]			
%MC			
Tiempo de respuesta [h]			

Fuente: Laboratorio de Análisis Físicoquímico

Ejemplo de tabla de resultados

Tiempo de Respuesta		
PRUEBA No.	Análisis Actual	Análisis Nuevo
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

Fuente: Laboratorio de Análisis Químico

- Los datos obtenidos son tiempos de respuesta de los análisis realizados y porcentajes de cuantificación estos servirán de parámetro de comparación con los tiempos de respuesta de la metodología actual; con esto se obtendrá una comparación que permitirá decir si el tiempo de respuesta es favorable o no.
- Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el Análisis de Varianza con un diseño de Bloques al azar donde un bloque es representado por la población del historial y la otra por la población experimental.
- Con la base adecuada se realizó el método de análisis basado en la nueva metodología donde se detalla el procedimiento, reactivos, cantidades utilizadas y fórmulas para obtener el porcentaje de cuantificación.

3.8 Análisis Estadístico

El estudio a realizar es un estudio estadístico experimental, apoyado en las técnicas de análisis de varianza y prueba de medias. El diseño general del estudio se ejemplifica con un flujograma.

Figura 7, Flujograma de análisis a los datos



Fuente: Industria Farmacéutica, Laboratorio de Análisis Químico

El análisis de varianza es una metodología para realizar experimentos que buscan combatir ciertas formas de error experimental, mediante el análisis de dato, con lo cual se pretende medir el error experimental, medir el efecto de los tratamientos ó experimentos y probar una hipótesis estadística.

En nuestro caso las hipótesis que se manejan son:

Ho: “ Las dos metodologías proporcionan resultados confiables”

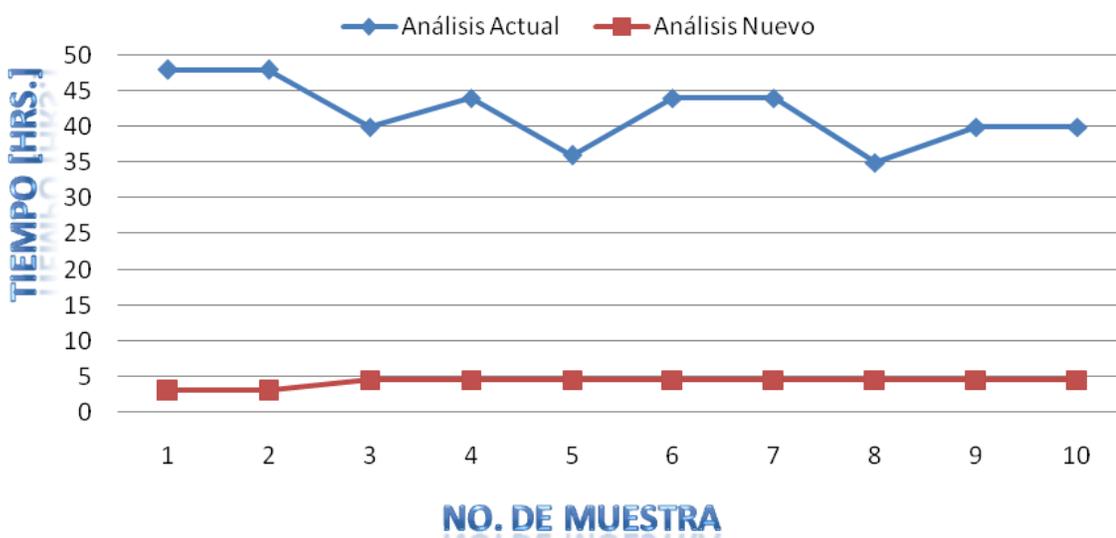
Ha: “ La nueva metodología proporciona datos distintos”

La distribución utilizada es el diseño de bloques al azar, el primer bloque corresponde a la historia de cuantificación de la metilcelulosa y el segundo bloque a los datos obtenidos experimentalmente. Con un nivel de confianza del 99%.

4. RESULTADOS

El estudio es el área de sólidos, específicamente la tableta que contiene como principio activo la metilcelulosa. Los resultados obtenidos corresponden a un lote de producción proporcionado por Aseguramiento de la Calidad, basado en la experimentación con la técnica de extracción líquido-líquido, el porcentaje de cuantificación de la metilcelulosa en cada tableta según datos de USP No. 30 es del 90% al 110% de metilcelulosa por tableta. Durante la experimentación se obtuvieron resultados dentro del rango de 90% a 105% con una media de 99% con una desviación de los datos del 4.2, se obtuvieron datos muy precisos y resultados positivos en cuanto al rango de cuantificación. Estos datos son respaldados en las siguientes tablas:

Gráfica 1. Tiempo de respuesta de análisis actual vs nuevo.



Fuente: Tabla No. I, de la sección de Anexos.

Tabla II
Resultados de Extracción Líquido -Líquido

PRUEBA No.	1	2	3	4	5
Peso de Muestra [g]	0.8880	0.8860	0.8880	0.8870	0.8880
Volumen de Agua [mL]	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Volumen de Cloroformo:etanol [mL]	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Refinado [mL]	0.9910	0.9578	0.9490	0.9329	1.0535
Extracto [mL]	1.1500	1.1900	1.2197	1.2307	1.2524
KD	0.8617	0.8049	0.7781	0.7580	0.8412
Xn [g]	0.4770	0.4909	0.4994	0.5045	0.4823
%MC	95.395	98.179	99.884	100.909	96.460
Tiempo de respuesta [h]	3.0	3.0	4.5	4.5	4.5

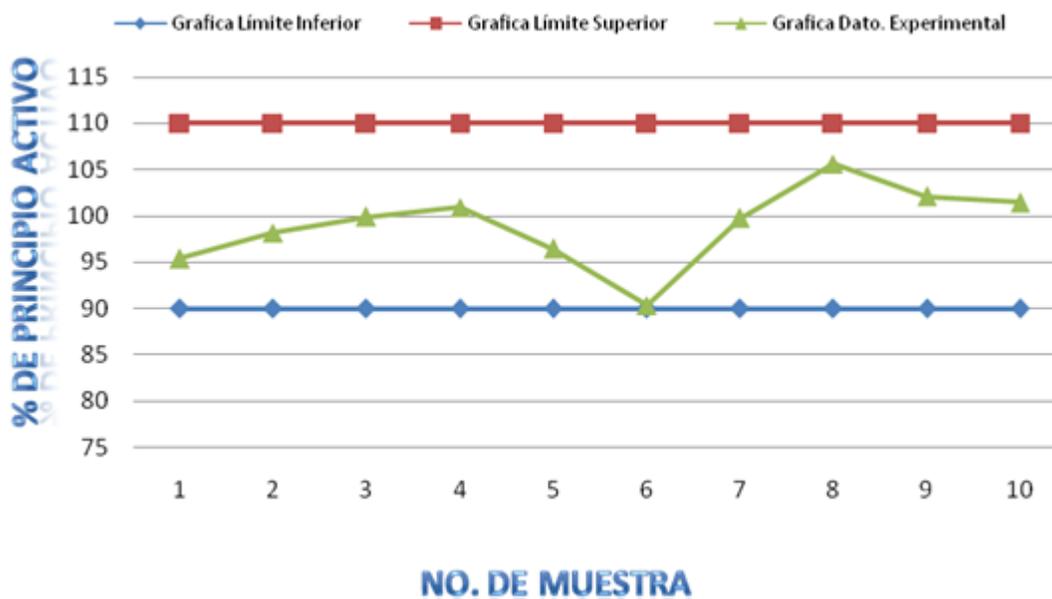
Fuente: Industria Farmacéutica, Laboratorio de Análisis Químico

Tabla III
Resultados de Extracción Líquido -Líquido

PRUEBA No.	6	7	8	9	10
Peso de Muestra [g]	0.8860	0.8870	0.8870	0.8880	0.8870
Volumen de Agua [mL]	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Volumen de Cloroformo:etanol [mL]	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Refinado [mL]	1.0138	0.9490	0.8308	0.8873	0.9138
Extracto [mL]	1.0544	1.2183	1.2215	1.2001	1.2206
KD	0.9615	0.7790	0.6801	0.7394	0.7486
Xn [g]	0.4517	0.4986	0.5279	0.5105	0.5072
%MC	90.339	99.722	105.586	102.107	101.450
Tiempo de respuesta [h]	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5

Fuente: Industria Farmacéutica, Laboratorio de Análisis Químico

Gráfica 2. Datos experimentales vs límites



Fuente: Tablas II y III

El tiempo de respuesta del análisis experimental es de 6 horas que indican un 88% de reducción del tiempo de respuesta actual que es de 48 horas aproximadamente. Un análisis de ANOVA corrobora la eficacia de ambas metodologías al proporcionar datos confiables según la siguiente tabla:

Tabla V
Tabla de análisis ANDEVA

F.V.	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados Medios	F _{calculada}	F _{tabulada}
Bloques	9	73.272			
Tratamientos	1	15.684	15.684	1.926	10.562
Error	9	238.273	8.141		
Total	20	165.001			

Ya que F calculada es menor a F tabulada la Ho es verdadera, es decir, **Conclusión** que los dos procedimientos proporcionan datos confiables.

Fuente: Industria Farmacéutica, Laboratorio de Análisis Químico

5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Los procesos para separar los componentes de una solución que depende de la distribución desigual de los componentes entre dos líquidos inmiscibles se conoce como extracción líquido-líquido, en el cual se da un equilibrio ternario de los tres componentes. Los resultados fueron obtenidos por medio de la experimentación a un lote de producción proporcionado por el área de Aseguramiento de la Calidad en el laboratorio de análisis químico. El objetivo principal de este trabajo de campo es el de encontrar un método alternativo mediante la evaluación de la solubilidad de los solventes a utilizar y la solubilidad del compuesto a extraer; Dicha técnica de extracción Líquido-Líquido funciona para la cuantificación de la metilcelulosa como principio activo en tabletas.

Los criterios para definir el universo de estudio fueron el tipo de análisis basada en el historial de la metilcelulosa, se tomó el último lote de producción para las pruebas con una muestra equivalente al peso promedio de 30 tabletas, esto para que la muestra sea significativa y la recolección de las fases sea simple.

Al tener definido cuál es el principio activo a cuantificar se inició el estudio tomando en cuenta varias técnicas como HPLC (Cromatografía líquida de alta eficiencia), Espectrofotometría UV, Espectro IR y Análisis gravimétrico. El método de HPLC aunque es el más exacto y rápido no es factible debido a la deficiencia de la columna adecuada para la recolección de este principio activo. La metilcelulosa posee un espectro muy por debajo del UV por lo cual no

presenta ninguna lectura. Mientras la espectrofotometría IR es con principios de identificación de compuestos y no proporciona la información necesaria para la cuantificación. Luego de un desglose de las ventajas y desventajas de cada una de estas técnicas se concluyó la utilización de la gravimetría en donde el analito es cuantificado mediante sus pesos.

Tomando en cuenta las propiedades fisicoquímicas de la metilcelulosa se experimenta con la extracción líquido-líquido que es una técnica que consiste en separar un componente de una mezcla por contacto de otro líquido inmiscible que disuelve selectivamente al principio activo. La preparación de la muestra para esta técnica se basa en el hecho de que la metilcelulosa es soluble en agua fría, pero luego de un tiempo de reposo se provoca la oclusión con lo cual se adiciona a la mezcla etanol para lavar la muestra y extraer todos los excipientes. La mezcla de agua-etanol se drena con el fin de extraer los excipientes; la extracción del principio activo es con ayuda de una mezcla 1:1 de cloroformo-etanol con lo cual al agregarlo se agita vigorosamente para asegurar la completa extracción y se consigue la separación de 2 fases una consistente en etanol y otra fase orgánica rica en el principio activo. Con la ayuda de las ecuaciones No. **1 y 2**, se obtiene la cuantificación de la metilcelulosa. Estas ecuaciones utilizan las concentraciones de principio activo en refinado y extracto expresadas como densidades a una temperatura de 25 °C, es importante señalar que este parámetro debe cumplirse ya que la densidad es una propiedad de la materia que puede variar en función de la temperatura, por lo cual tanto extracto como refinado deben tener la misma temperatura.

Para que la metodología sea exitosa se deben comparar ciertos aspectos de la metodología ya establecida y esta nueva propuesta. Los factores que fueron objetos de comparación fueron el tiempo de respuesta del análisis comparación en la cual es apreciable la disminución del tiempo de respuesta, en cuanto al análisis varianza al ser la variable F calculada menor que la F tabulada en las tablas se tiene que con un 99% de confiabilidad se comprueba la hipótesis que confirma que los dos métodos proporcionan datos confiables.

La metodología actual presenta un tiempo de respuesta de aproximadamente 48 horas mientras que el procedimiento experimental posee un tiempo de respuesta de aproximadamente 6 horas con lo cual se logra una reducción de tiempo del 88%. Sin embargo siempre existe la introducción del error humano ya que en la metodología experimental como en la ya establecida los resultados son por medio de métodos gravimétricos.

En conclusión la extracción líquido-líquido es una buena propuesta que si bien siempre lleva intrínsecamente incluido el error humano posee las ventajas de un menor tiempo de respuesta que beneficia al departamento en cuanto a su programación y aumenta la fluidez de sus análisis.

CONCLUSIONES

1. El tiempo de respuesta utilizando la nueva metodología es de un 88% menor con relación a las 48 horas que tardaba el análisis anterior.
2. Con fundamentos en el tiempo de respuesta del análisis, los resultados obtenidos y la varianza de poblaciones, la Extracción Líquido-Líquido es una buena alternativa para la cuantificación de la metilcelulosa como principio activo en una tableta
3. Con un nivel de confianza del 99%, según el análisis de varianzas no existe una diferencia significativa entre los tratamientos, las diferencias obtenidas se deben al error humano intrínseco en el método; no es necesario realizar una prueba de medias porque todos los tratamientos son iguales.
4. Con la metodología propuesta de análisis para la cuantificación de la metilcelulosa con las cantidades y los reactivos definidos se obtienen resultados satisfactorios.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar pruebas a diversas temperaturas para buscar la temperatura a la cual se optimice la extracción.
2. Realizar la prueba utilizando metanol como sustituto del etanol, para verificar con cuál se obtienen mejores resultados.
3. Verificar que la cristalería a utilizar se encuentre limpia y seca de forma que la muestra no pueda contaminarse.
4. No disminuir la cantidad de la muestra pues en cantidades menores será difícil de apreciar la separación de las fases y por consiguiente la recolección de éstas.
5. El tiempo de maceración es importante porque en él se da la digestión de la muestra y no debe disminuirse, de ser posible debe aumentarse para tener la certeza de que se extrajo un porcentaje alto de la muestra.
6. La muestra del extracto y el refinado deben tener la misma temperatura (25 °C) al momento de tomar su peso en el picnómetro.
7. Verificar siempre que se esté trabajando con un sistema de unidades homogéneo y consistente.

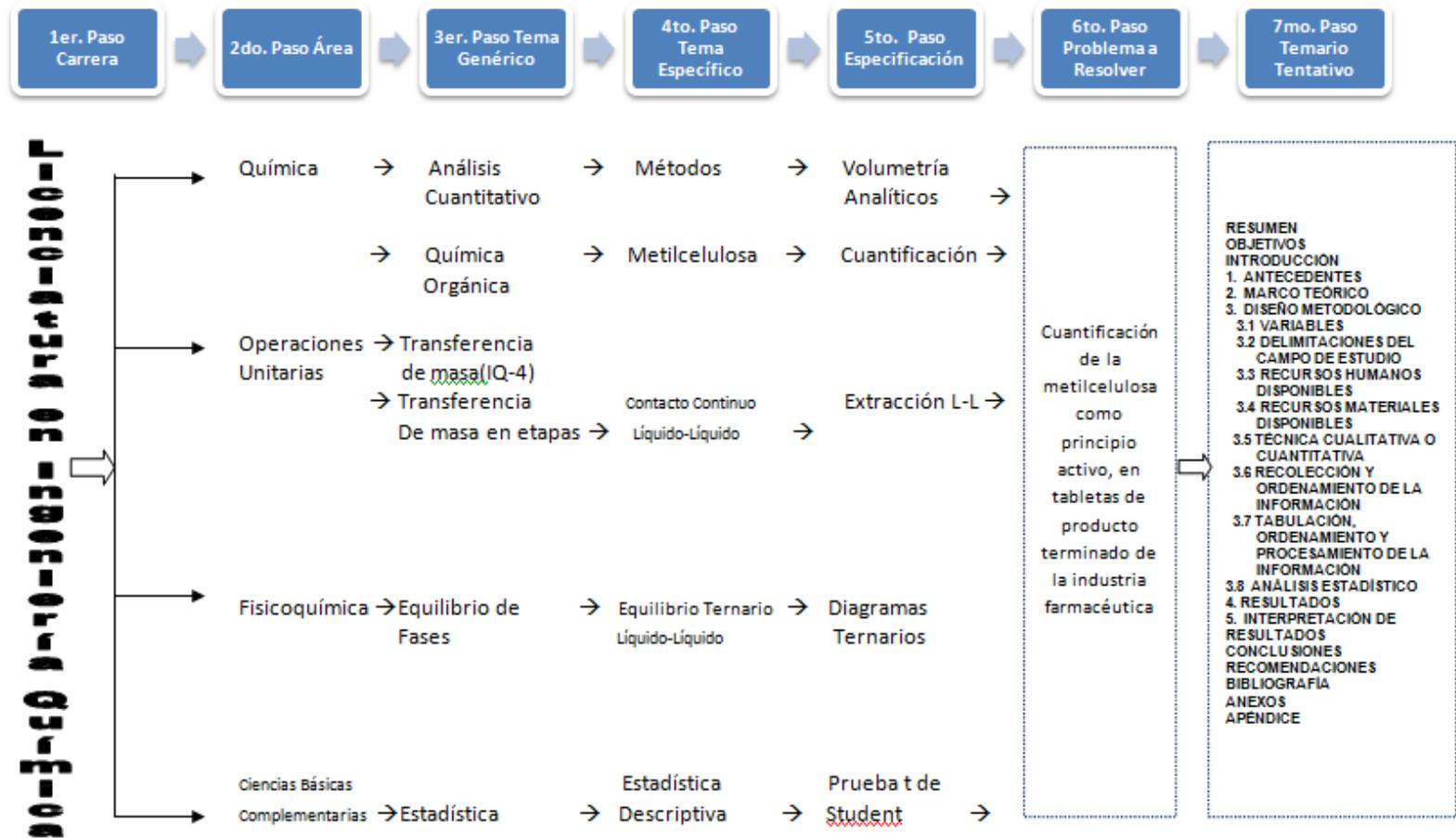
BIBLIOGRAFÍA

1. CARPENTER, **Método Microbiológico**. México. Primera edición, Interamericana S. A. México, 1969.
2. DABRIO, M.V, **Cromatografía de Gases**, España. Alambra Volumen II, 1973.
3. DOWNIE N.M., HEATH R.W. **Métodos estadísticos aplicados**. Harla, México 1986. Capítulo 14.
4. ELORZA H. **Estadística para ciencias del comportamiento**. México. Harla, Capítulo 11.
5. FACULTAD DE INGENIERÍA, **Curso Propedéutico de trabajos de graduación**. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
6. GUERRERO SPÍNOLA, ALBA MARITZA, **Formulación y evaluación de proyectos**. Guatemala. Primera Edición . Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ingeniería 2005.
7. Havey David, **Modern Analytical Chemistry**. Estados Unidos. McGraw Hill. 2000.
8. MCNAIR, HAROLD Y ESQUIVEL, **Cromatografía Líquida de Alta Presión**, Décima Edición Serie Química, Organización de los Estados Unidos Norteamericanos Washington, 1973.
9. MEYER, Veronika. “Practical High-Performance Liquid Chromatography” Segunda Edición. Estados Unidos. Editorial John Wiley & Sons. 1994.
10. MILLER, James M. **CHROMATOGRAPHY: Concepts and Contrasts**. Estados Unidos. Wiley. 1988.
11. SOOKG, DOUGLAS A., WEST, DONAID M., HOLLER, F. JAMES. **Química Analítica**. México. McGraw Hill. 1995.
12. VARIOS (Convención de Farmacopea de USA). **The United States Pharmacopeia USP NF 25**. , Edición No. 30.

ANEXOS

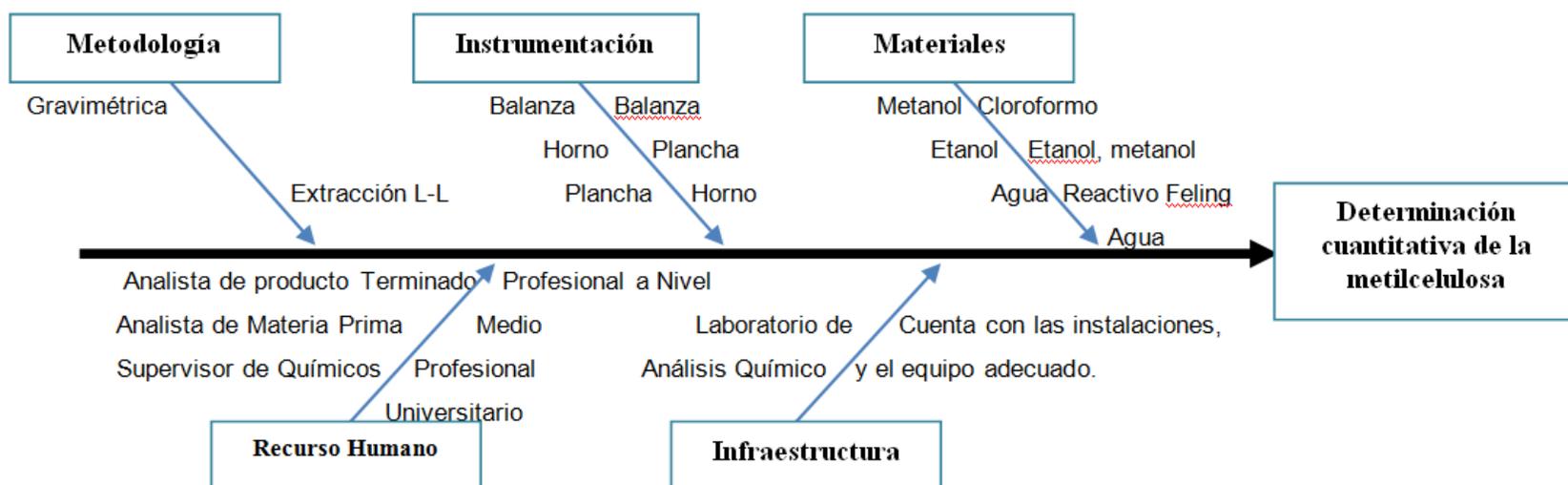
ANEXO A.1

Requerimientos académicos para la elaboración de trabajo graduación de extracción Líquido-Líquido en la carrera de Ingeniería Química (Figura 8)



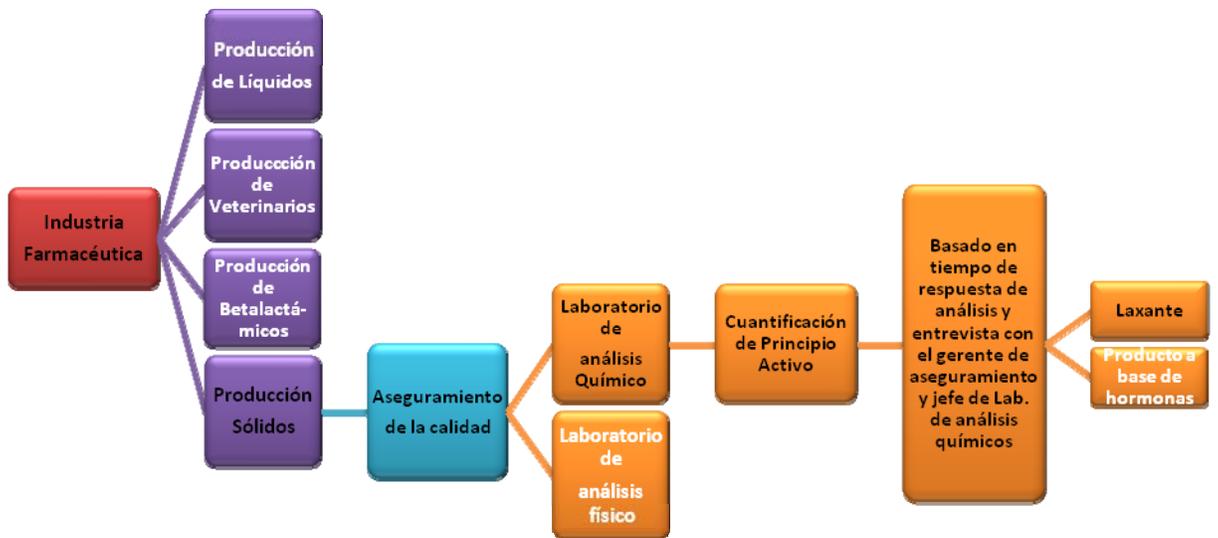
ANEXO A.2
Diagrama de Ishikawa

Figura 9



APÉNDICE

Figura 10
Determinación de producto crítico a trabajar



Fuente: Industria Farmacéutica, Departamento de Aseguramiento de Calidad

Tabla I
Tiempo de Respuesta

PRUEBA No.	Análisis Actual	Análisis Nuevo
1	48 h	3 h.
2	48 h	3 h
3	40 h	4.5 h
4	44 h	4.5 h
5	36 h	4.5 h
6	44 h	4.5 h
7	44 h	4.5 h
8	35 h	4.5 h
9	40 h	4.5 h
10	40 h.	4.5 h

Fuente: Laboratorio de Análisis Químico

Tabla II
Resultados de Extracción Líquido -Líquido

PRUEBA No.	1	2	3	4	5
Peso de Muestra [g]	0.8880	0.8860	0.8880	0.8870	0.8880
Volumen de Agua [mL]	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Volumen de Cloroformo:etanol [mL]	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Refinado [mL]	0.9910	0.9578	0.9490	0.9329	1.0535
Extracto [mL]	1.1500	1.1900	1.2197	1.2307	1.2524
KD	0.8617	0.8049	0.7781	0.7580	0.8412
Xn [g]	0.4770	0.4909	0.4994	0.5045	0.4823
%MC	95.395	98.179	99.884	100.909	96.460
Tiempo de respuesta [h]	3.0	3.0	4.5	4.5	4.5

Fuente: Industria Farmacéutica, Laboratorio de Análisis Químico

Tabla III
Resultados de Extracción Líquido -Líquido

PRUEBA No.	6	7	8	9	10
Peso de Muestra [g]	0.8860	0.8870	0.8870	0.8880	0.8870
Volumen de Agua [mL]	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Volumen de Cloroformo:etanol [mL]	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Refinado [mL]	1.0138	0.9490	0.8308	0.8873	0.9138
Extracto [mL]	1.0544	1.2183	1.2215	1.2001	1.2206
KD	0.9615	0.7790	0.6801	0.7394	0.7486
Xn [g]	0.4517	0.4986	0.5279	0.5105	0.5072
%MC	90.339	99.722	105.586	102.107	101.450
Tiempo de respuesta [h]	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5

Fuente: Industria Farmacéutica, Laboratorio de Análisis Químico

Tabla IV
Historial de Metilcelulosa cuantificado por tableta
por lote producido

LOTE	% MC
A	105.48%
B	103.64%
C	99.85%
D	100.08%
E	103.81%
F	99.48%
G	99.61%
H	100.43%
I	98.05%
J	96.90%
K	97.31%

Fuente: Industria Farmacéutica, Laboratorio de Análisis Químico

Tabla V
Tabla de Análisis ANDEVA

F.V.	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados Medios	Fcalculada	Ftabulada
Bloques	9	73.272			
Tratamientos	1	15.684	15.684	1.926	10.562
Error	9	238.273	8.141		
Total	20	165.001			

Con un nivel de significancia del 0.01% no se encontraron diferencia significativas entre los tratamientos. No es necesario realizar una prueba de medias porque ambos métodos proporcionan datos

Conclusión confiables.

Fuente: Industria Farmacéutica, Laboratorio de Análisis Químico

Figura 11

CUANTIFICACIÓN DE METILCELULOSA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS

1 REACTIVOS

Cloroformo
Etanol

2 PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Pesar y triturar no menos de 30 tabletas. Pesar el equivalente al peso promedio de 10 tabletas y colocarlo en una cápsula de porcelana, previamente tarada.

3 PROCEDIMIENTO

Agregar 50 ml de agua fría a la muestra para disolverla, agitar vigorosamente hasta obtener una completa disolución de la muestra. Posteriormente agregar 50 ml de etanol a la muestra, macerar durante 10 minutos y dejar reposar durante 30 minutos. Recoger por drenado el contenido de agua y etanol, repetir el procedimiento. Agregar 50 ml de una solución en relación 1:1 de cloroformo y etanol agitando vigorosamente hasta obtener una solución uniforme; dejar reposar hasta observar la separación de 2 fases. Recolectar ambas fases y medir volumen y densidad de ambas fases recuperadas.

4 CÁLCULOS

$$MC/Tab = \frac{Po}{20} * \left(\frac{50}{\rho_E/\rho_R + 50} \right)$$

Donde:

Po = Peso de muestra inicial en mg

ρ_E = Densidad de extracto en mg/ml

ρ_R = Densidad de Refinado en mg/ml

Fuente: Industria Farmacéutica, Laboratorio de Análisis Químico