

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**CARRERA DE FARMACIA**

**SELECCIÓN Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE  
ANÁLISIS DE LA FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA DE UNA  
TABLETA DISPERSABLE DE SULFATO DE ZINC  
(EQUIVALENTE A 20 MG DE ZINC) EN UN LABORATORIO  
FARMACÉUTICO DE COSTA RICA EN EL 2019**

**MODALIDAD DE PASANTÍA PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN  
FARMACIA**

**CAROLINA MARÍA MENESES GARZONA**

**TUTOR: DR. HUGO LEANDRO ALPÍZAR**

**SEDE ARANJUEZ**

**JULIO, 2019**

## Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	18
Planteamiento del Problema.....	18
Objetivos .....	19
Objetivo General .....	19
Objetivos Específicos.....	19
Justificación.....	20
Antecedentes .....	21
Validación de métodos analíticos.....	21
Incumplimiento de los requerimientos establecidos por las entidades regulatorias de medicamentos para asegurar su calidad.....	24
Aseguramiento de la calidad de productos farmacéuticos .....	26
Estudios de matrices de tabletas dispersables .....	27
Formulaciones de tabletas de sulfato de zinc dispersable en Costa Rica.....	29
Historia de la Industria Farmacéutica .....	29
Proceso galénico y desarrollo analítico.....	30
Proyecciones .....	31
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	32
Farmacia Industrial.....	32
Áreas de la Farmacia Industrial.....	32
Buenas Prácticas de Manufactura .....	34
Buenas Prácticas de Laboratorio.....	35
Laboratorio Farmacéutico de Costa Rica.....	35
Productos que comercializa en la actualidad .....	36
Método de análisis de un fármaco.....	36

Valoración.....	38
Validación de Métodos Analíticos.....	40
Validación analítica.....	40
Importancia de la validación analítica.....	40
Principios de una validación analítica.....	41
Clasificación de los métodos analíticos a validar y amplitud de la validación según la categoría a la que pertenece el método.....	41
Parámetros de desempeño.....	42
Documentación de la validación.....	43
Regulación para la validación de métodos analíticos.....	46
Organización Mundial de la Salud [OMS].....	46
Farmacopea de los Estados Unidos de América (FEU).....	47
Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH).....	48
Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA).....	51
Ministerio de Salud de Costa Rica (MINS).....	52
Formulación Farmacéutica.....	53
Formulaciones Farmacéuticas Orales.....	54
Zinc.....	61
Funciones en el desarrollo humano.....	61
Consumo diario recomendado de zinc.....	61
Deficiencia del zinc.....	62
Uso del zinc en episodios de diarrea.....	66
Tabletas dispersables de sulfato de zinc.....	67
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	68
Enfoque.....	68

Diseño de la Investigación .....	68
Operacionalización de variables .....	69
Cronograma.....	71
Plan de trabajo.....	76
Guías de validación de métodos analíticos establecidas por entes regulatorios .....	84
Metodología analítica para las tabletas dispersables de sulfato de zinc.....	94
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y RESULTADOS .....	101
Pruebas preliminares .....	101
Validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido .....	122
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	125
Recomendaciones.....	125
BIBLIOGRAFÍA.....	127
ANEXOS.....	133
Anexo 1. Pesos teóricos de materia prima para realizar el análisis según método de la FEU para tabletas de sulfato de zinc .....	133
Anexo 2. Pesos teóricos de polvo de tabletas para realizar el análisis según método de la FEU para tabletas de sulfato de zinc .....	133
Anexo 3. Pesos teóricos de placebo para realizar el análisis según método de la FEU para tabletas de sulfato de zinc .....	133
Anexo 4. Pesos teóricos del agente antifricción para realizar el análisis según método de la FEU para tabletas de sulfato de zinc .....	133
Anexo 5. Pesos teóricos para la prueba de interacción de excipientes y principio activo, pesos teóricos .....	134
Anexo 6. Interacción de excipientes y principio activo: reactivo ausente según el número de muestra .....	134

Anexo 7. Pesos teóricos de la prueba de evaluación de los parámetros de desempeño del método de análisis para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas .	135
Anexo 8. Pesos teóricos para la prueba de linealidad utilizando tabletas .....	135
Anexo 9. Pesos teóricos de la prueba de evaluación de los parámetros de desempeño del método de análisis para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de la concentración utilizando tabletas .	136
Anexo 10. Pesos teóricos para la prueba de placebo enriquecido para determinar exactitud.....	136
Anexo 11. Pesos teóricos para la prueba de placebo enriquecido macerado para determinar exactitud.....	137
Anexo 12. Pesos teóricos para la prueba de prueba utilizando tabletas sin macerar para determinar exactitud.....	137
Anexo 13. Pesos teóricos para la prueba de linealidad utilizando placebo enriquecido .....	137
Anexo 14. Pesos teóricos para la validación del método de análisis que permite determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando placebo enriquecido.....	138
Anexo 15. Datos obtenidos en la evaluación del método farmacopeico para tabletas de sulfato de zinc utilizando materia prima (sulfato de zinc monohidratado).....	138
Anexo 16. Datos obtenidos en el análisis de las tabletas elaboradas utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU .....	139
Anexo 17. Datos obtenidos en el análisis del placebo elaborado utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU .....	139
Anexo 18. Datos obtenidos en el análisis de las muestras del lubricante antifricción utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU .....	139
Anexo 19. Datos obtenidos en la prueba de interacción de reactivos.....	140

Anexo 20. Datos obtenidos en la evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis que permite determinar de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas .....	141
Anexo 21. Datos obtenidos en la prueba de linealidad utilizando tabletas .....	142
Anexo 22. Datos obtenidos en la evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis que permite determinar de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% utilizando tabletas .....	142
Anexo 23. Datos obtenidos en el análisis del nuevo lote de prueba de placebo utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU .....	143
Anexo 24. Datos obtenidos en la prueba de placebo enriquecido para determinar exactitud.....	143
Anexo 25. Datos obtenidos en la prueba de placebo enriquecido macerado para determinar exactitud.....	144
Anexo 26. Datos obtenidos en la prueba con tabletas sin macerar .....	144
Anexo 27. Datos obtenidos en la prueba de uniformidad de contenido.....	144
Anexo 28. Datos obtenidos en la prueba de linealidad utilizando placebo enriquecido .....	145
Anexo 29. Datos obtenidos en la validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido.....	145
Anexo 30. Muestra con indicador .....	146
Anexo 31. Muestra con indicador y metenamina.....	147
Anexo 32. Muestra valorada con EDTA.....	147
Anexo 33. Certificado de análisis de ácido acético glacial .....	148
Anexo 34. Certificado de análisis de anaranjado de xilenol .....	150
Anexo 35. Certificado de análisis de nitrato de potasio.....	151

Anexo 36. Certificado de análisis de metenamina .....	152
Anexo 37. Certificado de análisis de EDTA.....	153

## Tablas

<b>Tabla 1.</b> Constantes de formación para los complejos de EDTA .....	39
<b>Tabla 2.</b> Características que deben considerarse para los distintos tipos de procedimiento analítico .....	47
<b>Tabla 3.</b> Parámetros a evaluar para la validación de métodos analíticos según el tipo de prueba según la FEU.....	48
<b>Tabla 4.</b> Características de validación a evaluar según la ICH para una prueba en específico ....	51
<b>Tabla 5.</b> Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos físico-químicos y potencia	52
<b>Tabla 6.</b> Valores recomendados de consumo diario de zinc de acuerdo con la edad .....	62
<b>Tabla 7.</b> Operacionalización de variables .....	69
<b>Tabla 8.</b> Cronograma de trabajo.....	71
<b>Tabla 9</b> Plan de trabajo.....	76
<b>Tabla 10</b> Guía de validación de métodos analíticos establecida por la ICH.....	84
<b>Tabla 11</b> Guía de validación de métodos analíticos establecida por la FEU .....	85
<b>Tabla 12.</b> Guía de validación de métodos analíticos establecida por el MINSA de Costa Rica...	87
<b>Tabla 13.</b> Metodología de las pruebas preliminares .....	97
<b>Tabla 14.</b> Metodología para llevar a cabo la validación del método analítico.....	100
<b>Tabla 15.</b> Resultados de la evaluación del método farmacopeico para tabletas de sulfato de zinc utilizando materia prima (sulfato de zinc monohidratado).....	101
<b>Tabla 16.</b> Resultados del análisis de las tabletas dispersables de sulfato de zinc utilizando el método de análisis para tabletas establecido por la FEU para el mismo principio activo .....	102
<b>Tabla 17.</b> Resultados del análisis del placebo elaborado utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU .....	102
<b>Tabla 18.</b> Resultados del análisis de las muestras del lubricante antifricción utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU .....	104
<b>Tabla 19.</b> Resultados de la prueba de interacción entre excipientes y principio activo.....	105
<b>Tabla 20.</b> Resultados de la evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis que permite determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas .....	106
<b>Tabla 21.</b> Resultados de la prueba de linealidad utilizando tabletas.....	109

<b>Tabla 22.</b> Resultados de la evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis que permite determinar del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% utilizando tabletas .....	111
<b>Tabla 23.</b> Resultados del análisis del nuevo lote de placebo utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU .....	115
<b>Tabla 24.</b> Resultados de la prueba para determinar la exactitud del método utilizando placebo enriquecido.....	115
<b>Tabla 25.</b> Resultados de la prueba para determinar la exactitud del método utilizando placebo enriquecido macerado .....	116
<b>Tabla 26.</b> Resultados de la prueba para determinar el porcentaje de recuperación utilizando tabletas sin macerar .....	117
<b>Tabla 27.</b> Resultado de la prueba de uniformidad de contenido de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado .....	118
<b>Tabla 28</b> Resultados de la prueba de linealidad utilizando placebo enriquecido.....	120
<b>Tabla 29.</b> Resultados de la validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido .....	122
<b>Tabla 30.</b> Pesos teóricos de materia prima para realizar el análisis .....	133
<b>Tabla 31.</b> Pesos teóricos de polvo de tabletas para realizar el análisis .....	133
<b>Tabla 32.</b> Pesos teóricos de placebo para realizar el análisis.....	133
<b>Tabla 33.</b> Pesos teóricos del agente antifricción para realizar el análisis .....	133
<b>Tabla 34.</b> Peso teórico de cada uno de los componentes de una tableta para una muestra.....	134
<b>Tabla 35.</b> Reactivo ausente según el número de muestra en la prueba de interacción de excipientes .....	134
<b>Tabla 36.</b> Pesos teóricos al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración para evaluar los parámetros de desempeño utilizando tabletas.....	135
<b>Tabla 37.</b> Peso teórico según la concentración de la muestra para la prueba de linealidad e intervalo del método establecido por la FEU para tabletas de sulfato de zinc utilizando como muestra tabletas .....	135

<b>Tabla 38.</b> Pesos teóricos al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de la concentración para evaluar los parámetros de desempeño utilizando tabletas.....	136
<b>Tabla 39.</b> Peso teórico al 80%, 100% y 120% de la concentración de placebo y principio activo para determinar la exactitud del método.....	136
<b>Tabla 40.</b> Peso teórico al 80%, 100% y 120% de la concentración de placebo enriquecido macerado para determinar la exactitud del método.....	137
<b>Tabla 41.</b> Peso teórico al 80%, 100% y 120% de la concentración de tabletas sin macerar para determinar la exactitud del método.....	137
<b>Tabla 42.</b> Peso teórico según la concentración de la muestra para la prueba de linealidad e intervalo del método utilizando placebo enriquecido.....	137
<b>Tabla 43.</b> Pesos teóricos de placebo y principio activo al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración para evaluar los parámetros de desempeño.....	138
<b>Tabla 44.</b> Datos para calcular los porcentajes de recuperación utilizando materia prima.....	138
<b>Tabla 45.</b> Datos para calcular los porcentajes de recuperación utilizando polvo de tabletas.....	139
<b>Tabla 46.</b> Datos de las muestras de placebo.....	139
<b>Tabla 47.</b> Dato para determinar la posible interferencia del lubricante antifricción.....	139
<b>Tabla 48.</b> Datos para determinar los resultados de la prueba de interacción de reactivos.....	140
<b>Tabla 49.</b> Datos para calcular los resultados de la evaluación de los parámetros del método de análisis para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas.....	141
<b>Tabla 50.</b> Datos para obtener los resultados de la prueba de linealidad utilizando tabletas.....	142
<b>Tabla 51.</b> Datos para calcular los resultados de la evaluación de los parámetros del método de análisis para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% utilizando tabletas.....	142
<b>Tabla 52.</b> Datos de las muestras de placebo del nuevo lote de prueba.....	143
<b>Tabla 53.</b> Datos para calcular la exactitud de método utilizando placebo enriquecido.....	143
<b>Tabla 54.</b> Datos para calcular la exactitud de método utilizando placebo enriquecido macerado.....	144
<b>Tabla 55.</b> Datos para calcular el porcentaje de recuperación utilizando tabletas sin macerar....	144

<b>Tabla 56.</b> Datos para determinar la uniformidad de contenido del lote de tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado .....	144
<b>Tabla 57.</b> Datos para obtener los resultados de la prueba de linealidad utilizando placebo enriquecido.....	145
<b>Tabla 58.</b> Datos para calcular los resultados de la validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido .....	145

## Figuras

<b>Figura 1.</b> Proceso del desarrollo de un producto mediante “Quality by design (QbD)” .....	27
<b>Figura 2.</b> Áreas comprendidas por las Buenas Prácticas de Manufactura .....	34
<b>Figura 3.</b> Áreas comprendidas por las Buenas Prácticas de Laboratorio.....	35
<b>Figura 4.</b> Control integrado de la fabricación .....	41
<b>Figura 5.</b> Documentación de una Validación Analítica .....	44
<b>Figura 6.</b> Mecanismo de acción de los aglutinantes .....	55
<b>Figura 7.</b> Proceso de manufactura por mezcla seca .....	59
<b>Figura 8.</b> Proceso de manufactura por granulación seca .....	60
<b>Figura 9.</b> Proceso de manufactura por granulación húmeda.....	60
<b>Figura 10.</b> Causas y consecuencias de la deficiencia del zinc .....	63
<b>Figura 11.</b> Curvas para establecer la linealidad del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas.....	107
<b>Figura 12.</b> Curvas para la determinación de linealidad del método utilizando tabletas .....	110
<b>Figura 13.</b> Curvas para establecer la linealidad del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% utilizando tabletas.....	113
<b>Figura 14.</b> Curvas para determinar la linealidad del método utilizando placebo enriquecido...	121
<b>Figura 15.</b> Curvas para establecer la linealidad en la validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido .....	123
<b>Figura 16.</b> Color de la muestra con indicador.....	146
<b>Figura 17.</b> Color de la muestra con indicador y metenamina .....	147
<b>Figura 18.</b> Color del punto final de la muestra .....	147
<b>Figura 19.</b> Certificado de análisis del ácido acético glacial.....	148
<b>Figura 20.</b> Certificado de análisis de anaranjado de xilenol .....	150
<b>Figura 21.</b> Certificado de análisis de nitrato de potasio.....	151
<b>Figura 22</b> Certificado de análisis de metenamina .....	152
<b>Figura 23.</b> Certificado de análisis de EDTA.....	153

**ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS**

<b>AACF</b>	Asociación Americana de Científicos Farmacéuticos.
<b>ANOVA</b>	Análisis de variancia.
<b>AV</b>	Valor de aceptación.
<b>BPL</b>	Buenas Prácticas de Laboratorio.
<b>BPM</b>	Buenas Prácticas de Manufactura.
<b>DS</b>	Desviación Estándar.
<b>Ca</b>	Concentración del analito determinada
<b>DSR</b>	Desviación Estándar Relativa.
<b>EDTA</b>	Edetato disódico.
<b>F</b>	Factor de equivalencia.
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration.
<b>FEU</b>	Farmacopea de Estados Unidos.
<b>FIF</b>	Federación Internacional de Farmacéuticos.
<b>ICH</b>	International Conference of Armonization.
<b>LC</b>	Límite de Cuantificación.
<b>LD</b>	Límite de Detección.
<b>M</b>	Concentración Molar.
<b>mg</b>	Miligramos.
<b>mmol</b>	Milimol.
<b>MINSA</b>	Ministerio de Salud.
<b>mL</b>	Mililitros.
<b>N</b>	Normalidad.
<b>ng</b>	Nanogramo.
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>ppb</b>	Partes por billón (equivalente a ng/L).
<b>r</b>	Coefficiente de Correlación.
<b>r<sup>2</sup></b>	Coefficiente de Determinación.
<b>RTCA</b>	Reglamento Técnico Centroamericano.
<b>VB</b>	Volumen de la solución volumétrica consumida por el blanco en mililitros.

<b>VS</b>	Volumen de la solución volumétrica consumida por la muestra en mililitros.
<b>w</b>	Peso de la muestra.
<b>SV</b>	Solución Valorante

## **Agradecimientos**

Primero, quiero agradecerle a Dios, por darme salud, fortaleza, paciencia y ayudarme a levantarme en los momentos más difíciles, para poder llegar hasta el final de esta meta tan importante de mi vida.

Quiero agradecerle a mi familia, Mami, Papi y Tony, por todo el apoyo que me han dado, no solo en estos 4 años de carrera, sino durante toda la vida, por escucharme y aconsejarme en todo momento y por hacer todo esto posible. ¡LOS AMO!

También a Tita Julieta, por estar pendiente de mí y por encomendarme siempre a Dios. A Nanis, Numa, y José Pablo (Mi Chumbi), que me han apoyado y animado a seguir adelante, y por siempre tener un plan para poder desestresarme en los peores momentos junto con José. ¡LOS AMO!

A José, por ayudarme siempre que lo necesito, por apoyarme en todo momento y por siempre motivarme para dar mi mejor esfuerzo en todo lo que hago, por más difícil que sea. ¡TE AMO!

A Jenni, por ser mi apoyo siempre que lo necesito, por escucharme y aconsejarme, por darme posada en su casa y por ser una persona tan dulce, sincera y por ser una gran amiga. Te quiero mucho.

A Yohan y a Óscar, mis compañeros de madrugadas y de viaje, por el apoyo durante toda la pasantía, por la ayuda y consejos con todas las dudas y también por todas las vaciladas.

A Sofi, Fran y Meli, por todos los años de U y todos los momentos que pasamos juntas, por todas las vaciladas que en momentos de estrés nos ayudaban a relajarnos.

Al profe Hugo, por guiarme y ayudarme en todo el proceso del trabajo final de graduación, y por darme la oportunidad de realizar la pasantía.

Al laboratorio farmacéutico, por permitirme realizar la pasantía, pero más que todo por darme la oportunidad de aprender. A todos los que me ayudaron de alguna u otra forma, especialmente a Alexis y a Rebeca, quienes me apoyaron y ayudaron desde el inicio con todo.

### **Dedicatoria**

Esta tesis está dedicada a todas las personas que, de una u otra forma, me apoyaron para lograr cumplir este sueño, principalmente a mi familia y mi novio, quienes han estado incondicionalmente en todo momento.

## RESUMEN

La presente investigación lleva como título: “Selección y validación del método de análisis de la fórmula cuali-cuantitativa de una tableta dispersable de sulfato de zinc (equivalente a 20 mg de zinc) en un laboratorio farmacéutico de Costa Rica en el 2019”, y tiene como objetivo general evaluar el método de cuantificación de la potencia en una formulación de tabletas dispersables de sulfato de zinc (equivalente a 20 mg de zinc) en un laboratorio farmacéutico de Costa Rica.

El enfoque de este trabajo final de graduación es cuali-cuantitativo, ya que se evalúa un método de análisis en un laboratorio farmacéutico de Costa Rica, el cual es establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos. Pero, además, el trabajo está sustentado por bases teóricas, que incluyen reglamentos y guías, tanto nacionales como internacionales, acerca de diferentes aspectos sobre la validación de métodos analíticos, así como libros y artículos científicos.

La validación del método analítico se realizó con placebo enriquecido, debido a que, en la prueba de uniformidad de contenido del lote de prueba de tabletas, dio una potencia promedio menor al límite inferior de la especificación, para el porcentaje de recuperación establecido por la guía de validación utilizada. Por lo tanto, al tener una potencia menor, las posibilidades de que los resultados estuvieran fuera de especificaciones eran elevadas.

Con los resultados obtenidos, se puede concluir que el método para evaluar la potencia de sulfato de zinc monohidratado en tabletas dispersables es selectivo para dicha sustancia y, además, es exacto, preciso, específico y lineal en un intervalo de cantidad de sustancia de 210,0 mg a 284,6 mg, por lo que el método está validado.

Como principal recomendación, se establece la utilización de una bureta electrónica para realizar la valoración y, de esta manera, obtener resultados más precisos, debido a que el método de análisis evaluado es sensible a pequeñas variaciones de volumen.

## ABSTRACT

The present research is entitled: "Selection and validation of the analysis method of the qualitative-quantitative formula of a dispersible zinc sulfate tablet (equivalent to 20 mg of zinc) in a pharmaceutical laboratory in Costa Rica in 2019", and it has as general objective to evaluate the method of quantification of the potency in a formulation of dispersible tablets of zinc sulphate (equivalent to 20 mg of zinc) in a pharmaceutical laboratory of Costa Rica.

The focus of this final graduation work is qualitative-quantitative, since an analysis method is evaluated in a pharmaceutical laboratory in Costa Rica, which is established by the Pharmacopoeia of the United States. But in addition, the work is supported by theoretical bases, which include national and international regulations and guides on different aspects about the validation of analytical methods, as well as books and scientific articles.

The validation of the analytical method was performed with enriched placebo because in the content uniformity test of the tablet test batch it gave an average power lower than the lower limit of the specification for the recovery percentage established by the validation guide used. Therefore, having a lower power the chances of the results being out of specifications were high.

With the results obtained it can be concluded that the method to evaluate the potency of zinc sulphate monohydrate in dispersible tablets is selective for said substance and is also accurate, precise, specific and linear in a range of concentrations of 210.0 mg to 284, 6 mg, so the method is validated. On the other hand, the main recommendation is to use an electronic burette to perform the assessment and thus obtain more precise results, this is because the evaluation method evaluated is sensitive to small volume variations.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

La investigación farmacéutica para el desarrollo de nuevos productos conlleva una serie de etapas, las cuales están relacionadas estrechamente con los procesos de formulación y con el método de análisis para dicha formulación. Por lo anterior es fundamental, durante el proceso de investigación, realizar pruebas tanto físicas como químicas, para determinar distintas variables de la formulación y, con los resultados, poder determinar los aspectos correctos y los que deben ser corregidos, para lograr tener un producto que cumpla con las especificaciones establecidas por el ente regulatorio, por el cual se rige el laboratorio.

La evaluación, mediante pruebas físicas y químicas, como lo son: características organolépticas, peso promedio, friabilidad, fuerza de ruptura, desintegración, contenido de agua, identificación del (los) principio(s) activo(s), uniformidad de unidades de dosificación (variación de peso y uniformidad de contenido), valoración, potencia, concentración de (o los) principio(s) activo(s), disolución e impurezas (productos de degradación o sustancias relacionadas), es una parte fundamental, tanto durante la etapa de investigación y formulación como en la etapa de comercialización, para asegurar su calidad. (Reglamento Técnico Centroamericano [RTCA] número 11.03.47: 07, 2007).

El desarrollo de fármacos, que presentan una nueva forma farmacéutica a partir de otras ya establecidas, crea la necesidad de investigar más a fondo sobre aspectos que durante el proceso representen algún problema; además, puede ser necesario realizar pruebas que difieren de las ya establecidas, con el fin, ya sea de lograr comprobar el método descrito por entidades oficiales, o de modificar dicho método, para garantizar resultados confiables con el método y, de esta manera, poder validarlo.

Existen diversos documentos oficiales, como por ejemplo la Farmacopea de Estados Unidos de América (FEU), que establecen los métodos de análisis de los diferentes principios activos como materia prima, y de los mismos en la forma farmacéutica que los contiene. Sin embargo, existe un sinnúmero de excipientes que pueden ser utilizados en las diferentes formulaciones, por lo que se hace difícil determinar para cuáles excipientes está diseñado el método de análisis de los

documentos oficiales, además de que dichos métodos están diseñados para formas farmacéuticas en específico, lo que puede generar dificultades, en el caso de una forma farmacéutica distinta y, además, interferencias entre los reactivos y excipientes en nuevas formulaciones, que lleven a resultados erróneos o poco confiables en la determinación de su potencia. (United States of Pharmacopeial Convention, 2017).

Lo expuesto anteriormente se puede ejemplificar con la formulación de tabletas dispersables de sulfato de zinc, debido a que no existe un método específico para este principio activo en dicha forma farmacéutica; únicamente existe el método para el sulfato de zinc como materia prima, sulfato de zinc en solución inyectable, sulfato de zinc en solución oftálmica, sulfato de zinc en solución oral, sulfato de zinc en tabletas orales. Por lo mencionado anteriormente, es que será necesario llevar a cabo el método de análisis, para determinar la potencia que establece la FEU para tabletas orales y, con los resultados obtenidos, determinar si existe algún tipo de interferencia y, de ser así, evaluar la posibilidad de realizar modificaciones certeras, que permitan un método de análisis idóneo para, de esta manera, validar el mismo, y asegurar su calidad. (FEU, 2017).

Debido a lo anterior, y con la problemática existente en relación con el método analítico, para la determinación de la potencia de una tableta dispersable de sulfato de zinc, es que surge la siguiente pregunta: ¿Cómo se puede analizar una tableta dispersable de sulfato de zinc de 25 mg que presenta una nueva matriz de excipientes para asegurar su calidad?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Evaluar el método de cuantificación de la potencia en una formulación de tabletas dispersables de sulfato de zinc (equivalente a 20 mg de zinc) en un laboratorio farmacéutico de Costa Rica.

### **Objetivos Específicos**

Identificar los lineamientos establecidos por Farmacopea de los Estados Unidos (FEU), en su versión vigente, para el análisis de una tableta dispersable de sulfato de zinc.

Determinar las interferencias entre los reactivos utilizados en el método, los componentes de la matriz y el principio activo.

Establecer una propuesta de mejora del método de análisis establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos [FEU], para tabletas de sulfato de zinc orales.

Validar el método que permite un análisis confiable de las tabletas dispersables de sulfato de zinc.

### **Justificación**

Es conveniente realizar la presente investigación, debido a la dificultad que existe con respecto al análisis de la potencia de una tableta dispersable de sulfato de zinc, por ser una matriz de excipientes nueva y, además, una forma farmacéutica diferente, comparada con las que se han estudiado, que contengan como principio activo el sulfato de zinc. Por ello, es necesario realizar una serie de evaluaciones o pruebas, para establecer el método de análisis de la potencia de dichas tabletas, con el fin de validarlo y lograr introducir un nuevo producto al mercado con propiedades importantes para la salud de la población.

Por ello, la utilidad de esta investigación radica en la posibilidad de que un nuevo producto, cuyo principio activo sea el sulfato de zinc, salga al mercado costarricense, donde actualmente no lo hay. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2011), el zinc es beneficioso para los episodios de diarrea, debido a que este micronutriente es esencial para diversos procesos, como lo son la síntesis de proteínas, el crecimiento y la diferenciación celular, la función inmunitaria y el transporte, a nivel intestinal, de agua y electrolitos.

Es, por lo anterior, que, con sus propiedades, logra combatir las infecciones gastrointestinales; además, reduce la duración y la gravedad de los episodios de diarrea; incluso logra disminuir la incidencia de estas infecciones de hasta 2 a 3 meses después del tratamiento. Gracias a sus diversas propiedades, el zinc puede ser utilizado como un coadyuvante en la terapia de rehidratación oral, en episodios agudos o persistentes de diarrea. El zinc es funcional para tratar esta patología en cualquiera de sus sales, ya sea sulfato de zinc, acetato de zinc o gluconato de zinc. (OMS, 2011).

La relevancia social de esta investigación reside en brindarle, a la población costarricense, un producto farmacéutico que puede ser utilizado como tratamiento complementario en episodios de diarrea que, incluso, en muchas ocasiones, han llevado hasta a la muerte, principalmente por la deshidratación que las enfermedades gastrointestinales, por distintas causas, generan en el paciente, y que en algunas ocasiones no se logra el grado de hidratación óptimo nuevamente solo con los sueros de rehidratación oral. A pesar de que no es una de las causas más frecuente de muerte en Costa Rica, afecta en su mayoría a las personas mayores de setenta años. (Chamizo, 2017).

El no realizar una investigación de este tipo no permitiría determinar el método de análisis para la determinación de la potencia de una tableta dispersable de sulfato de zinc y, por ende, no se podría validar, lo que significaría un aplazamiento de la comercialización de un producto realmente útil para el tratamiento auxiliar de los episodios de diarrea, debido a que este no cumple con las especificaciones establecidas por el Ministerio de Salud de Costa Rica, para el registro de un medicamento. Además, no se permitiría aumentar las opciones y mejoras de tratamiento para este tipo de padecimiento.

## **Antecedentes**

### **Validación de métodos analíticos**

La validación de métodos analíticos fue planteada por primera vez en 1990, en Estados Unidos, en una reunión de diferentes entes estadounidenses, dentro de los que se encuentran la Asociación Americana de Científicos Farmacéuticos (AACF), la Federación Internacional de Farmacéuticos (FIF), Food and Drug Administration (FDA), entre otros, en busca de armonizar los requisitos y procedimientos de la validación de métodos analíticos. Por ello, durante esta reunión, se emitió un informe, que sirvió como una referencia para las industrias farmacéuticas. (González, Cabrera y Bermejo, 2015).

Posteriormente, en 1999, la FDA publicó un borrador de una guía de validación de métodos analíticos, basada en el informe anterior. Por ello, en el 2000 se realizó una reunión, organizada por AACF y la FDA, con el objetivo de promover dicho borrador de la guía que la FDA había

desarrollado y, además, para valorar aspectos importantes en cuanto a la misma. Y fue para el 2001 cuando se publicó la primera guía oficial, acerca de la validación de métodos analíticos. Durante años posteriores, pero también anteriores a la publicación de la FDA, otros entes regulatorios de medicamentos crearon su propio reglamento-guía para este proceso. (González, Cabrera y Bermejo, 2015).

## **Regulación de la validación de métodos analíticos**

### ***Organización Mundial de la Salud [OMS]***

En 1945, en una reunión de diplomáticos para crear las Naciones Unidas, fue donde nació la idea de establecer una Organización Mundial dedicada a la Salud. Por lo anterior, tres años más tarde, un 7 de abril de 1948, comenzó su trabajo. Esta organización se encarga de darles apoyo, en cuanto a estrategias y políticas sanitarias nacionales, a los países en la coordinación de los mismos para lograr sus objetivos. (OMS, s.f.).

La OMS, además, en la misma línea de promover la salud a nivel mundial, elabora informes enfocados en la certificación de la calidad de productos farmacéuticos. Uno de estos informes es el número 32, el cual se creó en 1992, que en el anexo 5 establece una serie de consideraciones acerca de las validaciones de métodos analíticos, como lo son la documentación, las características, entre otros. (OMS, s.f.).

### ***Guías del Consejo Nacional para la Armonización [ICH]***

El Consejo Nacional sobre Armonización (2005), [ICH] por sus siglas en inglés, nació en una reunión que se dio en 1990, organizada por la Federación Europea de Industrias Farmacéuticas y Asociaciones, donde estuvieron presentes las entidades regulatorias de Europa, Japón y Estados Unidos, y se discutieron temas importantes acerca de la ICH. Posteriormente, en la primera asamblea de esta como tal, se estableció que la armonización se agruparía en tres categorías: Seguridad, Calidad y Eficacia, para la aprobación de nuevos fármacos.

Por ello, es un consejo que lleva más de 25 años realizando directrices para el desarrollo farmacéutico mundial y su regulación, debido a la necesidad de las mismas, ya que en años atrás el establecimiento de controles, en muchos casos, se debió a tragedias, como fue el caso de la talidomida en Europa en los años sesenta. Sin embargo, no fue hasta octubre del 2015 que la ICH

se estableció como una asociación internacional y una entidad legal, de acuerdo con la legislación de Suiza, y con ella pasó a llamarse Consejo Nacional para la Armonización. (ICH, 2005).

Una de las directrices o guías realizadas por la ICH, para la aprobación de medicamentos, es la de validación de procedimientos analíticos, la cual se encuentra dentro de la categoría de calidad; por ello su codificación es Q2. Esta guía fue creada en octubre de 1993; se dio la aprobación, por parte del Comité Directivo, en paso 2 (inicio de la Acción Reguladora) y la liberación para consulta pública. Posteriormente, en 1994, se dio la aprobación por el Comité Directivo en el paso 4 (adopción de un texto armonizado tripartito), y los mismos realizaron una recomendación para que los tres organismos reguladores de la ICH lo acogieran. (ICH, 2005).

Luego se estableció una mejora para la guía de validación de procedimientos analíticos, en la que agregaron la metodología de desarrollo de dichas validaciones; para 1995 se dio la aprobación, por parte del Comité Directivo en paso 2 (inicio de la Acción Reguladora), y la liberación para consulta pública y, seguidamente, en 1996 fue aprobada por el Comité Directivo en el paso 4 (adopción de un texto armonizado tripartito), y los mismos realizaron una recomendación, para que los tres organismos reguladores de la ICH lo acogieran. Por último, para el 2005, la guía se renombró como “Validación de procedimientos analíticos: texto y metodología”, y es la guía que está vigente en el paso 4. (ICH, 2005).

### ***Reglamento Técnico Centroamericano [RTCA]***

De acuerdo con el Consejo de Ministros de Integración Económica [COMIECO] (2006), en una búsqueda por lograr una Integración Económica Centroamericana y una unión aduanera entre los mismos territorios, se han establecido importantes acuerdos, dentro de los cuales se encuentran los acuerdos referentes a productos farmacéuticos. Un ejemplo de dichos acuerdos es el proyecto del Reglamento Técnico Centroamericano [RTCA] 11.03.39:06, llamado “Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos”. Este último se estableció en el 2006, con el fin de evaluar la calidad de los medicamentos, y hasta el momento es el que se encuentra vigente.

### ***Ministerio de Salud de Costa Rica [MINSA]***

De acuerdo con el MINSA (s.f), con el fin de estandarizar los trámites y documentos necesarios para el registro de productos farmacéuticos, mediante un decreto, en febrero del 2000, se emitió un Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos, en el cual se encuentra un apartado del artículo 27, sobre la obligación de presentar los estudios de validación del método analítico si este no está puntualizado en una farmacopea oficial, con el fin de tener un control de la calidad del producto terminado.

Es, por lo anterior, que se decretó el Reglamento de Validación de Métodos Analíticos Requeridos para el Registro Sanitario de Medicamentos ante el Ministerio de Salud, en setiembre del 2001, con el objetivo de establecer las directrices para la validación de procedimientos analíticos, utilizados para el análisis de los medicamentos a registrar. Este reglamento solo posee una versión desde su emisión, y es la que actualmente se encuentra vigente. (MINSA, s.f).

### **Incumplimiento de los requerimientos establecidos por las entidades regulatorias de medicamentos para asegurar su calidad**

De acuerdo con Rodríguez (2012), un 4% de los medicamentos que son comprados por la Caja Costarricense del Seguro Social, para el tratamiento de las enfermedades de los pacientes, son rechazados, debido a que no cumplen con los estándares de calidad establecidos por esta institución. Los medicamentos que entran a la CCSS son sometidos a una serie de estudios, tanto físicos como químicos, y adicional a ellos se realiza una prueba de cómo se absorbería el medicamento en estudio cuando un paciente lo ingiere; dichos estudios se le realizan a una muestra representativa de cada uno de los lotes de los diferentes fármacos, comprados por esta entidad.

Los estudios físicos de las muestras se componen de pruebas de color, forma, composición y dureza; además, se colocan bajo lupas especializadas, para observar partículas y determinar el tamaño de las mismas. En el caso de los estudios químicos, se realizan pruebas de disolución, presencia de impurezas, análisis a nivel de átomos y de la absorción de luz de las sustancias; para que el lote sea aprobado, debe pasar los tres análisis. Por último, si el lote es aceptado, se le realiza la prueba de simulación de absorción en el cuerpo humano; en esta etapa los fármacos son

colocados en un simulador: si se disuelven, implica que en el estómago se van a disolver y a absorber bien, lo que significa que van a ayudarle al paciente. (Rodríguez, 2012).

Por otro lado, mediante alertas sanitarias, se han conocido casos en los que fármacos en el mercado no cumplen con las especificaciones establecidas por las entidades regulatorias en general. De acuerdo con el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [INVIMA] (2017), se detectaron irregularidades con un medicamento llamado Cumarin fabricado por Colompack S.A., el cual se comercializa como tabletas de 5 mg, en el lote 0116 específicamente. La irregularidad detectada radicaba en que los resultados de la prueba de valoración del principio activo, y el peso promedio, estaban fuera de especificaciones. Debido a lo anterior, no se sabía con certeza la cantidad de sustancia activa que estaban consumiendo los pacientes, por lo que se ordenó retirar dicho lote del mercado.

Al igual que el caso anterior, en Bogotá, Colombia se presentó una alerta sanitaria por parte de INVIMA (2017), sobre el medicamento Tromboxyl Clopidogrel, específicamente para el lote 0216; este fármaco es comercializado en tabletas de 75 mg. Las irregularidades se debieron a que se evidenciaron resultados, fuera de especificaciones, de las pruebas de uniformidad de contenido y valoración de principio activo. Dado lo anterior, no hay certeza de la cantidad de principio activo en cada una de las tabletas; por lo tanto, el INVIMA solicitó el retiro del lote irregular, ya que podría generar efectos inesperados en el paciente, o no generar el efecto que se deseaba.

Otro caso similar al anterior, también presentado por el INVIMA (2018), se trató de un fármaco llamado Valsartán, el cual se comercializa en forma de tabletas. La alerta se originó por la presencia de una impureza en el medicamento que se utiliza como materia prima; se trató de una sustancia llamada de N-nitrosodimetilamina (NDMA). Debido a lo anterior, se prohibió la comercialización de los productos fabricados con esta materia prima, que no han sido vendidos o entregados y, en el caso del que ya se estaba comercializando, se ordenó su retiro.

Por otra parte, se puede mencionar la alerta presentada por el MINSA (2019), relacionada con un medicamento, cuyo principio activo es anfepramona, y su nombre comercial es Neobes, que se utiliza como anorexígeno, por lo que se indica como un auxiliar en el tratamiento de la obesidad o como coadyuvante, y se comercializa en cápsulas de 75 mg de liberación prolongada y en cajas de 30 cápsulas. Es fabricado por Productos Medix S.A, en México, y es importado y

distribuido en Costa Rica por Cefa Central Farmacéutica S.A. La irregularidad radicó en que las cápsulas presentaban un tono diferente y una textura gelatinosa.

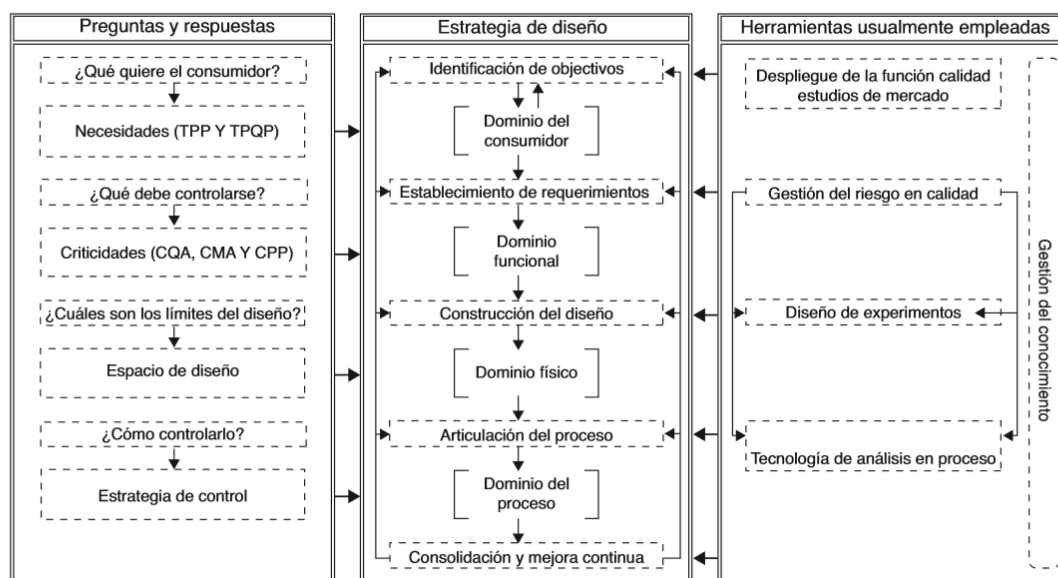
Debido a lo anterior, se realizaron una serie de investigaciones por parte de Medix y Cefa, donde se analizaron los procesos de manufactura, almacenamiento y distribución; sin embargo, no encontraron ninguna disconformidad. Por lo anterior, la empresa fabricante mejoró las condiciones en las que era enviado el producto desde México hasta Costa Rica, pero las irregularidades persistieron en los siguientes lotes. Por lo anterior, el MINSA ordenó el retiro del producto, y prohibió su comercialización, debido a que no se sabía si, además del aspecto y textura de las cápsulas, estas incumplían con otras especificaciones de calidad establecidas, que podrían afectar al paciente.

### **Aseguramiento de la calidad de productos farmacéuticos**

De acuerdo con García, Vallejo y Mora (2014), quienes establecen, en su artículo, la importancia de la calidad de los productos farmacéuticos desde el diseño, lo que se denomina como "Quality by design (QbD)", que en la industria farmacéutica se ha logrado gracias a cuatro factores, los cuales son: la existencia de guías sobre el desarrollo farmacéutico (ICH, 2009), el crecimiento que se ha logrado durante los últimos años en temas de farmacovigilancia, donde se busca que cada industria farmacéutica actúe como su propia entidad regulatoria primaria, como si fuera un organismo consolidado en el tema, como lo es la Food and Drug Administration [FDA]; como tercer factor se encuentra la tecnología disponible para las múltiples etapas de la manufactura de productos farmacéuticos y, por último, la toma de decisiones basadas en el riesgo, lo que permite que no sea necesario controlar todas las variables en la manufactura de los productos.

Para la aplicación de concepto de la calidad desde el diseño, se han propuesto distintos métodos consecuentes, que se pueden resumir en cuatro pasos, que constituyen elementos comunes de cada uno de los métodos analizados por los autores; dichos cuatro pasos son: identificación de objetivos, establecimiento de requerimientos, construcción del diseño, articulación del proceso de marco del mejoramiento continuo. (García, Vallejo y Mora, 2014).

**Figura 1. Proceso del desarrollo de un producto mediante “Quality by design (QbD)”**



Fuente: García, Vallejo y Mora, 2014.

Con la revisión, ellos pudieron concluir que, a pesar de que algunos autores han propuesto diferentes metodologías para lograr la calidad de los productos farmacéuticos desde su diseño, la mayoría contempla los cuatro pasos mencionados en este artículo. Además, mediante estudios consultados, se ha logrado evidenciar que, además de que este método permite asegurar la calidad de los medicamentos y la seguridad de quienes lo consumen cada vez más, permite obtener otros beneficios para la industria, como lo es el aumento de la eficiencia y ligereza en los procesos de manufactura. (García, Vallejo y Mora, 2014).

### Estudios de matrices de tabletas dispersables

De acuerdo con Chandra, Chulikkattil, Raichal y Tamiselvan (2017), en este caso el principio activo fue Lornoxicam, el cual se clasifica como un antiinflamatorio no esteroideo. En este caso se realizaron nueve formulaciones, para las cuales se modificaron tres excipientes y, además, se agregaron en diferentes cantidades, los cuales fueron glicolato de almidón de sodio (F4-F6), crospovidona (F7-F9) y croscarmelosa de sodio (F1-F3), todos con propiedades disgregantes. Las tabletas se realizaron mediante el método de compresión directa.

Además de los excipientes mencionados, se adicionaron otros con distintas propiedades; sin embargo, estos sí fueron utilizados en las nueve formulaciones realizadas por igual; dichos excipientes son: manitol como diluyente, celulosa microcristalina como agente aglutinante, aspartame como agente edulcorante, estearato de magnesio y talco como agentes lubricante y deslizante respectivamente. Para el análisis de cada una de las formulaciones se evaluaron características físicas, así como la liberación del principio activo in vitro, tiempo y uniformidad de dispersión, el tiempo de humectación y la determinación del contenido de humedad. (Chandra, Chulikkattil, Raichal y Tamiselvan, 2017).

Como resultados del estudio obtuvieron que las formulaciones estaban dentro de los rangos aceptables de potencia, y en otros parámetros como desintegración, variación de peso, tiempo de humectación y tiempo de dispersión, también se encontraban dentro de los límites establecidos. Sin embargo, la formulación seis, que contenía como desintegrante glicolato de almidón de sodio en mayor proporción en comparación con las otras formulaciones con este excipiente (F4 y F5), mostró resultados satisfactorios en todos los parámetros evaluados en las tabletas dispersables; el tiempo de desintegración de esta fórmula fue de 29 segundos, y su porcentaje de liberación del fármaco, es decir, su potencia, fue del 99% luego de 10 minutos, lo que permite determinar que la formulación seis es la óptima para este tipo de tabletas. (Chandra, Chulikkattil, Raichal y Tamiselvan, 2017).

Otro estudio, cuyo objetivo fue optimización de la matriz o fórmula cuali-cuantitativa de una tableta dispersable, fue realizado por Teja, Mustakhim, Sirisha y Bonthagarala (2018), en un estudio realizado para determinar la fórmula correcta de una tableta dispersable Deferasirox y evaluar la misma. Como primer paso, para el diseño, caracterizaron la molécula, con lo que fue posible determinar que tenía un flujo pobre, lo que les permitió determinar la forma correcta de granulación para esta forma de dosificación. Además, el Deferasirox está clasificado como un fármaco de clase II; es decir, que posee baja solubilidad, pero alta permeabilidad, lo que les permitió determinar la necesidad de agregar a la fórmula un agente que mejore la solubilidad de este principio activo.

En la formulación de las tabletas realizaron pruebas cambiando la composición de la tableta, mediante el uso de diferentes agentes desintegrantes, humectantes y diluyentes de acuerdo con el tipo de granulación, intragranular o extragranular. Con los resultados obtenidos en cada una de las

pruebas, optimizaron la composición de la tableta dispersable, la cual, en su fórmula final, posee excipientes como celulosa microcristalina, lactosa, cremóforo, povidona, dióxido de silicio, crospovidona y estearato de magnesio, siendo todos compatibles con el principio activo. (Teja, Mustakhim, Sirisha y Bonthagarala, 2018).

Con dicha fórmula optimizada obtuvieron, como resultados de análisis, una disolución correcta con respecto al producto de referencia y, además, se mantuvo estable en condiciones de 40 °C y 75% de humedad relativa. Otros parámetros medidos como tiempo de desintegración, tiempo de dispersión y el porcentaje de fármaco liberado concuerdan con el producto de referencia. (Teja, Mustakhim, Sirisha y Bonthagarala, 2018).

### **Formulaciones de tabletas de sulfato de zinc dispersable en Costa Rica**

De acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica [Minsa], (2019), no existe ningún registro de tabletas dispersables de sulfato de zinc como medicamento. Únicamente se encuentra un registro de un producto que contenga sulfato de zinc dentro de su composición; el mismo está registrado como un suplemento nutricional, y consiste en una leche entera instantánea fortificada con sulfato de zinc, vitamina A, vitamina D3 y ácido fólico. Sin embargo, de acuerdo con el RTCA 67.01.30:06 (2006), los suplementos alimenticios no tienen el mismo control de calidad que los medicamentos, por lo que no podría ser utilizado como base o para comparación.

### **Historia de la Industria Farmacéutica**

En los primeros meses de 1988, una compañía llamada Eastman Kodak compró la mayoría de las acciones de Sterling Drugs, la cual era una compañía farmacéutica de Costa Rica. La nueva administración decidió vender la marca Dorothy Gray, la cual era de cosméticos finos. El Dr. Gassán Nasralah Breedy fue Jefe de Producción de Sterling Drugs desde 1964; por lo tanto, conocía todo acerca de la misma; por ello y por su amplio conocimiento en la Farmacia Industrial, fue invitado a la compra-venta privada, donde participaron diferentes empresas interesadas, tanto nacionales como internacionales, siendo algunas de ellas líderes en productos cosméticos en la época.

En relación con lo anterior, fue para agosto de 1988, cuando Inversiones Oridama S.A realizó la compra de la marca y, además, recibió el último lote fabricado por Sterling Drugs, lo que para la primera fue la primera mercadería que se distribuyó en el mercado. Durante esta época, la distribución de los productos era realizada con la misma empresa, pero no fue hasta diez años más tarde cuando, por una serie de modificaciones a beneficio de la empresa, se eliminó la venta directa, y se colocaron los productos en el mercado, con ayuda de distribuidores externos, como lo fueron Jomaga S.A y Malick S.A, Decofar, Guier y Carballo, Intermed y Distribuidora Alternativa.

Además del cambio en la distribución de los productos, se puso como prioridad la producción de medicamentos, mientras que la producción de cosméticos disminuyó. Posteriormente, para el 2006, se inició la búsqueda de distribuidores a nivel internacional, para expandir el mercado de los productos. De la misma manera, en busca de un crecimiento de la industria, en el 2009 se comenzó la construcción de la planta ubicada en San Miguel de Desamparados, y se iniciaron operaciones en esta tres años después; es decir, en el 2012.

Dicho laboratorio presenta una necesidad de desarrollo, debido a que busca fabricar un producto que ya está presente en la FEU, pero a diferencia de la establecida en este documento oficial, el fármaco presenta una forma farmacéutica distinta; lo anterior, con el único objetivo de poder beneficiar a los pacientes que presentan alguna patología, para la que el fármaco está indicado, por lo que es necesario evaluar el método de análisis que establece la FEU para tabletas orales, y a partir de ello realizar modificaciones, si es necesario.

### **Proceso galénico y desarrollo analítico**

De acuerdo con el Laboratorio Farmacéutico de Costa Rica (2018), para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc, fabricadas por el mismo laboratorio, se utilizó el método establecido por la farmacopea, para el análisis de la materia prima de sulfato de zinc. La determinación se realizó por medio de una valoración complejométrica con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el cual es un agente quelante, que tiene la capacidad de formar complejos con la mayoría de metales, lo que puede llevar a resultados incorrectos, debido a que la formulación contiene estearato de magnesio, y el magnesio es uno de los metales con el cual el EDTA es capaz de formar complejos.

Debido a lo anterior, los resultados obtenidos fueron incorrectos, ya que tanto el zinc como el magnesio pueden formar complejos con el reactivo; por lo tanto, fue necesario realizar una

medida de control, la cual consistió en hacer un blanco con un placebo; es decir, una muestra adicional que contenía todos los componentes de la formulación de las tabletas dispersables excepto el sulfato de zinc; o sea, el principio activo. Con los resultados obtenidos se logró demostrar el consumo de EDTA por el magnesio, por lo que, para determinar la potencia real, a los resultados obtenidos de las muestras con sulfato de zinc se les restó el resultado del blanco. (Laboratorio de Costa Rica, 2018).

### **Proyecciones**

Con el presente trabajo de investigación, se pretende evaluar el método de análisis de la potencia de tabletas orales de sulfato de zinc, en tabletas dispersables, con este mismo principio activo, para determinar si este método da como resultado valores confiables; de no ser así, se realizarán las modificaciones necesarias a dicho método, hasta obtener uno que permita analizar correctamente las tabletas dispersables de sulfato de zinc y, finalmente, validar el método desarrollado.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### Farmacia Industrial

#### Áreas de la Farmacia Industrial

Una Industria Farmacéutica debe contar con distintas áreas bien delimitadas y exclusivas para cada una de las tareas que se vaya a desarrollar. Estas áreas son: almacenes, área de dispensado de materias primas, área de producción, área de acondicionamiento para empaque primario, área de control de calidad y áreas auxiliares, que incluyen el área de vestidores y servicios sanitarios, área de comedor, área de lavandería, área de mantenimiento y equipo sin uso y, por último, el área de investigación y desarrollo. (RTCA 11.03.42:07, 1992).

En el caso del almacén, es un área que debe tener capacidad suficiente para almacenar diferentes tipos de materiales, como lo son materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios, productos terminados, productos en cuarentena, ya sean aprobados, rechazados o incluso retirados. Además, este tipo de área debe asegurarse las condiciones de almacenamiento correcto, por lo que se debe controlar la humedad y la temperatura en toda el área, incluso en los lugares más retirados; también la limpieza es un aspecto a tener en cuenta. (RTCA 11.03.42:07, 1992).

Otra área de una industria farmacéutica es el área de dispensado de materia primas; esta debe tener techos y pisos lisos con curvas sanitarias, y debe ser cerrada, limpia, independiente, con temperatura y humedad controladas. Además, debe ser completamente independiente y restringida con un diferencial de presión, para evitar la contaminación, y debe estar equipada con los instrumentos necesarios, como lo son balanzas analíticas de diferentes capacidades, que serán exclusivas para esta área, por lo que no pueden ser trasladadas. (RTCA 11.03.42:07, 1992).

Además, se encuentra el área de producción, que debe estar adecuada según sea necesario con ventilación, agua, luz, y debe tener paredes y techos lisos con curvas sanitarias y otros aspectos que requiera; el tamaño y el diseño también son aspectos que se deben considerar. Esta área se puede dividir en otras áreas, como lo son producción de sólidos, líquidos y semisólidos; cada una debe estar bien rotulada y separada. Además, debe contar con un área de acondicionamiento de empaque primario, un área de lavado y un área de equipo limpio. (RTCA 11.03.42:07, 1992).

El área de acondicionamiento para empaque secundario constituye otra área que debe tener una industria farmacéutica. Esta debe tener un tamaño adecuado al volumen de producción. Así como otras áreas, debe tener paredes, pisos y techos lisos sin grietas ni fisuras, para evitar la contaminación, y que permitan una limpieza fácil del área. Además, la ventilación e iluminación son aspectos que se deben considerar para la comodidad del personal, y evitar errores que afecten de manera negativa el producto farmacéutico. (RTCA 11.03.42:07, 1992).

Por otra parte, se encuentra el área de control de calidad, la cual debe estar bien rotulada y aparte del área de producción. Esta área puede estar dividida en área de fisicoquímica, área instrumental, área microbiológica y área de lavado y utensilios, y todas las anteriores deben tener paredes lisas que permitan una fácil limpieza. Debido a la presencia de químicos para el desarrollo de los análisis, esta área debe contener artículos de seguridad como lo son ducha, campanas extractoras, lava-ojos y cualquier otro que se requiera. (RTCA 11.03.42:07, 1992).

Y, por último, se encuentran las áreas auxiliares; dentro de estas se encuentran las áreas de vestidores y servicios sanitarios; estos deben estar bien rotulados, y en ambos casos debe haber al menos uno para hombres y uno para mujeres, con una limpieza adecuada, utilizando registros de limpieza para controlar este aspecto. En el caso de los vestidores, deben contar con casilleros, zapateras y bancas. Es importante mencionar, además, que el área de vestidores y de los servicios sanitarios deben estar separadas. (RTCA 11.03.42:07, 1992).

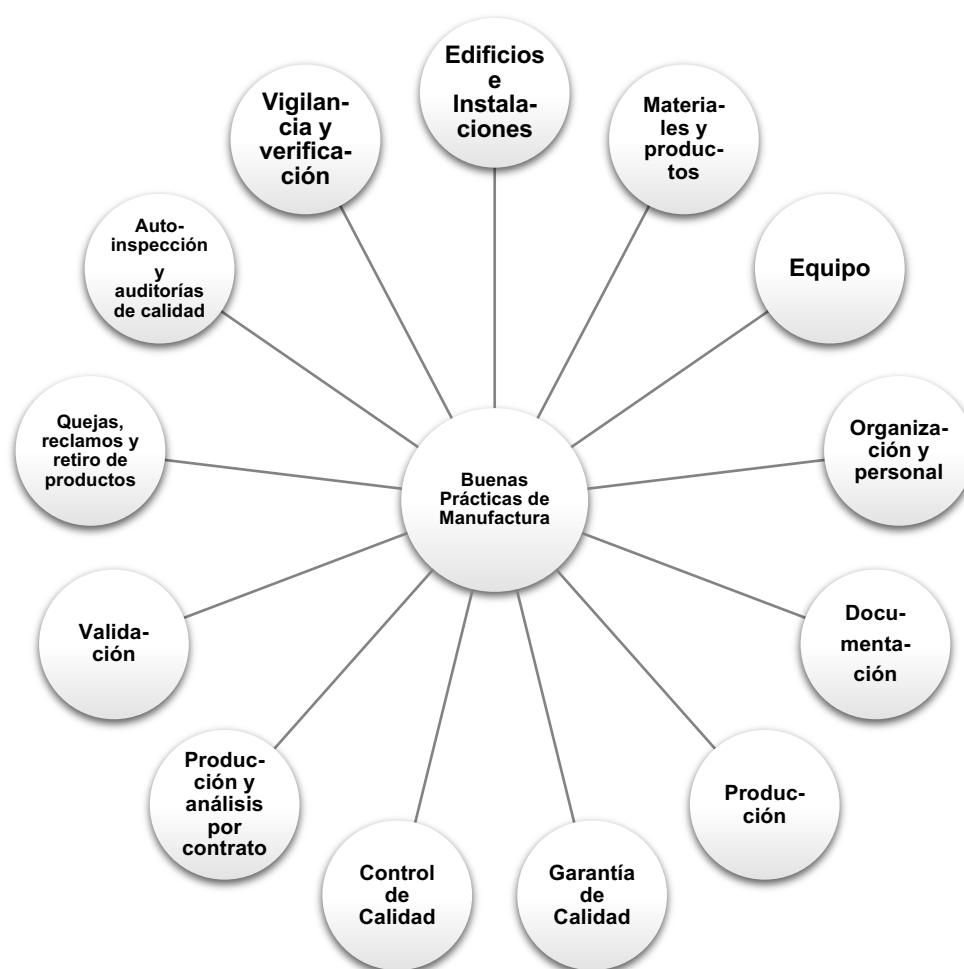
Otras áreas auxiliares son el comedor y la lavandería; en el caso de la primera debe contar con condiciones de limpieza adecuadas, para evitar la proliferación de plagas, que puedan generar contaminación, y debe estar separada del resto de las áreas. El área de lavandería debe ser independiente, exclusiva para el lavado de uniformes del personal. Además, se encuentran c. (RTCA 11.03.42:07, 1992).

Así mismo, como última área auxiliar, se encuentra el área de investigación y desarrollo, la cual es imprescindible, ya que toda industria farmacéutica investiga, con el fin de desarrollar nuevos productos para su comercialización. El diseño de esta área es igual a la mayoría de las áreas de una industria farmacéutica; es decir, debe tener paredes lisas que faciliten la limpieza y, además, debe tener el equipo necesario para las actividades desarrolladas. (RTCA 11.03.42:07, 1992).

## Buenas Prácticas de Manufactura

De acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano número 11.03.42:07 (1992), la buena práctica de manufactura consiste en un "...conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad". (p. 5). Por ello, establece normas para las diferentes áreas de una industria farmacéutica, las cuales son:

**Figura 2. Áreas comprendidas por las Buenas Prácticas de Manufactura**



Fuente: Elaboración propia, con base en RTCA 11.03.42:07 (1992).

### Buenas Prácticas de Laboratorio

De acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano número 11.03.42:07, las buenas prácticas de laboratorio consisten en un “...conjunto de normas, procedimientos operativos y prácticas, para garantizar que los datos generados por un laboratorio de Control de Calidad son íntegros, confiables, reproducibles y de calidad”. (p. 4). Esta guía establece normas para cada una de las áreas, que comprende el control de calidad de un laboratorio farmacéutico; dichas áreas son:

**Figura 3. Áreas comprendidas por las Buenas Prácticas de Laboratorio**



Fuente: Elaboración propia, con base en RTCA 11.03.42:07 (1992).

### Laboratorio Farmacéutico de Costa Rica

Laboratorio Farmacéutico de Costa Rica es una Industria que tiene como misión “... desarrollar, producir y comercializar productos de la más alta calidad, que contribuyen a mejorar la salud y bienestar de las personas”. (Laboratorio Farmacéutico de Costa Rica, 2019). Además, en

la actualidad comercializa sus productos en diferentes países de América, y busca expandirse a más regiones, para lograr un mayor desarrollo. Su trabajo es realizado bajo normas oficiales, como lo son el sistema de gestión de calidad ISO 9001, buenas prácticas de manufactura, buenas prácticas de laboratorio, además de otros reglamentos establecidos, tanto por Costa Rica como por los países a los cuales se exportan los productos.

### **Productos que comercializa en la actualidad**

Esta empresa se dedica a la manufactura de diversos productos, dentro de los cuales se encuentran productos estériles, equipo material biomédico, productos naturales y cosméticos; además, fabrica edulcorantes, rehidratantes orales y soluciones de glucosa concentrada; sin embargo, no manufactura citostáticos, hormonales y betalactámicos. Dichos productos son comercializados a nivel nacional, tanto en el mercado privado como institucional, y también a nivel internacional, como se mencionó anteriormente.

Actualmente se manufacturan productos de diferentes líneas como la pediátrica, con productos cuyos principios activos corresponden a acetaminofén, benzocaína, simeticona, entre otros, la línea respiratoria de la cual comercializan productos compuestos por sustancias activas, como salbutamol. Además, poseen una línea dermatológica, anestésica y otros, de la cual manufacturan con neomicina, ácido fusídico, albendazol, lidocaína clorhidrato, difenhidramina clorhidrato, ácido salicílico, extracto de ruibarbo, entre otros. Poseen, también, una línea de rehidratación oral y una línea sex. Por último, se pueden encontrar en la línea cosmética, los desodorantes y el bloqueador solar.

### **Método de análisis de un fármaco**

Los métodos analíticos son procedimientos que se utilizan en muchas etapas; dichas etapas comprenden desde la investigación y desarrollo de un fármaco hasta las diferentes etapas de fabricación; incluso, son empleados en etapas posteriores, para determinar aspectos importantes, como la bioequivalencia. En cada etapa de análisis puede ser necesario realizar una serie de ajustes, para cumplir con los requerimientos que ya están establecidos. (Volonté y Quiroga, 2013).

De acuerdo con Volonté y Quiroga (2013), los métodos de análisis en productos farmacéuticos son capaces de responder a diferentes preguntas como lo son:

La identidad y la pureza del principio activo y de los excipientes empleados en la formulación, ¿cumplen con las especificaciones farmacopeicas?

¿Cuál es el contenido de principio activo en la formulación?

¿Cumple con lo que declara?

¿Cuál es su estabilidad y cuál su fecha de vencimiento?

¿A qué velocidad se libera el activo desde la forma farmacéutica, para luego absorberse?

¿Cuál es la concentración del fármaco en un fluido biológico, después de administrar una dosis de medicamento? (Volonté y Quiroga, 2013).

Para dar respuesta a cada una de estas preguntas, es importante la elección del método analítico adecuado, para obtener resultados confiables. Dicho método debe ser elegido tomando en cuenta aspectos como la experiencia del personal, la disponibilidad de equipo, reactivos y otros materiales de laboratorio, el tiempo que requiere el análisis, la especificidad, exactitud y precisión que se requieren, la sensibilidad y el costo, entre otros. (Ministerio de Salud Pública de Cuba, s.f.).

Por ello, existen diversos documentos oficiales que establecen métodos analíticos probados ya sea para principios activos o para formas de dosificación que contienen los mismos, dentro de dichos documentos se encuentran las farmacopeas, las cuales indican diferentes aspectos relacionados con el análisis. Además, se incluyen aspectos como las especificaciones, la instrumentación idónea, los reactivos que se deben utilizar con una referencia y calidad garantizada. (Volonté y Quiroga, 2013).

A pesar de que existen métodos establecidos en libros oficiales, no es obligatorio utilizar los mismos. Pueden utilizarse métodos estandarizados o desarrollados en el laboratorio, siempre y cuando se demuestre que estos son adecuados, para llevar a cabo el análisis de la sustancia que se quiere. Sin embargo, los métodos oficiales deben usarse siempre que sea posible, ya que estos son métodos probados que permiten confiabilidad de los resultados. (Ministerio de Salud Pública de Cuba, s.f.).

## **Valoración**

Las valoraciones tienen como base la reacción que se da entre un analito y un reactivo conocido como titulante. Para este tipo de métodos se determina el volumen o la masa, dependiendo del tipo de valoración necesaria, para que la cantidad de analito presente en una muestra reaccione por completo, y con el resultado obtenido se calcula la cantidad de analito que está presente en la muestra que se analiza. Existen diferentes tipos de valoración, dentro de los cuales se encuentran, las valoraciones volumétricas, las valoraciones gravimétricas, las valoraciones coulombimétricas, las valoraciones redox, las valoraciones amperométricas, las valoraciones espectrofotométricas. (Skoog, West, Holler y Crouch, 2015).

### **Valoraciones Volumétricas**

Una valoración volumétrica es aquella que implica la medición del volumen de una disolución de concentración conocida que reacciona con el analito. Esta se realiza añadiendo a la muestra preparada, que contiene el analito, pequeños volúmenes de la disolución, desde una bureta o algún otro instrumento que permita la adición de la disolución, hasta el punto final de la reacción. (Skoog, West, Holler y Crouch, 2015).

Por otro lado, en una valoración volumétrica se pueden obtener dos puntos, un punto teórico y otro que sí es posible determinar. El punto teórico es conocido como punto de equivalencia, que se da cuando la cantidad de titulante añadido es igual a la cantidad de analito presente en la muestra; mientras que el punto que se puede determinar corresponde al punto final, el cual se evidencia por medio de un cambio físico. Dichos cambios físicos se dan gracias a los indicadores, los cuales se añaden a la muestra que contiene el analito. (Skoog et al., 2015).

Además, de acuerdo con Skoog et al. (2015), las valoraciones volumétricas también pueden realizarse por retroceso, las cuales se hacen agregando un exceso de titulante. Dicho exceso se determina por medio de una valoración, la cual se conoce como “valoración por retroceso”, y se utiliza otro titulante; este tipo de valoración se realiza cuando la velocidad de reacción entre el analito y el titulante es muy lenta, o cuando la disolución titulante es poco estable.

### *Valoraciones Complejométricas*

Un tipo de valoración volumétrica es la valoración complejométrica; esta última se basa en la formación de complejos conocidos como quelatos. Dicho complejo se forma a partir de la reacción de un ion metálico con un ligando, donde el ligando corresponde a una especie donadora de electrones, ya que debe tener al menos libre un par de electrones, para formar enlaces covalentes con el ion metálico. El punto de equivalencia en una valoración de este tipo se determina mediante el uso de indicadores o con un método instrumental; sin embargo, este último es el menos común. (Skoog et al., 2015).

Los ácidos aminocarboxílicos son grupos funcionales que son capaces de formar quelatos con iones metálicos. Un ejemplo de ellos es el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el titulante complejométrico más utilizado, debido a la gran estabilidad de los complejos formados; esto se debe a la gran cantidad de sitios que pueden formar complejos dentro de la molécula. Una manera de medir la estabilidad es por medio de la constante de formación, la cual es una constante de equilibrio que indica una medida cuantitativa de la estabilidad del complejo; cuanto más alto es el valor de la constante de formación de un complejo, más favorecida está su formación, y mayor es su estabilidad. (Skoog et al., 2015).

**Tabla 1. Constantes de formación para los complejos de EDTA**

<b>Constantes de formación para los complejos de EDTA</b>					
<b>Catión</b>	<b><math>K_{MY}^*</math></b>	<b>Log <math>K_{MY}</math></b>	<b>Catión</b>	<b><math>K_{MY}</math></b>	<b>Log <math>K_{MY}</math></b>
Ag <sup>+</sup>	$2.1 \times 10^7$	7.32	Cu <sup>2+</sup>	$6.3 \times 10^{18}$	18.80
Mg <sup>2+</sup>	$4.9 \times 10^8$	8.69	Zn <sup>2+</sup>	$3.2 \times 10^{16}$	16.50
Ca <sup>2+</sup>	$5.0 \times 10^{10}$	10.70	Cd <sup>2+</sup>	$2.9 \times 10^{16}$	16.46
Sr <sup>2+</sup>	$4.3 \times 10^8$	8.63	Hg <sup>2+</sup>	$6.3 \times 10^{21}$	21.80
Ba <sup>2+</sup>	$5.8 \times 10^7$	7.76	Pb <sup>2+</sup>	$1.1 \times 10^{18}$	18.04
Mn <sup>2+</sup>	$6.2 \times 10^{13}$	13.79	Al <sup>2+</sup>	$1.3 \times 10^{16}$	16.13
Fe <sup>2+</sup>	$2.1 \times 10^{14}$	14.33	Fe <sup>3+</sup>	$1.3 \times 10^{25}$	25.1
Co <sup>2+</sup>	$2.0 \times 10^{16}$	16.31	V <sup>3+</sup>	$7.9 \times 10^{25}$	25.9
Ni <sup>2+</sup>	$4.2 \times 10^{18}$	18.62	Th <sup>4+</sup>	$1.6 \times 10^{23}$	23.2
*Las constantes son válidas a 20°C y a una fuerza iónica de 0.1					

Fuente: Skoog et al. (2015).

Como se mencionó anteriormente, los indicadores se utilizan para determinar el punto final de la reacción, el cual se determina mediante el cambio de color de la solución que se está valorando; dentro de dicho grupo de reactivos se encuentra el anaranjado de xilenol. Este último consiste en una sal tetrasódica, que se clasifica como un indicador metalocrómico, que es capaz de unirse a los iones metálicos en sus grupos amino y ácido. (Zolgharnein, Shahrjerdi, Gholamhassan y Ghasemi, 2009).

## **Validación de Métodos Analíticos**

### **Validación analítica**

De acuerdo con Salazar (1999), la validación de métodos analíticos se refiere al proceso mediante el cual se obtiene una evidencia documental, que permite argumentar que un procedimiento o método analítico da resultados para lo que el mismo fue diseñado; es decir, los resultados que se obtienen son consistentes. Dicha demostración se realiza evaluando una serie de parámetros de los distintos ensayos del método que se realicen. (p. 419).

### **Importancia de la validación analítica**

La importancia de realizar la validación de un método analítico radica en que, por medio de esta, se puede evidenciar que un método es el correcto para el análisis de una sustancia en específico, ya sea pura o en una forma farmacéutica que la contenga, y se pueden obtener pruebas plasmadas en documentos al respecto. Además, cuando se utilizan métodos validados, estos garantizan que los resultados que se obtienen son confiables y minimizan los errores. (AEFI, 2001, p. 24).

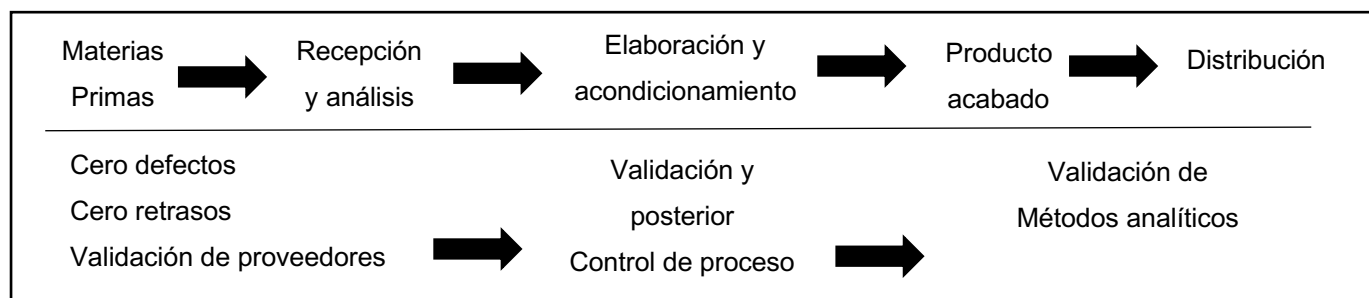
En relación con lo anterior, la validación de un método analítico permite obtener datos que, además de ser confiables, sean precisos y reproducibles. (Ozkan, 2018). Otro aspecto, que le da importancia a la validación de un método analítico, es que permite cumplir con una de las exigencias legales para el registro de un producto farmacéutico, y también para cumplir con lo establecido por las Buenas Prácticas de Laboratorio, para asegurar la calidad del producto final. (AEFI, 2001, p. 24). Para alcanzar datos confiables, precisos y repetibles, los métodos analíticos validados deben lograr esto.

### Principios de una validación analítica

De acuerdo con Salazar (1999), la calidad, la seguridad y eficacia deben diseñarse y construirse en el producto, y también la calidad no debe ser inspeccionada solo en el producto final; estos son los principios de básicos para garantizar la calidad. Es por ello que, durante todos los procesos que se lleven a cabo para obtener un producto final, deben ser controlados, para aumentar las probabilidades de que dicho producto final cumpla con las especificaciones de calidad y diseño establecidas. (pp. 33-34).

Por lo anterior, es que la validación es una pieza realmente importante, para asegurar la calidad de distintos elementos, como lo son los equipos, los procedimientos y procesos, ya sean de manufactura o de análisis, los materiales y toda actividad que influya en la calidad del producto final, y todo debe estar documentado para tener evidencia de las pruebas o evaluaciones realizadas durante el desarrollo de una validación. En la figura 2 se muestra cómo, en cada una de las fases de fabricación, se requiere determinar si cumple las especificaciones, hasta llegar a la validación de un método analítico, asegurando, así, la calidad del producto desde etapas iniciales.

**Figura 4. Control integrado de la fabricación**



Fuente: Salazar, 1999.

### Clasificación de los métodos analíticos a validar y amplitud de la validación según la categoría a la que pertenece el método

Los métodos analíticos que se van a validar se dividen en diferentes categorías, que permiten determinar el grado de evaluación que se precisa. Como primera categoría se encuentran los métodos oficiales, los cuales corresponden a aquellos que están debidamente descritos en libros, como los son las farmacopeas (FEU, FB y Farmacopea Europea). (Ministerio de Salud Pública de

Cuba, s.f.). Como segunda categoría se encuentran los métodos o procedimientos no oficiales: corresponden a los métodos que han sido desarrollados por el fabricante, con el fin de determinar la calidad del producto que se quiere analizar. (COMIECO, 2006).

Por otro lado, según la categoría del método analítico, así debe ser el grado de extensión con el que se realice la validación. En el caso de los métodos oficiales, no es necesario llevar a cabo una validación exhaustiva, ya que estos se supone que ya han sido validados, por lo que es permitido excluir, de la validación, la exactitud del procedimiento analítico. En el caso de los métodos desarrollados en el laboratorio, sí requieren de una validación exhaustiva, si estos pretenden sustituir un método establecido por alguno de los documentos oficiales. (COMIECO, 2006).

### **Parámetros de desempeño**

Existen diferentes parámetros, que deben ser tomados en cuenta para la validación de un método analítico; dichos parámetros evalúan las diferentes capacidades del método. La especificidad es uno de estos parámetros; esta se encarga de evaluar la capacidad que tiene el método de análisis para la determinación del analito, estando en presencia de otras sustancias, como pueden ser principios activos, excipientes, impurezas, entre otros. Al concepto de especificidad se relacionan estrechamente dos conceptos, que son la integridad, que denota si los resultados obtenidos en el análisis corresponden al analito que se quiere evaluar, y la interferencia, que se refiere a los factores que pueden alterar los resultados por reacciones con el analito. (Salazar, 1999).

Otro parámetro es la linealidad, la cual establece la capacidad del método de análisis, de obtener resultados que sean proporcionales a la concentración del analito presente en una muestra, o que estos se encuentren dentro del intervalo establecido, ya sea de manera directa, o que requieren un tratamiento matemático, para obtener el valor correspondiente a dicha concentración. Dicho intervalo de linealidad es otro parámetro importante que debe ser evaluado; este permite conocer, de la menor a mayor concentración en la que el analito puede estar presente en la muestra, para que él método se mantenga lineal y además tenga un grado adecuado de precisión y exactitud (Salazar, 1999).

Además de los parámetros ya mencionados, se deben evaluar la exactitud y la precisión. En el caso de la exactitud del método, se refiere a la semejanza o cercanía entre los valores de referencia y los valores obtenidos, al aplicar el método de análisis establecido. (RTCA 11.03.39:

06, 2006). Como se mencionó anteriormente, la precisión es otro de los parámetros indispensables para evaluar un método; esta permite determinar el nivel de concordancia de los resultados obtenidos en distintos ensayos del método analítico y de múltiples muestreos. (RTCA 11.03.39: 06, 2006).

La evaluación de la precisión se puede realizar mediante tres formas: la repetibilidad, la precisión intermedia y la reproducibilidad. La repetibilidad se refiere a la que cada vez que se realice el análisis bajo las mismas condiciones, es decir, utilizando los mismos instrumentos y equipos y realizado por el mismo analista, se obtengan resultados muy poco dispersos entre cada análisis; la precisión intermedia es la que se obtiene cuando se realiza una serie de variaciones en el proceso de desarrollo del análisis, como lo es instrumentación, equipo o personal, dentro del mismo laboratorio y, por último, la reproducibilidad: en este caso se refiere a la variación de los datos cuando el análisis se realiza en laboratorios diferentes. (Salazar, 1999).

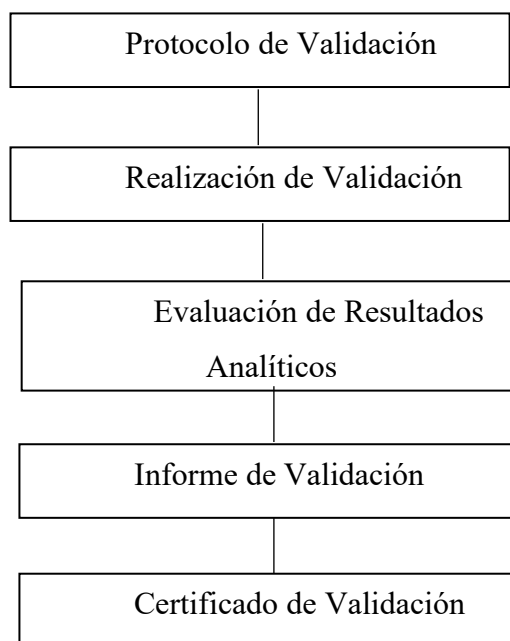
Por otra parte, se encuentra la robustez, que permite evaluar la capacidad del método analítico al no presentar variaciones frente a cambios ambientales, o externos al método de trabajo. Por último, se encuentran los parámetros llamados límite de cuantificación y límite de detección, donde el primero se define como la menor cantidad de analito que es posible cuantificar mediante la utilización del método con una precisión y exactitud apropiada (Salazar, 1999), y el límite de detección se refiere a la capacidad de detectar la cantidad más pequeña de analito con una sola medición, con un grado de confianza apropiado, pero no es indispensable un valor exacto. (RTCA 11.03.39: 06, 2006).

A pesar de que todos los parámetros son importantes para la validación de un método analítico, las entidades regulatorias aconsejan y han establecido cuáles parámetros son realmente importantes y, por lo tanto, deben ser evaluados, y cuáles no, de acuerdo con el procedimiento analítico que se desea validar; sin embargo, no restringen la evaluación del resto de los parámetros.

### **Documentación de la validación**

De acuerdo con la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria [AEFI] (2001), para realizar una validación se requiere tener un método analítico que haya sido probado y ajustado de acuerdo con el producto que se esté analizando. Con la validación se quiere que el método de análisis vaya a dar resultados dentro de los requisitos establecidos; por ello, una validación analítica siempre debe estar bien documentada.

**Figura 5. Documentación de una Validación Analítica**



Fuente: Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria [AEFI], 2001, p. 34.

### **Protocolo de validación**

Como se menciona en la figura anterior, el primer documento que se debe tener en una validación analítica es un protocolo, el cual, según AEFI (2001), es un documento que compila aspectos como el objetivo, que debe indicar la finalidad de la validación a realizar, la definición del sistema a validar, la identificación de los parámetros; esto va a depender principalmente del tipo de las características de la muestra que se va a analizar, del método analítico y del rango de concentración del analito. (p. 35).

Además de los aspectos anteriores, se puede mencionar el diseño de un plan experimental, en el cual se describe el procedimiento a desarrollar, para validar el método analítico, tomando en cuenta los procedimientos para la toma de muestras, para evaluar los parámetros de validación, y también debe indicar reactivos y equipo a utilizar, así como los cálculos que se deben realizar y, por último, los criterios de aceptación, los cuales se plantean para cada uno de los parámetros de validación que se van a evaluar. (AEFI, 2001, p. 35).

Este protocolo debe ser lo más específico posible para el método de análisis que se va a validar; además, debe tener la fecha, y estar firmado por los responsables de la validación y aprobación. Una vez terminado el protocolo mencionado, es posible realizar la validación, y posteriormente evaluar los resultados obtenidos; se debe realizar tal cual es, como lo indica el protocolo y, si durante el proceso se dan cambios, se deben añadir como anexos con una justificación. (AEFI, 2001, p. 35).

### **Informe de validación**

Como cuarto componente de la documentación que se debe realizar en una validación analítica, según la figura 5, se encuentra el informe de validación. Este debe incluir cuatro aspectos fundamentales, los cuales son:

- a) Referencia al protocolo, en el cual se describe el procedimiento para la determinación de cada uno de los parámetros a evaluar.
- b) Resultados de las determinaciones de cada parámetro, incluyendo todos los datos primarios.
- c) 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.
- d) Discusión de los resultados y conclusiones. Se indicará la aceptación, o no, de la validación del método analítico. También se puede aceptar un método analítico con limitaciones para un tipo de muestras concreto. (AEFI, 2001, pp. 35-36).

Por último, dentro de la documentación, se debe encontrar el certificado de validación, el cual, según AEFI (2001), es:

... un documento formal de aprobación que emite el laboratorio con los resultados obtenidos para cada parámetro, debe ser firmado por las personas responsables. Este certificado puede ser independiente, incluyendo un resumen del protocolo y de los resultados obtenidos o bien anexarse al final de informe. p. 36

## **Regulación para la validación de métodos analíticos**

### **Organización Mundial de la Salud [OMS]**

La OMS, como su nombre lo dice, es una organización conformada por las de 7000 personas de más de 50 países, que tiene como reforma tres aspectos, los cuales son: "...la definición de prioridades para mejorar la salud en el mundo, la gobernanza para una mayor coherencia y la gestión de la Organización para aspirar a la excelencia". Por lo tanto, con su trabajo busca, únicamente, beneficiar a la población de todo el mundo, en relación con aspectos de salud. (OMS, s.f.).

Es por ello que, un Comité de Expertos de la OMS, en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, se encarga de elaborar informes técnicos, para asegurar la calidad de los medicamentos. Uno de estos informes es el número 32, elaborado en 1992, en el cual habla sobre la validación de métodos analíticos en uno de sus apartados. Además de conceptos generales, establece cuáles características de validación son aplicables para casos particulares. (Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, 1992).

Es por lo anterior que divide las pruebas que se pueden emplear en el análisis de un fármaco en clases. Como Clase A, se encuentran las pruebas que buscan determinar la identidad del analito; luego, como Clase B, están todas aquellas pruebas para determinar o cuantificar impurezas en una muestra. La Clase C corresponde a las pruebas para la determinación cuantitativa del analito y, por último, la Clase D agrupa aquellas pruebas para el análisis de productos terminados. (Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, 1992). Además, incluye un cuadro donde indica qué características se deben evaluar para cada clase, y corresponde a la siguiente tabla:

**Tabla 2. Características que deben considerarse para los distintos tipos de procedimiento analítico**

	Clase A	Clase B		Clase C	Clase D
		Pruebas cuantitativas	Pruebas de límite		
Exactitud		x		x	X*
Precisión		x		x	x
Robustez	x	x	X	x	x
Linealidad y alcance		x		x	x
Selectividad	x	x	X	x	x
Límite de detección	x		X		
Límite de cuantificación		x			

\*Puede permitirse algún grado de sesgo.

Fuente: OMS, s.f.

### **Farmacopea de los Estados Unidos de América (FEU)**

La FEU es la farmacopea oficial de Estados Unidos. Es creada por una organización sin fines de lucro, llamada United States of Pharmacopeial Convention. Dicha organización tiene como misión: “Mejorar la salud mundial a través de estándares públicos y programas relacionados que ayuden a garantizar la calidad, la seguridad y el beneficio de los medicamentos y alimentos”, con el fin de que en el mundo sea posible ofrecer medicamentos y alimentos de alta calidad, seguros y con muchos beneficios para el paciente. (FEU, s.f).

Esta farmacopea establece una división por categorías, en las que agrupan las pruebas, y para cada una de ellas indica los parámetros de validación que deben evaluarse. En la Categoría I se encuentran las pruebas para determinar la cantidad de un analito presente en una muestra; como Categoría II, las pruebas para la determinación del contenido de impurezas o para determinar su límite; en la Categoría III se agrupan las pruebas para determinar características de desempeño como la disolución y, por último, en la Categoría IV se encuentran las pruebas de identificación. Según la FEU, para cada categoría se deben evaluar los siguientes parámetros:

**Tabla 3. Parámetros a evaluar para la validación de métodos analíticos según el tipo de prueba según la FEU**

Características de desempeño analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Análisis cuantitativos	Pruebas de límite		
Exactitud	Sí	Sí	*	*	No
Precisión	Sí	Sí	No	Sí	No
Especificidad	Sí	Sí	Sí	*	Sí
Límite de detección	No	No	Sí	*	No
Límite de cuantificación	No	Sí	No	*	No
Linealidad	Sí	Sí	No	*	No
Intervalo	Sí	Sí	*	*	No
*Pueden requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.					

Fuente: United States of Pharmacopeial Convention, 2017.

### **Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH)**

La ICH, en la actualidad, es el único consejo que se encarga de reunir a las autoridades reguladoras de medicamentos, y de las industrias farmacéuticas que los fabrican, con el fin de analizar, de manera conjunta, aspectos científicos y técnicos relacionados con el registro de medicamentos. Debido al elevado desarrollo de los medicamentos, desde sus inicios, en 1990, ha tenido que ir evolucionando, para tener a disposición las guías actualizadas que les permitan orientar, a los encargados de procesos de registro de medicamentos, acerca de los distintos requerimientos que solicitan las autoridades reguladoras. (ICH, s.f.).

#### **Misión**

El Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano, de manera general, tiene como misión establecer una armonización que permita que en todo el mundo se garantice la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que son desarrollados y posteriormente registrados. Dicha armonización se busca mediante un

acuerdo de los participantes, dentro de los que se encuentran expertos en aspectos regulatorios y las industrias farmacéuticas. (ICH, s.f.).

Por ello, este consejo estableció una serie de disposiciones para cumplir su misión, las cuales son:

Hacer recomendaciones para lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las directrices técnicas y los requisitos para el registro de productos farmacéuticos y el mantenimiento de dichos registros;

Mantener un foro para un diálogo constructivo sobre cuestiones científicas entre las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica sobre la armonización de los requisitos técnicos para los productos farmacéuticos;

Contribuir a la protección de la salud pública en interés de los pacientes desde una perspectiva internacional;

Para monitorear y actualizar los requisitos técnicos armonizados que conducen a una mayor aceptación mutua de los datos de investigación y desarrollo;

Para evitar requisitos futuros divergentes mediante la armonización de los temas seleccionados necesarios como resultado de los avances terapéuticos y el desarrollo de nuevas tecnologías para la producción de medicamentos;

Para facilitar la adopción de enfoques de investigación y desarrollo técnicos nuevos o mejorados que actualicen o reemplacen las prácticas actuales;

Fomentar la implementación e integración de estándares comunes mediante la difusión, la comunicación de información y la coordinación de la capacitación, las directrices armonizadas y su uso;

Y desarrollar una política para el Diccionario médico de ICH para terminología de actividades reglamentarias (MedDRA), al tiempo que garantiza el mantenimiento científico y técnico, el desarrollo y la difusión de MedDRA como un diccionario estandarizado que facilita el intercambio de información regulatoria a nivel internacional para los medicamentos utilizados por los seres humanos. (ICH], s.f.).

## **Guía de Validación de Procedimientos Analíticos: Texto y Metodología Q2 (R2)**

Esta guía proporciona las características que se deben tomar en cuenta para la validación del método analítico de un fármaco, ya que este procedimiento es uno de los requisitos solicitados por los entes regulatorios de la CE, Japón y Estados Unidos para el registro del mismo. Además, presenta una serie de conceptos, que permiten una mejor comprensión de la guía y una estandarización, debido a las diferencias que existen entre los entes reguladores de cada región. Lo anterior es de gran relevancia, pues la validación tiene como objetivo evidenciar que el método utilizado para el análisis de un producto es el adecuado. (ICH, 2005, p. 1).

Además, la guía Q2 (R2) indica los tipos de procedimientos que deben ser validados y los divide en cuatro; estos son: las pruebas de identificación, que las describe como aquellas pruebas que permiten confirmar la presencia del analito en la muestra en estudio, lo cual se realiza, generalmente, haciendo la comparación de la muestra con un estándar de referencia. Como segundo y tercer tipo se encuentran las pruebas para impurezas, ya sea para determinar, de manera cuantitativa, su contenido, o para determinar el límite para una impureza; cualquiera de las dos pruebas permite evidenciar, de manera certera, las características de una impureza en una muestra. (ICH, 2005, pp. 1-2).

Por último, contempla las pruebas cuantitativas del analito en la muestra, ya sea un principio activo, excipiente u otro componente. Estas pruebas están diseñadas para medir o cuantificar el analito en la muestra. Para cada una de las pruebas mencionadas se requiere evaluar distintas características de validación, las cuales son: exactitud, precisión, que engloba repetibilidad y precisión intermedia, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad y rango. (ICH, 2005, p. 2). Por ello, la guía aporta la siguiente, donde indica qué características se deben evaluar para cada tipo de prueba, la cual es la siguiente:

**Tabla 4. Características de validación a evaluar según la ICH para una prueba en específico**

Tipo de procedimiento analítico	IDENTIFICACIÓN	PRUEBAS PARA IMPUREZAS		ENSAYO
		Cantidad Límite		-Disolución (solo medida)  - Contenido/Potencia
Características				
Exactitud	-	+	-	+
Precisión				
Repetibilidad	-	+	-	+
Precisión Interm.	-	+(1)	-	+(1)
Especificidad (2)	+	+	+	+
Límite de detección	-	-(3)	+	-
Límite de Cuantificación	-	+	-	-
Linealidad	-	+	-	+
Rango	-	+	-	+

- Significa que esta característica no se evalúa normalmente.
- + Significa que esta característica normalmente se evalúa.

- (1) En los casos en que se ha realizado la reproducibilidad (véase el glosario), no se necesita una precisión intermedia.
- (2) La falta de especificidad de un procedimiento analítico podría compensarse con otro (s) procedimiento (s) analítico (s) de apoyo.
- (3) Puede ser necesario en algunos casos.

Fuente: ICH (2005), p. 3.

### **Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA)**

El RTCA 11.03.39: 06 (2006) establece cuáles son los procedimientos analíticos que deben ser validados para asegurar la calidad de un medicamento; estos se clasifican en cinco categorías. En la Categoría I se pueden encontrar las pruebas cuantitativas de contenido del (los) principio(s) activo(s), las cuales son las que se agrupan en esta categoría; como ejemplo de ellas se encuentran los procedimientos químicos, capaces de medir o cuantificar la cantidad de analito presente en una muestra.

En la Categoría II se agrupan pruebas, que permiten determinar el contenido de impurezas o valores límites para el control de impurezas en una muestra; dichas pruebas pueden ser de carácter cualitativo o cuantitativo, y ambas buscan evidenciar el grado de pureza de la muestra en análisis.

Además, en la Categoría III se pueden encontrar las pruebas físico-químicas de desempeño del medicamento, como lo es la prueba de disolución.

Por último, se encuentra la Categoría IV, en la que se agrupan las pruebas de identificación, las cuales se realizan para garantizar la identidad del analito en la muestra en análisis y, por lo general, se comparan los resultados con un estándar utilizado como referencia. Como ejemplo de esta se encuentra la espectroscopia.

Además, este reglamento indica, para cada una de las categorías mencionadas anteriormente, cuáles parámetros o características deben ser evaluados, mostrados en la siguiente tabla:

**Tabla 5. Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos físico-químicos y potencia**

Categoría de prueba Parámetro de desempeño	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
	Principio(s) activo(s)	Prueba de límite Cuantitativa	Prueba de límite Cualitativa	Físico químico desempeño	Identificación
Exactitud	SI	SI	*	*	NO
Precisión	SI	SI	NO	SI	NO
Especificidad	SI	SI	SI	*	SI
Límite de Detección	NO	NO	SI	*	NO
Límite de Cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Linealidad	SI	SI	NO	*	NO
Intervalo	SI	SI	*	*	NO

\* Puede requerirse dependiendo de la naturaleza del ensayo.

### Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSA)

El Ministerio de Salud de Costa Rica es una institución que dirige todas las acciones relacionadas con la protección y mejora de estado de salud mental, físico y social de la población

costarricense. Además, busca promover la salud y prevenir las enfermedades, mediante un ambiente sano y equilibrado, tomando en cuenta aspectos éticos, de calidad, y también la transparencia. Este ministerio tiene, como visión, ser una actividad sanitaria respetada tanto a nivel nacional como internacional, con cualidades importantes, como la capacidad técnica y de liderazgo. (MINSA, s.f.).

Esta institución posee un reglamento llamado Reglamento de validación de métodos analíticos requeridos para el registro sanitario de medicamentos ante el Ministerio de Salud, en el cual establece qué procedimientos analíticos deben ser validados, y los clasifica en ensayos. Por ello, el ensayo tipo I agrupa aquellas pruebas que permitan la cuantificación del analito en una muestra determinada. Los ensayos de tipo II los constituyen aquellas pruebas para la determinación de impurezas en una muestra, o para determinar el límite de las mismas; dichas pruebas pueden ser cualitativas o cuantitativas. (Sistema Costarricense de Información Jurídica, 2001).

Las pruebas fisico-químicas de desempeño son las que componen el ensayo de tipo III, por medio de las cuales miden diferentes características de desempeño de un producto terminado, como lo es la disolución. Por último, el ensayo tipo IV está formado por más pruebas de identificación; es decir, aquellas pruebas que se realizan para determinar y asegurar la presencia de un analito en la muestra de análisis. Para cada uno de los ensayos mencionados, los parámetros de validación que se deben evaluar son diferentes; una tabla igual a la que se puede encontrar en el Reglamento Técnico Centroamericano número 11.03.39:06. (Véase el inicio de la página 52).

### **Formulación Farmacéutica**

De acuerdo con Sousa y Silva (2013), la formulación farmacéutica consiste en el diseño de una forma de dosificación; sin embargo, esta definición es muy simple para todo lo que conlleva la formulación de un producto farmacéutico. Por ello, Sousa y Silva (2013), citando a Prista et al. (1996), indican que una definición más completa es:

...el conjunto de operaciones que tienen como objetivo crear un sistema físico que contenga el medicamento, para cumplir con los requisitos de calidad establecidos de antemano (especificaciones) y garantizar el mantenimiento de las características de eficacia y seguridad de la sustancia activa.

Hace muchos años, el propósito de la formulación farmacéutica consistía en hacer que el producto fuera más fácil de administrar, y que el mismo fuera más agradable; no obstante, en la actualidad dicho propósito ha cambiado. Actualmente, en la formulación de un producto farmacéutico, se consideran otros aspectos que tienen mayor importancia; dentro de ellos está la biodisponibilidad, así como la capacidad de producción a escala de los productos, y que sigan cumpliendo con las especificaciones establecidas. (Sousa y Silva, 2013).

Es, por lo anterior, que la preformulación constituye un componente importante para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas. De acuerdo con Elsevier (2013), la preformulación consiste en evaluar las propiedades fisicoquímicas de la molécula activa, con el fin de determinar la estabilidad, las interacciones que se pueden presentar con excipientes y, con ello, determinar la biodisponibilidad del producto en desarrollo. Lo anterior va a permitir un conocimiento base para, finalmente, determinar el diseño de la forma de dosificación. (p. 368).

## **Formulaciones Farmacéuticas Orales**

### **Tabletas**

Las tabletas son aquellas formas farmacéuticas que constituye una forma de dosificación sólida, que contiene uno o más principios activos y excipientes, aunque puede carecer de los últimos. Estas pueden ser planas o biconvexas, preparadas mediante compresión de un polvo o granulado, que corresponde a la mezcla de todos los componentes de la tableta. Además, las tabletas constituyen dos tercios del total de medicamentos fabricados a nivel mundial; por ello, es la forma farmacéutica más común. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 71).

De acuerdo con Agarwal et al. (2012), dentro de las ventajas de las tabletas, se puede mencionar que son una forma de dosificación unitaria, lo que permite mayor precisión en la administración de una dosis; además, este tipo de formas farmacéuticas son adecuadas para producir a escala, lo que lleva a la disminución de los costos. Por otro lado, como desventajas, mencionan la dificultad para deglutir las tabletas en caso de niños o pacientes inconscientes, y también que, en casos de una formulación, que posee algunas variaciones con respecto a lo adecuado, en aspectos como la humectación deficiente y los problemas de disolución, va a afectar la biodisponibilidad del fármaco. (p. 72).

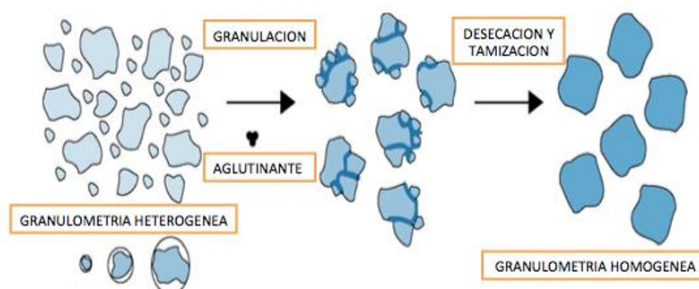
### ***Componentes de una matriz de tabletas***

Los componentes de una matriz se conocen como excipientes, los cuales son sustancias inertes con diferentes funciones en una tableta. Estas sustancias deben cumplir con una serie de aspectos muy importantes, como lo son: ser fisiológicamente inertes, no interferir con la biodisponibilidad del principio activo, ser libres de bacterias, tener un bajo costo y estar disponibles a nivel comercial con una pureza proporcional a la de un estándar; además, deben cumplir con los requisitos establecidos por entes reguladores de medicamentos para este tipo de sustancias. Existen muchos tipos de excipientes; dentro de estos se encuentran los diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, sabores, colores y edulcorantes. (Varma, 2016, p. 143).

Los diluyentes son un tipo de excipiente, que tiene como función aumentar el volumen de la tableta o comprimido; estos se usan principalmente cuando la cantidad de sustancia activa es muy pequeña. Se pueden clasificar como solubles o insolubles en agua; dentro de los diluyentes más comunes que son insolubles en agua se encuentran la lactosa y los polioles como, por ejemplo, el manitol; en el caso de los insolubles en agua, los más comunes son el almidón y sus derivados, y la celulosa y sus derivados. (Villar, 2017).

Otro tipo de excipientes son los aglutinantes, los cuales se utilizan para aumentar la unión entre las partículas de una tableta; además, le brindan resistencia. Este tipo de excipientes puede utilizarse tanto en una granulación húmeda como en una granulación seca. (Varma, 2016, p. 144). Estas sustancias, incluso, permiten disminuir la poca homogeneidad de una mezcla; como ejemplo de los aglutinantes más comunes están las gomas y los polisacáridos de origen natural (Villar, 2017), y su mecanismo de acción se presenta en la siguiente imagen:

**Figura 6 Mecanismo de acción de los aglutinantes**



Fuente: Villar, 2017

Además de los tipos de excipientes ya mencionados, se encuentran los disgregantes, los cuales tienen la función de hacer que el proceso de disgregación se dé con mayor facilidad y, de esta manera, lograr que la sustancia activa sea liberada de la forma farmacéutica con mayor facilidad, favoreciendo diferentes aspectos, como la biodisponibilidad. Pueden actuar mediante distintos mecanismos de acción, como el hinchamiento, por disolución, por humectación o por efervescencia. Algunos ejemplos de disgregantes son: el laurilsulfato sódico, la crospovidona y algunos azúcares. (Villar, 2017).

Así mismo, se encuentran los agentes antifricción, dentro de los cuales se pueden mencionar los lubricantes, los antiadherentes y los deslizantes. Los lubricantes tienen la función de disminuir la fricción entre la pared de la matriz y la tableta, evitando, de esta manera, que la tableta se pegue a los troqueles o a los punzones de la tableteadora durante su manufactura. Se clasifican en dos tipos: los solubles en agua, como por ejemplo el talco, el PEG 400 y el benzoato de sodio, y los insolubles en agua, como el estearato de magnesio. (Varma, 2016, p. 144).

En el caso de los deslizantes, se encargan de mejorar la fluidez de los polvos y granulados. Como ejemplo se puede mencionar el dióxido de silicio coloidal, mientras que los antiadherentes, como su nombre lo dice, tienen la función de evitar que los gránulos se adhieran a las piezas metálicas que se utilizan durante todo el proceso de manufactura. Como ejemplo de estos últimos se puede mencionar el almidón de maíz. (Villar, 2017).

### ***Clasificación de las tabletas***

#### ***Tabletas ingeridas por vía oral***

Estas tabletas están destinadas, como su nombre lo dice, a ser deglutidas o tragadas intactas; es decir, no se deben partir a menos de que estén ranuradas, y tampoco se pueden masticar o pulverizar para ser ingeridas, a menos de que sean destinadas para ser utilizadas de esta manera, como lo son las masticables. Dentro de esta clasificación, se pueden mencionar los siguientes tipos de tabletas: tabletas comprimidas, tabletas comprimidas múltiples, tabletas de acción sostenida, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas recubiertas de azúcar, tabletas recubiertas con una película y tabletas masticables. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 73).

Las tabletas comprimidas son aquellas que no poseen ningún tipo de recubrimiento, y son fabricadas mediante la compresión de los gránulos. Por lo general, este tipo de tabletas contiene principios activos solubles en agua, los cuales, una vez la tableta sea deglutida, se desintegran a nivel estomacal y liberan la sustancia activa. Además, se pueden mencionar las tabletas de compresión múltiple, que se fabrican igual que las anteriores; sin embargo, requieren de dos o más compresiones. Son utilizadas para colocar dos principios que son incompatibles entre sí, o para obtener una acción prolongada del principio activo. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 73).

Así mismo, las tabletas de acción sostenida son aquellas utilizadas para mantener la concentración máxima efectiva del principio activo en sangre, por un periodo mayor al que presenta una tableta comprimida, por ejemplo. Además de las anteriores, se encuentran las tabletas recubiertas, como lo son las tabletas con recubrimiento entérico, diseñadas para resistir el ácido a nivel estomacal, para desintegrarse a nivel intestinal y liberar el principio activo. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 74).

Otro tipo de tabletas recubiertas son las recubiertas de azúcar; el recubrimiento es funcional para enmascarar olores y sabores desagradables, que pueden ser debidos al principio activo o a alguno de los excipientes, si los tuvieran. Pero también protege a la tableta de las condiciones ambientales, como la humedad. Las tabletas recubiertas con una película constituyen otro tipo de tabletas recubiertas; estas, por lo general, se recubren con un polímero, que tiene propiedades protectoras antes los efectos ambientales. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 74).

Por último, dentro de las tabletas ingeridas por vía oral, se encuentran las tabletas masticables, las únicas que se pueden masticar antes de ser ingeridas, debido al diseño que tienen. Por medio del proceso de masticación, estas tabletas se disminuyen en pequeñas fracciones, lo que corresponde al proceso de desintegración; en este caso es más rápido y, por lo tanto, la tasa de absorción se ve aumentada en este tipo de tabletas. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 74).

#### *Tabletas usadas en la cavidad oral*

Este tipo de tabletas tienen un diseño que permite la liberación de la sustancia activa en la cavidad oral para, de esta manera, dar una acción localizada. Además, dentro de las características que poseen, se encuentra que evitan el metabolismo de primer paso, la descomposición mediada por el ácido a nivel estomacal, y permiten que el inicio de la acción terapéutica se dé más rápido.

Dentro de estas se encuentran las tabletas bucales, las tabletas sublinguales y trociscos. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 75).

Las tabletas bucales son aquellas que se colocan a nivel bucal, ya sea entre las encías y los labios o mejilla, donde se disuelven o se desintegran y, posteriormente, es absorbido el principio activo de manera directa; es decir, no requiere llegar al estómago o al intestino para ser absorbido. Otro tipo corresponde a las tabletas sublinguales, que se colocan debajo de la lengua, donde se disuelven o se desintegran, liberando el principio activo, para ser absorbido de manera directa. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 75).

Por otro lado, dentro del mismo grupo de las tabletas usadas en la cavidad oral, también se encuentran los trociscos, los cuales estas diseñados para ejercer un efecto local a nivel de la garganta, o para controlar la tos, principalmente cuando hay dolor por resfriados comunes. Algunos de los componentes de este tipo de tabletas son antisépticos, anestésicos, un agente edulcorante y, además, de alguna sustancia que brinde un efecto refrescante. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 75).

#### *Tabletas administradas por otra ruta diferente de la oral*

Estas tabletas son diseñadas para ser administradas por una ruta diferente de la oral, evitando el paso a través del tracto gastrointestinal. Generalmente están diseñadas para ser introducidas en las diferentes cavidades del cuerpo, o también pueden estar diseñadas para ser colocadas debajo de la piel, para que sea absorbido el principio activo. Algunos tipos de estas tabletas son: tabletas de implantación y tabletas vaginales. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 75).

Las tabletas de implantación son aquellas que se colocan debajo de la piel, o son insertadas mediante una cirugía menor en el tejido subcutáneo; deben ser estériles, para evitar cualquier infección que pueda generar complicaciones en el paciente. Por otro lado, están las tabletas vaginales, que se disuelven de manera lenta y progresiva en la cavidad vaginal; por lo general tienen una forma ovalada, para facilitar la retención en la vagina y, de esta manera, asegurar el efecto terapéutico esperado. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 75).

#### *Tabletas utilizadas para preparar una solución*

Este tipo de tabletas están diseñadas para formar una solución en agua o en algún otro solvente para poder ser administrado, ya sea por vía oral, vía parenteral o vía tópica. Las tabletas efervescentes son un ejemplo; estas, al ser agregadas en agua, se disuelven de manera rápida,

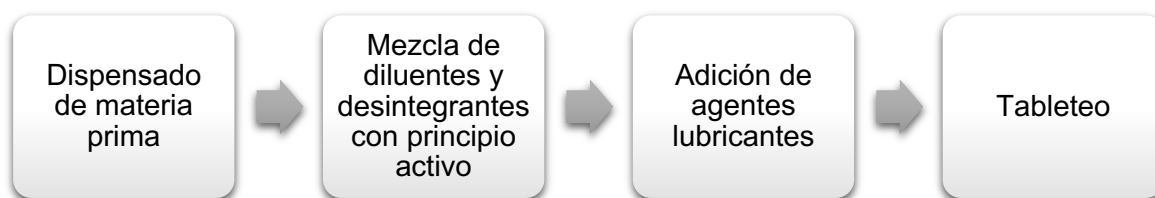
debido a la reacción ácido-base que se produce generalmente entre el bicarbonato y un ácido, ya sea el cítrico, el tartárico o ambos, y dicha reacción produce efervescencia. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 76).

Otro tipo de tabletas que producen una solución son las tabletas hipodérmicas, producidas mediante compresión. La matriz está compuesta por excipientes solubles en agua y, además, el o los principios activos que se incorpore(n) también debe(n) ser solubles en agua. Estas tabletas se disuelven en agua estéril para inyección, para posteriormente administrarlas por vía parenteral; por ello, durante su fabricación, se debe tener precaución en cuanto a la contaminación del producto. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 77).

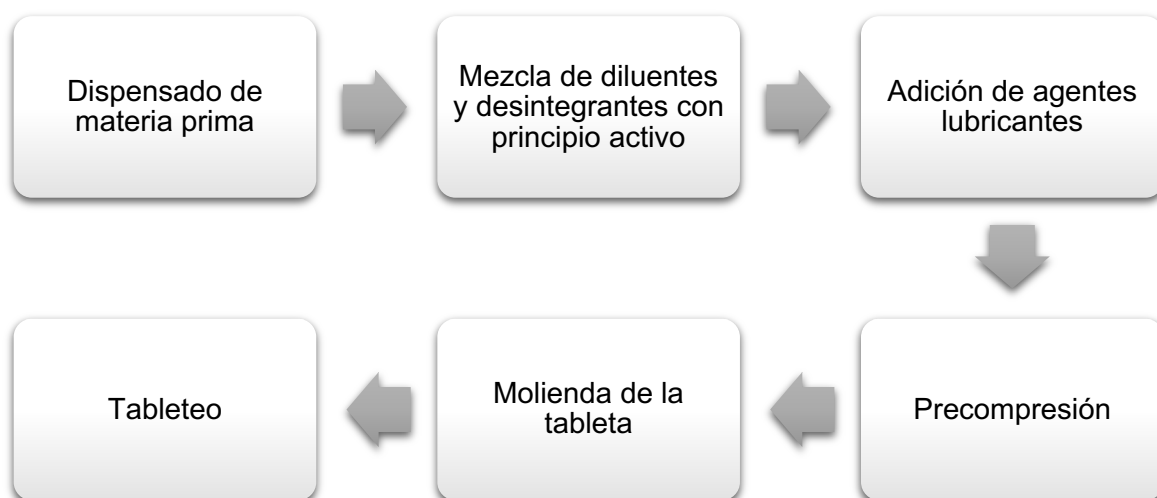
Así mismo, dentro de esta clasificación se pueden incluir las tabletas dispersables, diseñadas para ser agregadas en un volumen dado de agua, para tener una concentración específica el fármaco. Dentro de los excipientes que conforman la matriz de una tableta dispersable se encuentran aquellos que aceleran la disolución de una tableta, y se adicionan con el fin de formar una solución clara. Debido a que este tipo de tabletas no son tan comunes con las orales, deben tener un envase y etiquetado correcto, para evitar el mal uso. (Agarwal y Kaushik, 2012, p. 77).

De acuerdo con lo anterior, las tabletas dispersables pueden obtenerse mediante tres procesos diferentes de manufactura, los cuales corresponden a mezcla seca, granulación seca y granulación húmeda. El proceso de cada uno se presenta en las figuras 6, 7 y 8.

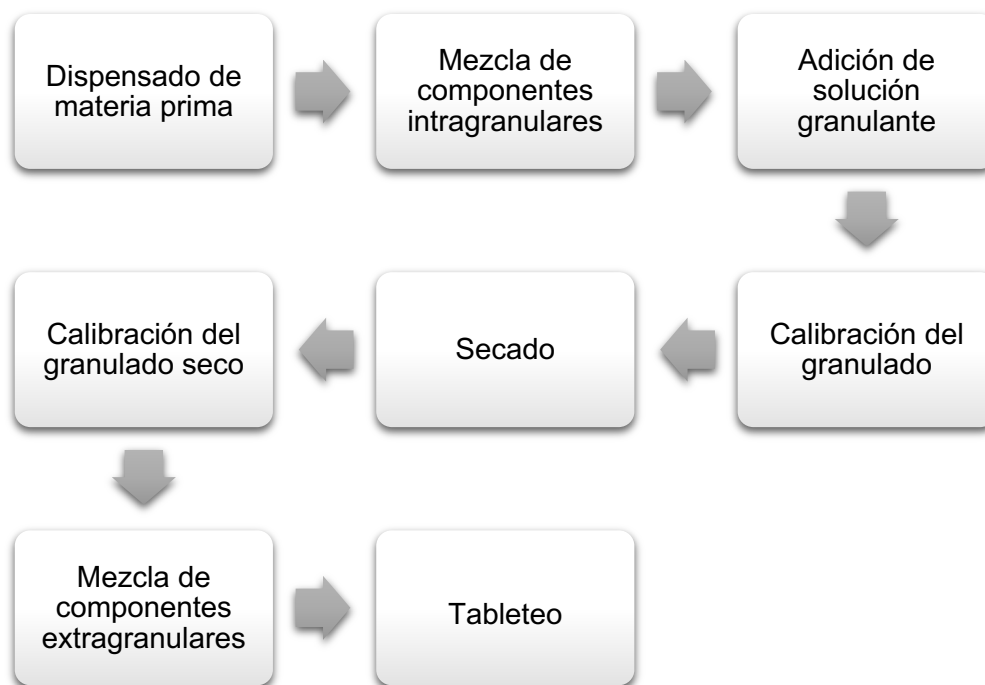
**Figura 7. Proceso de manufactura por mezcla seca**



Fuente: Elaboración propia, con base en Elsevier, 2013.

**Figura 8. Proceso de manufactura por granulación seca**

Fuente: Elaboración propia, con base en Elsevier, 2013.

**Figura 9. Proceso de manufactura por granulación húmeda**

Fuente: Elaboración propia, con base en Elsevier, 2013.

## Zinc

### Funciones en el desarrollo humano

De acuerdo con Restrepo, Coronell, Arrollo, Martínez, Majana y Rubiano (2016), dentro de las sustancias o compuestos esenciales para el desarrollo humano se encuentran los micronutrientes, y dentro de dicho gran grupo se encuentra el zinc, el cual es el micronutriente más abundante a nivel intracelular en el cuerpo humano. Es un micronutriente esencial de nutrición para el adecuado desarrollo humano, debido a que interviene en diversos procesos biológicos, como lo son el crecimiento celular, la síntesis proteica y la diferenciación (Sánchez, Villada, Rojas, Montoya, Díaz, Vargas, Chica y Herrera, 2014, p. 80). Además, es esencial para el funcionamiento del sistema inmunológico, e interviene en procesos como la cicatrización, la homeostasis de la glucosa y la respuesta al estrés oxidativo. (Crespo, Sirvent, Vázquez, Caba, Romero y Tejada, 2017).

### Consumo diario recomendado de zinc

La cantidad de zinc que se debe consumir al día está relacionada estrechamente con la población, específicamente con la edad, el sexo y la alimentación. Por ello, las recomendaciones de consumo, dadas por International Zinc Nutrition Consultative group [IZiNCg] son: "...para niños entre 6 a 11 meses 4-5 mg, de uno a tres años de edad 3 mg, menores de 13 años 6-9 mg, mujeres adultas 8-9 mg, embarazadas 10-13 mg, lactantes 9-10 mg y hombres adultos 13-19 mg" (Restrepo et al., 2016, p. 167). Sin embargo, en el caso de los adultos, el consumo de 25 a 35 miligramos al día de zinc no representa ningún riesgo. (Restrepo et al., 2016, p. 167).

Así mismo, National Institutes of Health (2016) establece una serie de valores en miligramos de zinc, de los cuales recomienda, como consumo diario, de acuerdo con la edad. Dichos valores los agrupa en la siguiente tabla:

**Tabla 6. Valores recomendados de consumo diario de zinc de acuerdo con la edad**

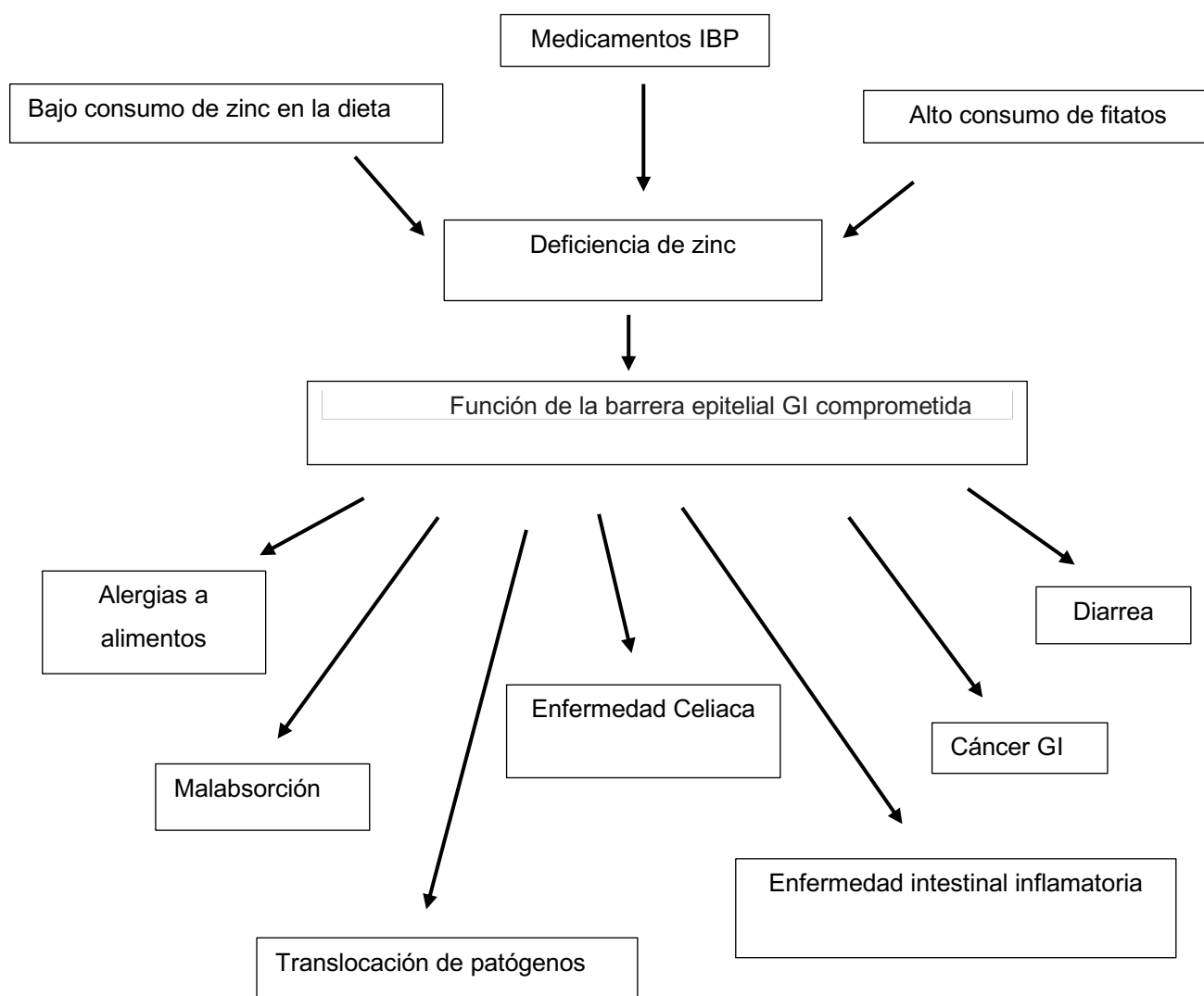
<b>Etapas de la vida</b>	<b>Cantidad recomendada</b>
Bebés hasta los 6 meses de edad	2 mg
Bebés de 7 a 12 meses de edad	3 mg
Niños de 1 a 3 años de edad	3 mg
Niños de 4 a 8 años de edad	5 mg
Niños de 9 a 13 años de edad	8 mg
Adolescentes (varones) de 14 a 18 años de edad	11 mg
Adolescentes (niñas) de 14 a 18 años de edad	9 mg
Adultos (hombres)	11 mg
Adultos (mujeres)	8 mg
Adolescentes embarazadas	12 mg
Mujeres embarazadas	11 mg
Adolescentes en período de lactancia	13 mg
Mujeres en período de lactancia	12 mg

Fuente: National Institutes of Health, 2016.

### **Deficiencia del zinc**

De acuerdo con Restrepo et al. (2016). citando a la Organización Mundial de la Salud [OMS], para el 2002, la deficiencia del zinc, a nivel mundial, era aproximadamente la tercera parte de la población. Además, se estima que la deficiencia de un micronutriente tan importante como es el zinc está asociada con un sinnúmero de muertes, principalmente en niños menores de 5 años, debido a que dicha deficiencia aumenta el riesgo de desarrollar o contraer enfermedades infecciosas, diarreicas, e incluso en las vías respiratorias. (Sánchez et al., 2014).

**Figura 10. Causas y consecuencias de la deficiencia del zinc**



Fuente: (Skrovanek, DiGuilio, Bailey, Huntington, Urbas, Mayilvaganan, Mercogliano y Mullin, 2014, p. 497).

La deficiencia de este nutriente puede presentarse por dietas deficientes o inadecuadas, en las que el consumo de alimentos que lo contienen es bajo o nulo; dentro de dichos alimentos se encuentran los de origen animal. De la misma manera, una dieta con altas proporciones de fitatos, compuestos que se encuentran en los granos enteros y en las legumbres, por ejemplo, no permite

la correcta absorción del zinc, lo que también puede llevar a su deficiencia y, con ello, a diferentes consecuencias negativas para la salud. (Zea y Ochoa, 2013, p. 63).

En relación con lo anterior, de acuerdo con Skrovanek, et al. (2014), otra causa de deficiencia de zinc es el uso crónico de medicamentos, como los inhibidores de bomba de protones que, por su mecanismo de acción, que se encargan de inhibir la producción de ácido a nivel gástrico y, por ende, aumentan el pH, provocando que el zinc no sea absorbible. Por eso, un fármaco altamente utilizado incluso en neonatos, para tratar enfermedades ácido-pépticas, como lo es el reflujo gastroesofágico, debe tener preocupación, principalmente porque el cuerpo no posee reservas de este micronutriente esencial, sino que las funciones que lo requieren dependen de la ingesta diaria del mismo. (p. 497).

El zinc, mediante un mecanismo específico, logra mantener la función gastrointestinal de barrera, por lo que la deficiencia de este oligoelemento puede generar una serie de consecuencias en cuanto a la salud. Dentro de dichas consecuencias se encuentran el cáncer de esófago, la diarrea, las enfermedades inflamatorias del intestino, la enfermedad celiaca, enfermedad del hígado alcohólico y malnutrición. Para todas las condiciones anteriores se evaluó el beneficio de utilizar el zinc como un suplemento; dicha evaluación se realizó en humanos y en animales, y en humanos únicamente se evaluó la diarrea y la enfermedad celiaca; sin embargo, para la enfermedad celiaca no se logró determinar si existe un beneficio; para el resto de condiciones el zinc sí representa un beneficio. (Skrovanek, et al., 2014, p. 498).

### **Grupos con mayor riesgo de sufrir deficiencia de zinc**

#### ***Infantes y niños***

El riesgo en esta población es alto, debido al aumento de los requerimientos de este oligoelemento durante el crecimiento. Aquellos niños que son alimentados únicamente con leche materna y, además, la madre posee una adecuada nutrición con respecto al zinc, van a recibir durante los primeros meses de vida (aproximadamente hasta los 6 meses) la cantidad adecuada de zinc. Después de los 6 meses, alimentos complementarios ricos en zinc son necesarios para un correcto desarrollo; sin embargo, en países de bajos ingresos, dicha alimentación complementaria se pospone. (Robani, Hurrell, Kelishadi y Schulin, 2013).

Contrario a lo anterior, iniciar con la alimentación complementaria de alimentos ricos en zinc puede interferir, de manera significativa, en la absorción del zinc proveniente de la leche materna, debido a los fitatos. Por ello, se considera que el requerimiento de zinc en niños desnutridos está entre 2 mg / kg y 4 mg / kg, y es importante tomar en cuenta que las cifras mencionadas son mucho más altas que las correspondientes para niños sanos (0,17 mg/kg en edades de 1-3 años). (Robani, Hurrell, Kelishadi y Schulin, 2013).

### ***Adolescentes***

En los adolescentes ocurre uno de los picos de demanda de zinc, que se dan durante el crecimiento y desarrollo. En los hombres este pico se presenta entre los 10 y 15 años, mientras que en las mujeres se da entre los 12 y 15 años. Es probable que la demanda elevada sobrepase los rangos de edades mencionados, debido a que el organismo actúa para reponer las reservas de zinc en aquellos tejidos en los que se ha agotado. (Robani, Hurrell, Kelishadi y Schulin, 2013).

### ***Mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia***

Un aumento en la demanda de zinc, tanto en el embarazo como en la lactancia, influyen en que la mujer presente deficiencia de zinc. Sin embargo, de ambas circunstancias, la que presenta una mayor demanda es la lactancia, a pesar de que los ajustes fisiológicos que ocurren en el organismo permiten una mejor absorción del zinc. Se ha demostrado que la administración de suplementos con hierro, durante el embarazo, afecta de manera significativa la absorción de este elemento esencial, por lo que se debe tener presente para evitar riesgos potenciales. (Robani, Hurrell, Kelishadi y Schulin, 2013).

### ***Adultos Mayores***

Existen diferentes factores que pueden llevar a una ingesta inadecuada de zinc en personas adultas mayores. Dentro de dichos factores se encuentran la disminución en el consumo de alimentos que son ricos en zinc, como lo es la carne roja. Por otra parte, existe evidencia de que,

debido a los cambios fisiológicos que ocurren, se ve afectada la absorción de este micronutriente. (Robani, Hurrell, Kelishadi y Schulin, 2013).

### **Uso del zinc en episodios de diarrea**

La diarrea es una de las manifestaciones que se pueden presentar tras diversas situaciones. Por lo general, los episodios de diarrea son agudos; sin embargo, pueden prolongarse y transformarse en una manifestación crónica, durando varias semanas o, incluso, ser persistente. Es por ello que la OMS ha valorado la posibilidad de utilizar suplementos de zinc, para tratar la diarrea aguda, sin importar la causa, principalmente en niños, debido a que, en muchas regiones, a nivel mundial, es la causa de muerte número uno en este grupo etario de la población. (Poerwati y Badriu, 2012, p. 71).

De acuerdo con Zea y Ochoa (2013), los mecanismos por medio de los cuales el zinc actúa en el tratamiento de la diarrea son diversos. Dentro de ellos se encuentra la dificultad de que la mucosa intestinal sea invadida por los patógenos, y esta se puede dar por diferentes maneras, como lo son favorecer la proliferación de los enterocitos y beneficiar la integridad de la mucosa intestinal. Además, estimula la función inmunológica y adaptativa, y promueve la respuesta de los linfocitos T, los cuales son fundamentales para el tratamiento de enfermedades bacterianas invasivas. (p. 63).

Así mismo, el zinc previene la secreción de cloro mediada por AMPc, la cual es una reacción generada por algunas toxinas en los enterocitos que, además de estimular la liberación de dicho ion, estimulan la secreción de agua. Y como último mecanismo de este micronutriente esencial, se encuentra la capacidad que tiene para bloquear la secreción de cloruro mediada por el calcio y el óxido nítrico. Esta diversidad de mecanismos permite que el zinc sea funcional para la prevención y para el tratamiento, tanto para reducir el grado de severidad del episodio de diarrea, como disminuir la duración del mismo. Todos los mecanismos mencionados han sido evaluados en distintos estudios clínicos. (Zea y Ochoa, 2013, p. 63),

### **Dosis recomendadas de zinc**

De acuerdo con Zea y Ochoa (2013), citando a la OMS y UNICEF (2004), la dosis recomendada de zinc para episodios de diarrea es de 10-20 miligramos al día. Además, la OMS (2011) indica que en niños menores de 10 meses la dosis debe ser de 10 miligramos al día, mientras

que para los mayores de 10 meses la dosis de zinc es de 20 miligramos; en ambos casos por 10 a 14 días.

### **Tabletas dispersables de sulfato de zinc**

Debido a la importancia del zinc en diferentes procesos esenciales del organismo y, además, en la profilaxis y cura de múltiples padecimientos como la diarrea, las tabletas dispersables de sulfato de zinc son producto de gran importancia para la salud. Dichas tabletas constituyen un suplemento de este micronutriente, por lo que ayudan al tratamiento de procesos patológicos que se desencadenen por la deficiencia del mismo. (Véase la figura 10).

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En el presente capítulo se hará una descripción sobre las principales características de la investigación, como lo son el enfoque y los distintos aspectos que componen el diseño metodológico, así como las fuentes de información y los criterios de inclusión y exclusión.

#### **Enfoque**

De acuerdo con Chen (2006), mencionado por Hernández, Fernández y Baptista (2014), el enfoque mixto es en el que ambos métodos, el cualitativo y cuantitativo, están presentes, con el fin de lograr un abordaje más completo de la investigación que se está realizando. Ambos métodos pueden ser utilizados y relacionarlos, pero también es posible realizar una síntesis para proceder con el desarrollo de la investigación. Además, el enfoque mixto es aquel en el que se “...representan un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación e implican la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, para realizar inferencias producto de toda la información recabada (metainferencias) y lograr un mayor entendimiento del fenómeno bajo estudio”. (Hernández, 2014, p. 534).

Es, por lo anterior, que el enfoque de esta investigación es mixto, o también conocido como cuali-cuantitativo, ya que requiere del desarrollo de un procedimiento analítico, que va a proporcionar los resultados de las mediciones de variables, que permitan responder a la pregunta planteada. Pero, para la investigación, al fundamentarse en el análisis de una forma farmacéutica nueva con este principio activo, no se cuenta con un método establecido, como sí es para otra forma farmacéutica, que puede ser utilizada como referencia, pero sin certeza de que va a funcionar en una matriz diferente, por lo que se requiere la búsqueda y recopilación de información durante el desarrollo del análisis, para determinar distintos obstáculos que puedan presentarse.

#### **Diseño de la Investigación**

Esta investigación, además, es de tipo experimental, el cual, según Hernández (2014), es aquel en el que se estudian una o más variables, donde se requiere la manipulación intencional de una acción y, una vez realizada dicha acción, proceder al análisis de sus resultados, debido a que tiene como objetivo el desarrollo de un método analítico, para obtener datos acerca de distintos parámetros, establecidos por el ente regulador para la validación del mismo.

Además, una investigación puede ser transversal o longitudinal. Una investigación con un diseño transversal es aquella en la que los datos se recopilan en un tiempo determinado y único, debido a que su objetivo es el análisis y la interrelación de datos de un momento específico. (Hernández, 2014). Por ello, lo anterior define a esta investigación, ya que se realizará durante el 2019, lo que corresponde a un periodo de tiempo determinado y, además, los datos que se van a analizar serán únicamente los que se obtengan durante los ensayos realizados en dicho periodo.

### Operacionalización de variables

**Tabla 7. Operacionalización de variables**

<b>Objetivo</b>	<b>Variables</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Definición Instrumental</b>
Identificar los lineamientos establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos [FEU] en su versión vigente para el análisis de una tableta dispersable de sulfato de zinc de 25 mg.	Monografía farmacopeica para una tableta de sulfato de zinc.	Descripción metodológica para la determinación analítica de tributos de calidad.	Metodología analítica oficial.	Método analítico estandarizado.
Determinar las interferencias entre los reactivos utilizados en el método y los	Interferencias entre los componentes de una matriz y el método de análisis.	La interacción entre excipientes puede afectar el contenido	Características individuales del principio activo y los excipientes.	Revisión bibliográfica.

Objetivo	Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Definición Instrumental
componentes de la matriz de tabletas dispersables de sulfato de zinc de 25 mg.		analítico del activo.	Características de la matriz.	Revisión bibliográfica.
			Características de la matriz con respecto al método analítico.	Desarrollo del método analítico.
Establecer una propuesta de mejora del método de análisis establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos [FEU] para tabletas de sulfato de zinc orales.	Método analítico farmacopeico modificado.	Establecer una modificación del método analítico farmacopeico, que permita determinar el contenido analítico de la forma farmacéutica que contiene el analito en estudio.	Métodos analíticos realizados en estudios.	Revisión bibliográfica.  Desarrollo del método analítico modificado.

<b>Objetivo</b>	<b>Variables</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Definición Instrumental</b>
Validar el método que permite un análisis correcto de las tabletas dispersables de sulfato de zinc.	Criterios de validación del método analítico.	Características que deben ser evaluadas para la validación del método analítico.	Especificidad. Linealidad. Rango. Precisión. Repetibilidad. Precisión intermedia. Límite de Cuantificación. Límite de Detección. Exactitud.	Metodología estandarizada.

### **Cronograma**




**Tabla 8. Cronograma de trabajo**





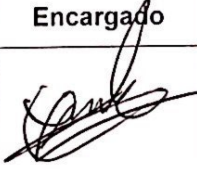



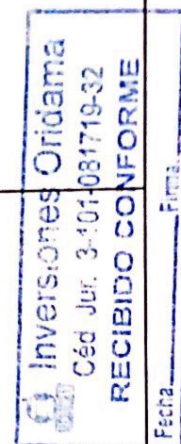

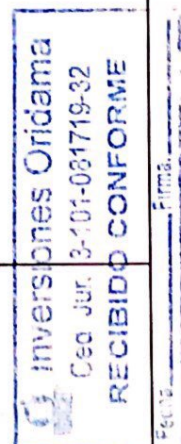



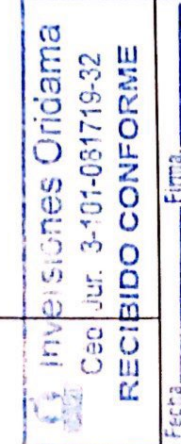





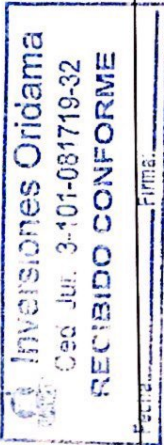

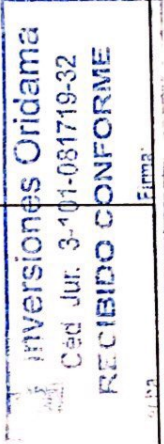

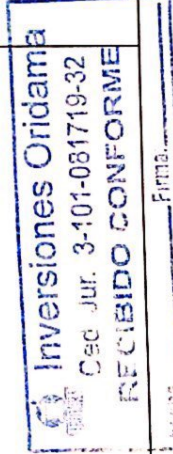

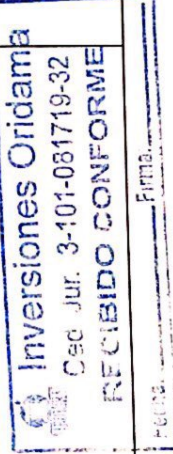
 Carolina María Meneses G [NOMBRE DEL PASANTE/FIRMA]	 Hugo Leandro [NOMBRE DEL TUTOR/FIRMA]	 Hugo Leandro [NOMBRE DEL ENCARGADO/FIRMA]	[SELO DE Inversiones Oridama Céd. Jur. 3-101-081719-32 RECIBIDO CONFORME INSTITUCIÓN] Fecha _____ Firma _____
---	---	---	--


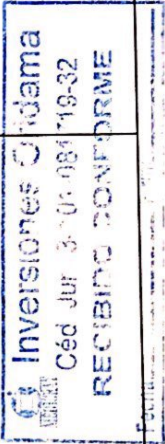

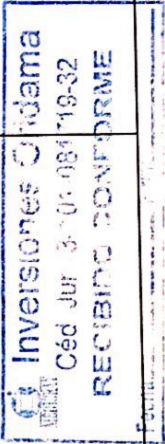

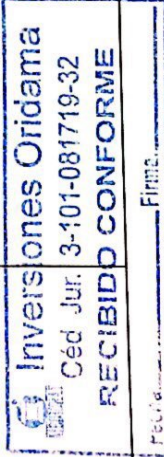
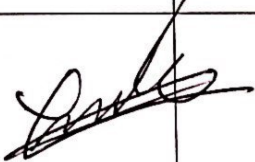
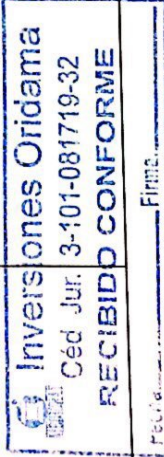
## Plan de trabajo


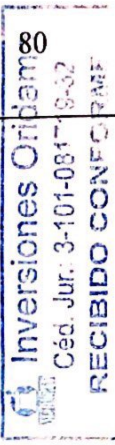

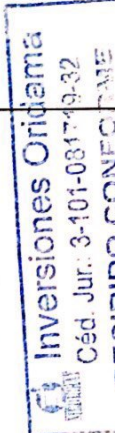

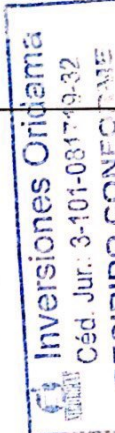

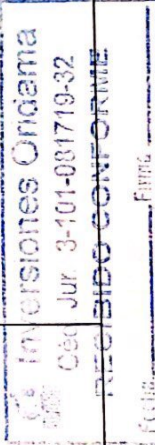
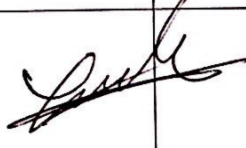
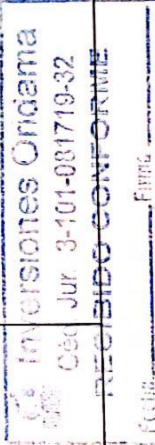
Tabla 9 Plan de trabajo


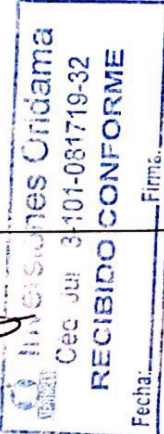



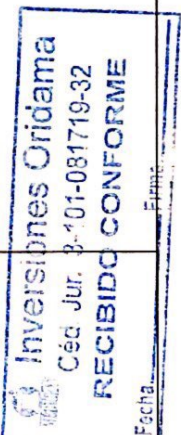
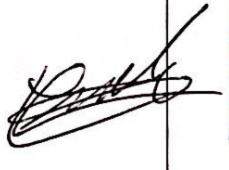
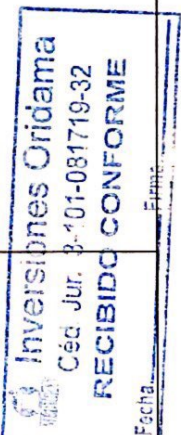
Plan de Trabajo					
Fecha de inicio	11-03-2019	Fecha de término	30-06-2019		
Nombre del pasante	Carolina Meneses Garzona				
<b>Nombre del proyecto</b>					
Selección y validación del método de análisis de la fórmula cuali-cuantitativa de una tableta dispersable de sulfato de zinc (equivalente a 20 mg de zinc) en un laboratorio farmacéutico de Costa Rica en el 2019					
<b>Objetivo General:</b>	Evaluar el método de cuantificación de la potencia en una formulación de tabletas dispersables de sulfato de Zinc (equivalente a 20 mg de zinc) en un laboratorio farmacéutico de Costa Rica.				
<b>Objetivos Específicos:</b>	1- Identificar los lineamientos establecidos por Farmacopea de los Estados Unidos (FEU) en su versión vigente, para el análisis de una tableta dispersable de sulfato de zinc. 2- Determinar las interferencias entre los reactivos utilizados en el método, los componentes de la matriz y el principio activo. 3- Establecer una propuesta de mejora del método de análisis establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos [FEU] para tabletas de sulfato de zinc orales. 4- Validar el método que permite un análisis correcto de las tabletas dispersables de sulfato de zinc.				
<b>Resultados esperados:</b>	Validación del método analítico, para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc.				
Actividad	Fecha	Recursos	Resultados	Firma del Encargado	Sello de la Institución
Preparación y valoración de la solución valorante	11-03-2019	Cristalería Reactivos (EDTA, carbonato de	Concentración real de la solución valorante 0.1001M		[SELO DE Inversiones Oridama Céd. Jur. 3-101-081719-32 RECIBIDO CONFORME INSTITUCIÓN] Fecha _____ Firma _____


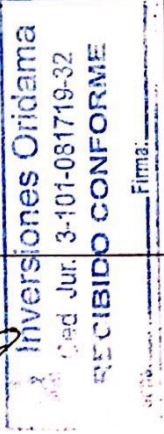

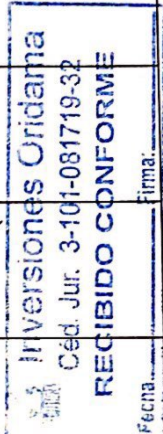




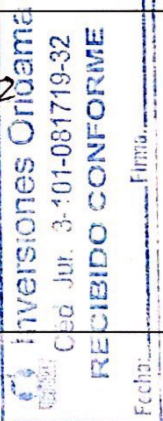
		calcio, hidróxido de sodio 1N, azul de hidroxinaftol) Agua				
Revisión y comparación de los métodos establecidos por la FEU para analizar el sulfato de zinc en diferentes formas farmacéuticas.	11-03-2019	Farmacopea de Estados Unidos (FEU).	Listado de reactivos de acuerdo con la forma farmacéutica.			
Determinar la existencia de los reactivos requeridos para el análisis en el laboratorio del método seleccionado, para realizar las diferentes pruebas.	11-03-2019	Inventario de reactivos del laboratorio farmacéutico.	Stock de todos los reactivos buscados.			
Búsqueda de las características de los componentes de la matriz de la tableta dispersable de zinc.	11-03-2019	Computadora.	Características de los componentes de la matriz.			
Evaluación del método de análisis establecido por la FEU para tabletas de sulfato de zinc utilizando tabletas	18-03-2019	Tabletas. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Porcentaje de recuperación de las tres muestras preparadas dentro de especificaciones			
Búsqueda de documentos relacionados con las	18-03-2019	Computadora.	Artículos acerca de pruebas de diversas formulaciones.			


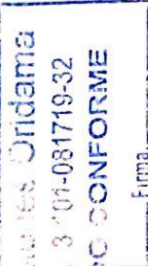



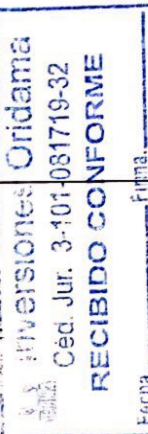




tabletas dispersables de sulfato de zinc.					
Evaluación del método farmacopeico para tabletas de sulfato de zinc utilizando materia prima (sulfato de zinc monohidratado).	25-03-2019	Materia Prima. Placebo. Tabletas. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Los parámetros de linealidad y exactitud fuera de especificaciones. No se evaluó especificidad.		
Elaboración del lote de prueba de tabletas y placebo, para realizar estudios previos a la validación	08-04-2019	Materia prima. Tableteadora. Espátula. Bolsas.	Lote de prueba de tabletas y placebo.		
Análisis de las tabletas fabricadas el 08-04-2019, utilizando el método establecido por la FEU para tabletas de sulfato de zinc monohidratado.	10-04-2019	Tabletas. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Potencia dentro de las especificaciones.		
Análisis del placebo fabricado el 08-04-2019, utilizando el método establecido por la FEU, para tabletas de sulfato de zinc monohidratado.	10-04-2019	Placebo. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Las muestras no consumieron solución valorante; al agregar el indicador, la solución se torna del color del punto final (véase el anexo 32), y al agregar la base		

			este color se mantiene.		
Evaluación del método establecido por la FEU para tabletas de sulfato de zinc monohidratado, utilizando como muestra estearato de magnesio (cantidad equivalente a la de principio activo que especifica la FEU).	10-04-2019	Estearato de Mg. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	El estearato no se disolvió; se quedó suspendido en la superficie.		
Evaluación del método establecido por la FEU para materia prima de sulfato de zinc monohidratado, utilizando como muestra estearato de magnesio (cantidad equivalente a la de principio activo que especifica la FEU).	10-04-2019	Estearato de Mg. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	El estearato no se disolvió; se quedó suspendido en la superficie.		
Revisión del marco teórico. y agrupar en tablas las guías de validación de entes nacionales e internacionales, colocando el parámetro y el criterio de aceptación.	15-04-2019	Guías de validación. Computadora.	Guías de validación tabuladas; se colocaron los parámetros de desempeño, con su respectivo criterio de aceptación establecido.		
Agregar información acerca de la validación de métodos analíticos, como la documentación requerida para lo mismo.	17-04-2019	Computadora.	Se recopiló información acerca del protocolo y el informe de validación.		

Lectura de la guía de validación establecida por el laboratorio. Cálculo de los pesos de las muestras, y cantidad de sustancia para cada uno de los porcentajes de concentración.	22-04-2019	Computadora.	Se prepararon los datos necesarios para evaluar el método, de acuerdo con los parámetros de desempeño.		
Elaboración del protocolo.	22-04-2019	Computadora.	Protocolo de validación terminado.		
Evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis, para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración, utilizando tabletas.	26-04-2019	Tabletas. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Linealidad, precisión y exactitud fuera de especificaciones.		
Pruebas de linealidad utilizando tabletas.	29-04-2019	Tabletas. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Únicamente la curva de 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de la concentración se encuentra dentro de especificaciones.		
Preparación de soluciones necesarias para desarrollar el análisis de las tabletas.	13-05-2019	Ácido acético. Hidróxido de sodio.	Soluciones preparadas.		

Prueba de interacción de reactivos.	13-05-2019	Materia prima. Espátula. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Volúmenes muy similares para cada muestra; no hay interacciones.		
Continuación de marco teórico y metodológico.	15-05-2019	Computadora.	Se agregó al marco teórico las poblaciones que con mayor frecuencia presentan deficiencia de zinc		
Evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis, para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de la concentración, utilizando tabletas.	20-05-2019	Tabletas. Placebo. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Exactitud y especificidad fuera de especificaciones.		
Repetición de muestras de placebo.	20-05-2019	Placebo. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Consumo entre 0,2 y 0,6 ml de EDTA.		

Repetición de muestras de placebo.	21-05-2019	Placebo. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M). Materias Primas.	Consumo de 0,2 ml de EDTA por cada muestra.		
Análisis de placebo preparado el 21-05-2019.	22-05-2019	Placebo. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	No hubo consumo de EDTA por las muestras de placebo preparadas.		
Prueba de placebo enriquecido 80%, 100%, 120%.			Exactitud dentro de especificaciones.		
Prueba de placebo enriquecido macerado 80%, 100%, 120%.			Exactitud dentro de especificaciones.		
Prueba con tabletas sin macerar 80%, 100%, 120%.			Exactitud fuera de especificaciones.		
Preparación de la documentación necesaria para fabricar un nuevo lote de tabletas. Esquemización de la prueba de UC.	21-05-2019	Computadora.	Esquema de la prueba de UC, para desarrollar prueba.		

Desarrollo de la prueba de uniformidad de contenido.	03-06-2019	Tabletas. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Prueba aprobada, AV menor a 15,0.		
Prueba de linealidad. utilizando placebo enriquecido.	04-06-2019	Placebo. Materia Prima. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Ambas curvas dentro de especificaciones.		
Validación del método de análisis, utilizando placebo enriquecido.	05-06-2019	Placebo. Materia Prima. Cristalería. Reactivos (ácido acético 1N, metenamina, anaranjado de xilenol, nitrato de potasio, solución de EDTA 0,1M).	Todos los parámetros dentro de especificaciones.		
Elaboración del informe de validación. Búsqueda de certificados de análisis de los reactivos utilizados.	10-06-2019	Computadora.	Informe terminado.		
Elaboración del instructivo de control de	11-06-2019 al	Computadora.	Instructivo y reporte terminado.		

calidad y del reporte de atributos críticos de calidad.	18-06-2019				
Elaboración de resultados y discusión del trabajo	19-06-2019 al 24-06-2019	Computadora Datos obtenidos en los análisis	Capítulo IV del trabajo		
Redacción de conclusiones y recomendaciones	26-06-2019	Computadora	Capítulo V del trabajo		
Revisión general del trabajo completo	27-06-2019 al 30-06-2019	Computadora	Correcciones de ortografía y mejora de la redacción		

### Guías de validación de métodos analíticos establecidas por entes regulatorios

**Tabla 10 Guía de validación de métodos analíticos establecida por la ICH**

Parámetro	Criterio de aceptación	
<b>Especificidad.</b>	Comparación de los resultados de dos o más métodos analíticos, desviación estándar.	
<b>Linealidad.</b>	Los resultados de las pruebas deben evaluarse mediante métodos estadísticos apropiados; por ejemplo, mediante el cálculo de una línea de regresión. mediante el método de mínimos cuadrados.	
<b>Rango.</b>	<b>Prueba del método de análisis</b>	<b>Rango</b>
	Ensayo de una sustancia farmacológica o un producto terminado.	80-120%.
	Uniformidad de Contenido *	70-130%.
	Disolución.	+/- el 20% sobre el rango especificado.
	Determinación de Impurezas.	Desde el nivel de notificación de una impureza hasta el 120% de la especificación.
	Determinación de impurezas, que se sabe que son inusualmente potentes, o que producen efectos	El límite de detección / cuantificación debe ser proporcional

<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
<b>Exactitud.</b>	El resultado obtenido de la exactitud debe presentarse como un porcentaje de recuperación, por medio de un análisis de cuantificación del analito, o por medio de la diferencia entre la media y el valor verdadero, tomando en cuenta intervalos de confianza.
<b>Precisión. Repetibilidad. Precisión Intermedia. Reproducibilidad.</b>	Para presentar los datos obtenidos para cada tipo de precisión mencionada, se debe informar la desviación estándar, la desviación estándar relativa y el intervalo de confianza.
<b>Límite de Detección.</b>	Depende de si el procedimiento es no instrumental o instrumental.
<b>Límite de Cuantificación.</b>	Depende de si el procedimiento es no instrumental o instrumental.
<b>Robustez.</b>	Variaciones de los resultados.

Fuente: Elaboración propia, tomada de Guía Q2 (R2) de la ICH (2005).

**Tabla 11 Guía de validación de métodos analíticos establecida por la FEU**

<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	
<b>Especificidad.</b>	Esta capacidad debería confirmarse mediante la obtención de resultados positivos, a partir de muestras que contengan el analito (quizás mediante comparación con un material de referencia conocido), junto con resultados negativos de muestras que no contengan dicho analito, y mediante la confirmación de que no se obtiene una respuesta positiva de materiales, con estructura similar o estrechamente relacionada con la del analito.	
<b>Linealidad.</b>	Los datos obtenidos a partir de la línea de regresión pueden ser útiles para proporcionar estimaciones matemáticas del grado de linealidad. Se deberían presentar el coeficiente de correlación, la intersección con el eje de ordenadas, la pendiente de la línea de regresión y la suma de los cuadrados residuales.	
<b>Intervalo.</b>	<b>Prueba</b>	<b>Intervalo</b>
	Valoración de un fármaco.	80% al 120% de la concentración de prueba.
	Determinación de una Impureza.	50% al 120% del criterio de aceptación.
	Uniformidad del Contenido.	Un mínimo del 70% al 130% de la concentración de

Parámetro	Criterio de aceptación	
		prueba, a no ser que se justifique un intervalo más amplio o más apropiado, basándose en la naturaleza de la forma.
	Pruebas de Disolución.	±20% por encima del intervalo especificado (por ejemplo, si los criterios de aceptación de un producto de liberación controlada cubren una región del 30%, después de 1 hora, y hasta el 90%, después de 24 horas, el intervalo validado sería del 10% al 110% de la cantidad declarada).
<b>Exactitud.</b>	La evaluación de la exactitud puede efectuarse de varias maneras, incluyendo la evaluación de la recuperación del analito (porcentaje de recuperación) en todo el intervalo de la valoración, o evaluando la linealidad de la relación entre las concentraciones estimadas y las reales. El criterio estadístico de preferencia es que el intervalo de confianza para la pendiente esté comprendido dentro de un intervalo alrededor de 1,0, o alternativamente, que el valor de la pendiente sea cercano a 1,0. En ambos casos, el intervalo o la definición de cercanía deberían especificarse en el protocolo de validación. El criterio de aceptación dependerá de la valoración, de su variabilidad y del producto. No es aceptable establecer un criterio de aceptación basado en la falta de significancia estadística, para la hipótesis nula de que la pendiente es 1,0.	
<b>Precisión: Repetibilidad. Precisión Intermedia. Reproducibilidad.</b>	Calcular estadísticamente estimaciones válidas de la desviación estándar o de la desviación estándar relativa (coeficiente de variación).	

<b>Parámetro</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
<b>Límite de Detección.</b>	Las relaciones señal-ruido habitualmente aceptables son de 2: 1 o 3: 1. Otros enfoques dependen de la determinación de la pendiente de la curva de calibración y la desviación estándar de las respuestas. Independientemente del método utilizado, el límite de detección debería validarse posteriormente, mediante el análisis de un número adecuado de muestras preparadas al límite de detección, o que se sabe que están cerca de dicho límite.
<b>Límite de Cuantificación.</b>	Una relación señal-ruido habitualmente aceptable es de 10:1. Otros enfoques dependen de la determinación de la pendiente de la curva de calibración y la desviación estándar de las respuestas. Independientemente del enfoque utilizado, el límite de cuantificación debería validarse posteriormente, mediante el análisis de un número adecuado de muestras, que se sepa que están cerca del límite de cuantificación, o fueron preparadas al límite de cuantificación.
<b>Robustez</b>	La robustez puede determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico.

Fuente: Elaboración propia, tomada de FEU (2017).

**Tabla 12. Guía de validación de métodos analíticos establecida por el MINSA de Costa Rica**

<b>Parámetro</b>	<b>Tipo de Análisis</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
<b>Especificidad.</b>	<b>Análisis Tipo I: Potencia, disolución y uniformidad de contenido</b>	
	Comparación del comportamiento de la matriz o impurezas con respecto al comportamiento del estándar.	La matriz no debe presentar ningún tipo de señal que interfiera con la señal que se encuentra para el estándar.
	Comparación del comportamiento de muestra con respecto al comportamiento del estándar.	La muestra no debe presentar ningún tipo de señal que interfiera con la señal que se encuentra para el estándar.
	Comparación del comportamiento de muestra enriquecida con matriz con respecto al comportamiento de estándar enriquecido con matriz.	El criterio de aceptación es que el comportamiento de las muestras enriquecidas y del patrón enriquecido, debe ser lo más cercano posible, en aquel punto en que se lleva a cabo la medición del analito, lo cual es indicativo de que la

Parámetro	Tipo de Análisis	Criterio de aceptación
		matriz no aporta ningún tipo de señal que interfiera con la medición.
	Comparación del comportamiento de muestras enriquecidas con analito con respecto al comportamiento de estándar enriquecido con analito.	<p>El criterio de aceptación es que el comportamiento de las muestras enriquecidas y del patrón enriquecido, debe ser los más cercano posible, en aquel punto en que se lleva a cabo la medición del analito, lo cual es indicativo de que la matriz no aporta ningún tipo de señal que interfiera con la medición.</p> <p>Algunos autores recomiendan enriquecer tanto las muestras como el patrón con cinco niveles de concentración del analito, y llevar a cabo la comparación del comportamiento de las soluciones a los diferentes niveles. Esto permitiría determinar el grado de interferencia, dependiendo de la concentración del analito a determinar. Estos datos pueden obtenerse del estudio de linealidad del método, utilizando la adición estándar.</p>
	<p>Procedimientos adicionales para verificar la especificidad, pueden ser: ensayo de la pureza de pico, cuando se cuenta con un detector de arreglo de diodos o con espectrometría de masas.</p> <p>Reanálisis del pico, cuando el analito de interés es recogido y reanalizado bajo diferentes condiciones cromatográficas o con métodos sensitivos a la estructura del analito.</p>	

Parámetro	Tipo de Análisis	Criterio de aceptación
	Comparación de resultados obtenidos, cuando la muestra puede ser analizada por dos o más métodos de separación o de detección.	
	<b>Análisis Tipo II: Pruebas cuantitativas para la determinación del contenido de impurezas o de valores límites para el control de impurezas.</b>	
	Adición estándar de impurezas a la muestra.	Se debe demostrar que el contenido de impurezas, determinado en el ensayo, tiene una exactitud y precisión apropiadas para el método al límite de cuantificación.
	Comparación de métodos.	En el caso de la determinación cuantitativa de impurezas, se deben comparar los resultados obtenidos por ambos métodos.  En el caso de pruebas de impurezas cromatográficas, se deben comparar los perfiles de impurezas.
	<b>Análisis tipo IV: Pruebas de identificación</b>	
	Muestras que contengan el analito a identificar.	Identificación positiva.
	Muestras que no contengan el analito (matriz).	Identificación negativa.
	Muestras sin analito, pero contaminadas con una sustancia de estructura similar.	Identificación negativa.
	Solución de patrón de la sustancia a identificar, preparado a una concentración equivalente a las anteriores.	Solución para comparar las mencionadas anteriormente

Parámetro	Tipo de Análisis	Criterio de aceptación
<b>Linealidad.</b>	Del sistema o del método.	<p>Homocedasticidad (la varianza es constante para todas las concentraciones).</p> <p>El Análisis de varianza de la regresión lineal debe demostrar: a- paso del intercepto por cero, mediante un test de t o mediante el intervalo de confianza con un <math>\alpha</math> de 0.05. b- desviación no significativa con respecto a la regresión.</p> <p>Distribución aleatoria de los residuos (Tendencias sistemáticas son indicativas de no linealidad).</p> <p>El coeficiente de correlación de la regresión (r) lineal debe encontrarse entre 0.98 y 1.00; el coeficiente de correlación al cuadrado (<math>r^2</math>) debe ser mayor de 0.995.</p>
<b>Intervalo o Rango.</b>	Ensayo del principio activo.	80-120% de la concentración de trabajo.
	Determinación de impurezas.	50-120% de la especificación.
	Ensayo de Uniformidad de contenido.	70-130% de la concentración de trabajo, o alguna modificación del mismo, dependiendo de la naturaleza de la forma dosificada.
	Prueba de disolución.	$\pm 20$ % sobre la especificación, en el caso de la liberación controlada, en que existe una especificación mínima al inicio de la prueba y una máxima al finalizar; el intervalo debe ser menos un 20% de la especificación mínima y más un 20% de la especificación máxima.
<b>Exactitud.</b>	Comparación con un método oficial, validado o estandarizado.	Se lleva a cabo un análisis de varianza (ANOVA), del porcentaje de recuperación o del error relativo en porcentaje, para

Parámetro	Tipo de Análisis	Criterio de aceptación	
		determinar si hay o no diferencia significativa entre la exactitud de los métodos comparados.	
	Adición estándar.	<b>Placebo enriquecido</b>	
		Porcentaje de recuperación esperado debe encontrarse entre el 98%-102%, lo cual es equivalente a $\pm 2\%$ de error relativo.	
		Al graficar la cantidad recuperada contra la cantidad adicionada, debe obtenerse un coeficiente de correlación de 1.00, una pendiente de 1.00, y el intercepto debe ser 0.00, lo cual puede ser corroborado estadísticamente.	
		<b>Muestra enriquecida</b>	
		Los porcentajes de recuperación obtenidos deben encontrarse dentro del $100\% \pm 4S$ , donde S es la mayor desviación estándar obtenida en la determinación de la precisión del método o del 5 sistema.	
		Al graficar la respuesta del ensayo (cantidad total encontrada), contra la cantidad de analito adicionada, la pendiente debe ser mayor o igual a 0.95, y el intercepto debe ser igual a la concentración inicial.	
		Trazas.	
		Sobre 100 ppb (ng/ L).	80%-100% de recuperación.
		Menos de 100 ppb (ng/ L).	60%-110% de recuperación.
Menos 1 ppb.	70%-120% de recuperación.		

Parámetro	Tipo de Análisis	Criterio de aceptación
	Comparación de las curvas de regresión lineal de estándares con curvas de regresión lineal de placebos enriquecidos (métodos de curvas de respuesta relativa).	Los efectos de la interacción, entre la matriz y el analito, se encuentran ausentes. si los interceptos del placebo enriquecido y los estándares son estadísticamente iguales a cero (información que a la vez permite establecer la especificidad del método respecto a la matriz). El error sistemático proporcional se encuentra ausente si la razón de las pendientes de las curvas de respuesta para el placebo y los estándares es estadísticamente equivalente a 1.
	Comparación de los resultados obtenidos de un estándar o material de referencia certificado.	98%-102% de recuperación o 2% de error relativo.
<p><b>Precisión:</b>  <b>Repetibilidad.</b>  <b>Precisión Intermedia.</b>  <b>Reproducibilidad.</b></p>	La ICH recomienda llevar a cabo un total de nueve determinaciones, que cubran el intervalo especificado en el procedimiento. Para ello se pueden trabajar tres niveles diferentes de concentración (80, 100, 120 %), con tres muestras independientes de cada nivel. Datos con los que se cuenta si al evaluar la exactitud, se llevó a cabo por el método de Adición estándar. Otra forma de evaluarlo es analizando, por lo menos, seis muestras independientes a la concentración normal de trabajo.	Existen diferentes criterios de aceptación; sin embargo, se puede generalizar que en el caso de la repetibilidad y la precisión intermedia la desviación estándar relativa, para evaluar la precisión del sistema o del método, debe ser menor o igual al 2%, y en algunos casos puede ser igual o menor del 3%; la reproducibilidad puede ser 2 o 3 veces la repetibilidad.
<p><b>Límite de Detección.</b></p>	<p><b>Métodos no instrumentales</b></p> <p>Por comparación de blanco y blanco enriquecido a una sola concentración.</p>	Se compara el comportamiento de las muestras con el blanco y se establece el nivel mínimo al cual el analito puede ser realmente detectado

Parámetro	Tipo de Análisis	Criterio de aceptación
	<b>Métodos Instrumentales</b>	
	Por comparación de blanco y blanco enriquecido a una sola concentración.	LD= Valor promedio del blanco + 3S
	Blanco enriquecido a una sola concentración.	LD= Concentración promedio obtenida para el blanco o la muestra enriquecida + 4.65 S
	Comparación del comportamiento de blanco con blanco enriquecido a diferentes concentraciones.	LD=Ca+2S
	Determinación del corredor de error.	Se construye el corredor de error a un nivel de confianza adecuado 95%, graficando la concentración versus la señal obtenida. Utilizando para ello un programa estadístico apropiado.
	Método de comparación Señal/Ruido.	El Límite de detección corresponde a la concentración mínima a la cual el analito es detectado con una relación señal ruido de 2:1 o 3:1
<b>Límite de Cuantificación.</b>	<b>Métodos no Instrumentales</b>	
	Con muestras preparadas.	
	<b>Métodos Instrumentales</b>	
	Con muestras preparadas.	
	Método de comparación de Señal/Ruido.	Relación señal/ruido es 10:1.  Relación señal/ruido es al menos 10 y la precisión de menos del 10% (Desviación estándar relativa).  Relación señal/ruido es mayor de 20 y la precisión menor del 5% (Desviación estándar relativa).
	Método de respuesta de línea base (cromatografía líquida o gaseosa).	LC = 10 x Desviación mínima x la pendiente de la curva de calibración.
	Método de la inyección doble de la muestra de analito.	Se calcula el Límite de cuantificación como la concentración más baja del analito a la

Parámetro	Tipo de Análisis	Criterio de aceptación
		cual la desviación estándar relativa de las dos mediciones es $\leq 2\%$

Fuente: Elaboración propia, tomada de MINSA Costa Rica (2000).

Para la validación del presente trabajo de investigación se utilizó la guía interna del Laboratorio Farmacéutico de Costa Rica, la cual se basa en el RTCA 11.03.39: 06 para determinar cuáles de los parámetros de desempeño se deben evaluar, de acuerdo con la categoría en la que se encuentra la prueba. En el caso del procedimiento o metodología a seguir, para la evaluación de dichos parámetros, la guía utilizada está basada en la guía de validación de métodos analíticos del MINSA y de ICH.

### **Metodología analítica para las tabletas dispersables de sulfato de zinc**

#### **Preparación de reactivos**

##### *Edetato disódico 0,1M SV*

1. En un balón de 1L disuelva 37,22g de EDTA disódico en 500 mL de agua destilada,
2. Lleve a volumen con agua destilada y mezcle.

(FEU, 2017).

##### *Valoración del EDTA*

1. Pese exactamente 400mg de carbonato de calcio estándar previamente secado a 110 °C por dos horas, y enfriado en un desecador.
2. Transfiera a un beaker de 400 mL.
3. Disuelva con 10 mL de agua destilada hasta formar una pasta. Cubra el beaker con un vidrio de reloj.
4. Agregue gota a gota ácido clorhídrico concentrado sin destapar el beaker; o sea, introduciendo el gotero entre el vidrio de reloj y la boca del beaker.
5. Agite suavemente el beaker al agregar cada gota, hasta disolver el carbonato de calcio por completo.

6. Enjuague las paredes del beaker y el vidrio de reloj con agua destilada.
7. Diluya hasta un volumen aproximado de 100 mL.
8. Coloque el beaker en un agitador magnético y, mientras agita, añada con bureta 30 mL de la solución de EDTA disódico preparada.
9. Adicione 30 mL de solución de hidróxido de sodio 1.0N y una pequeñísima punta de espátula de indicador azul de hidroxinaftol.
10. Continúe valorando hasta un viraje a color azul.

(FEU, 2017).

Nota: Realizar la valoración en la capilla de extracción

Normalidad de la Solución:

$$M = \frac{w * 1000}{100.09 \times mL}$$

Donde:

W: peso del estándar de carbonato de calcio en gramos.

ml: Volumen consumido de EDTA disódico.

(FEU, 2017).

### ***Anaranjado de Xilenol***

1. Triturar 1 parte de anaranjado de xilenol con 99 partes de nitrato de potasio.

## **Metodología analítica para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado**

### ***Muestra:***

1. Pese exactamente la cantidad de placebo y la cantidad de principio activo (sulfato de zinc monohidratado); este último equivalente a 90 mg de zinc (aproximadamente 247 mg de sulfato de zinc monohidratado).

**Blanco:**

1. Proceder según se indica en el análisis, pero sin la muestra.

**Procedimiento de análisis:**

1. Transferir una muestra a un matraz o vaso de precipitados adecuado.
2. Disolver en 15 mL de ácido acético diluido, y someter a ultrasonido durante 15 minutos.
3. Agregar 200 mL de agua e indicador de anaranjado de xilenol triturado, hasta obtener un color melón, según Pantone número 156U, y mezclar.
4. Neutralizar la solución con 2 gramos de metenamina, hasta que la solución se torne de color rosado violáceo.
5. Valorar con EDTA 0,1M SV, hasta que la solución se torne color amarillo, según el Pantone número 128C.
6. Realizar una determinación con el blanco.
7. Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de sulfato de zinc monohidratado en la muestra tomada:

$$\% = \frac{[(VS - VB) \times M \times F] \times 100}{W}$$

VS: volumen de la Solución volumétrica consumida por la Muestra (mL).

VB: volumen de la Solución volumétrica consumida por el Blanco (mL).

M: molaridad real de la Solución Volumétrica (mmol/mL).

F: factor de equivalencia, 179,46 mg/mmol.

W: cantidad nominal de sulfato de zinc monohidratado de la Muestra (mg).

Criterios de aceptación: 95,0%-105,0% (FEU, 2017).

**Pruebas preliminares**

**Tabla 13. Metodología de las pruebas preliminares**

<b>Metodología de las pruebas preliminares</b>	
<b>Prueba preliminar</b>	<b>Preparación de la muestra</b>
Evaluación del método farmacopeico para tabletas de sulfato de zinc utilizando materia prima (sulfato de zinc monohidratado).	Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de sulfato de zinc (materia prima) al 100% de la concentración. (Véase el anexo 1).
Análisis de las tabletas elaboradas utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU.	Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de polvo de tabletas al 100% de la concentración. (Véase el anexo 2).
Análisis del placebo elaborado utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU.	Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de placebo al 100% de la concentración. (Véase el anexo 3).
Análisis de las muestras del lubricante antifricción utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU.	Pese exactamente la cantidad de lubricante antifricción equivalente a sulfato de zinc monohidratado al 100% de la concentración. (Véase el anexo 4).
Interacción de excipientes y principio activo,	Pese exactamente la cantidad correspondiente de polvo de cada uno de los reactivos para cada muestra (véase el anexo 5), excepto el que se indica en el anexo 6, según el número de muestra,
Evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis, para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración, utilizando tabletas,	<b>Exactitud y Precisión.</b> Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de polvo de tabletas para 85%, 100% y 115% de la concentración. (Véase el anexo 7).
	<b>Especificidad.</b> <b>Muestra:</b> pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente al 100% de la concentración de polvo de tabletas para cada muestra. (Véase el anexo 7).

		<b>Placebo:</b> pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente al 100% de la concentración de placebo para cada muestra. (Véase el anexo 3).
	<b>Linealidad e intervalo.</b>	Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de polvo de tabletas para 85%, 95%, 100%, 110% y 115% de la concentración. (Véase el anexo 7).
Pruebas de linealidad utilizando tabletas.	Pese exactamente la cantidad correspondiente de polvo de tabletas para cada muestra. según el porcentaje de concentración de cada muestra. (Véase el anexo 8).	
Evaluación de los parámetros de desempeño para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120%. utilizando tabletas.	<b>Exactitud y Precisión.</b>	Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de polvo de tabletas para 80%, 100% y 120% de la concentración. (Véase el anexo 9).
	<b>Especificidad.</b>	<b>Muestra:</b> pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente al 100% de la concentración de polvo de tabletas para cada muestra. (Véase el anexo 9).
		<b>Placebo:</b> pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente al 100% de la concentración de placebo para cada muestra. (Véase el anexo 3).
	<b>Linealidad e intervalo.</b>	Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de polvo de tabletas para 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de la

		concentración. (Véase el anexo 9).
Análisis del nuevo lote de prueba de placebo, utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU.		Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de placebo al 100% de la concentración. (Véase el anexo 3).
Placebo enriquecido para determinar exactitud.		Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de placebo y de principio activo (sulfato de zinc monohidratado) para cada muestra. (Véase el anexo 10).
Placebo enriquecido macerado para determinar exactitud.		Pese exactamente 1,1000 g de sulfato de zinc monohidratado y 4,900 g de placebo y mezcle. Macere la totalidad de la muestra. Luego pese la cantidad de polvo correspondiente para cada muestra. (Véase el anexo 11).
Prueba utilizando tabletas sin macerar.		Pese exactamente la cantidad de tabletas aproximado al peso teórico correspondiente para cada muestra al 80%, 100% y 120% de la concentración. (Véase el anexo 11).
Uniformidad de Contenido.		Pese 10 tabletas, cada una en un erlenmeyer de 250 mL.
Prueba de linealidad utilizando placebo enriquecido.		Pese exactamente la cantidad correspondiente de placebo y de principio activo (sulfato de zinc monohidratado) para cada muestra (80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115% y 120% de la concentración). (Véase el anexo 13).
<b>Procedimiento de análisis (aplica para todas las pruebas mencionadas):</b> proceda, según se indica en la valoración para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado.		

**Validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido**

**Tabla 14. Metodología para llevar a cabo la validación del método analítico**

<b>Metodología de la validación del método analítico</b>		
Validación del método, para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc.	<b>Parámetro de desempeño.</b>	<b>Preparación de la muestra</b>
	<b>Exactitud y Precisión.</b>	Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de placebo y de principio activo (sulfato de zinc monohidratado), para cada muestra al 85%, 100% y 115% de la concentración. (Véase el anexo 14).
	<b>Especificidad.</b>	<b>Muestra:</b> pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de placebo y de principio activo para cada muestra al 100% de la concentración. (Véase el anexo 14).
		<b>Placebo:</b> pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente al 100% de la concentración de placebo para cada muestra. (Véase el anexo 3).
<b>Linealidad e intervalo.</b>	Pese por triplicado exactamente la cantidad correspondiente de placebo y de principio activo (sulfato de zinc monohidratado), para cada muestra al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración. (Véase el anexo 14).	
<b>Procedimiento de análisis (aplica para todas las pruebas mencionadas):</b> proceda, según se indica en la valoración para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado.		

## CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y RESULTADOS

### Pruebas preliminares

A continuación, se describen los resultados obtenidos para las pruebas preliminares de evaluación de la metodología analítica, para determinar la potencia de las tabletas de sulfato de zinc monohidratado establecida por la FEU. La primera evaluación del método se realizó utilizando materia prima, con el fin de observar el comportamiento que deben presentar las muestras y, además, obtener una referencia del consumo de solución valorante de las muestras al 100% de la concentración.

### Evaluación del método farmacopeico para tabletas de sulfato de zinc utilizando materia prima (sulfato de zinc monohidratado)

**Tabla 15. Resultados de la evaluación del método farmacopeico para tabletas de sulfato de zinc utilizando materia prima (sulfato de zinc monohidratado)**

Muestra	Criterio de aceptación	Porcentaje de recuperación (%)
<b>M1</b> 100% de la concentración	95,0%-105,0%	98,1
<b>M2</b> 100% de la concentración		98,3
<b>M3</b> 100% de la concentración		97,8

**Nota:** Véanse datos en el anexo 15.

En la tabla 15 se muestran los resultados obtenidos del análisis de materia prima utilizando el método establecido por la FEU en su versión vigente para tabletas de sulfato de zinc. Para las tres muestras al 100% de la concentración, se obtienen resultados dentro de las especificaciones de acuerdo con el criterio de aceptación establecido por el ente regulador mencionado. Además, se observa (Véase el anexo 15) una relación proporcional en cuanto a la masa de principio activo en la muestra con el volumen consumido de EDTA 0,1M y, por ende, con el porcentaje de recuperación.

Con la referencia obtenida en la prueba preliminar con materia prima, se procedió a realizar la evaluación del mismo método analítico de la prueba anterior, con la diferencia de que la muestra en este caso fue polvo de tabletas.

**Análisis de las tabletas dispersables de sulfato de zinc utilizando el método de análisis para tabletas establecido por la FEU para el mismo principio activo**

**Tabla 16. Resultados del análisis de las tabletas dispersables de sulfato de zinc utilizando el método de análisis para tabletas establecido por la FEU para el mismo principio activo**

<b>Muestra</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Porcentaje de valoración (%)</b>
<b>M1</b> 100% de la concentración	95,0%-105,0%	97,9
<b>M2</b> 100% de la concentración		98,7
<b>M3</b> 100% de la concentración		98,7

**Nota:** Véanse datos en el anexo 16.

Los resultados del análisis de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc se resumen en la tabla 16. En esta prueba, se obtuvieron porcentajes de recuperación dentro del criterio de aceptación establecido por la FEU para las tres muestras valoradas. No obstante, la prueba no muestra una relación proporcional entre el peso de la muestra y el volumen consumido (Véase el anexo 16).; sin embargo, dicha relación no es concluyente, debido a que no se realizaron más repeticiones,

Con el fin de descartar interacciones entre los excipientes y el principio activo, se realizaron una serie de pruebas. La primera de ellas consistió en la preparación y análisis de muestras de placebo. Posteriormente se realizaron otras pruebas con los excipientes; con el fin de tener certeza de que no existe interacción alguna, para las pruebas se utilizó el método de análisis establecido por la FEU, para tabletas de sulfato de zinc.

**Análisis del placebo elaborado utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU**

**Tabla 17. Resultados del análisis del placebo elaborado utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU**

<b>Muestra</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>
<b>M1</b> 100% de la concentración	95,0%-105,0%	0,00

<b>M2</b> 100% de la concentración		0,00
<b>M3</b> 100% de la concentración		0,00

**Nota:** Véanse datos en el anexo 17.

En el caso de las muestras de placebo, se pesó una cantidad equivalente al 100% de la concentración. Estas muestras, al agregar el indicador (anaranjado de xilenol triturado), el color de la solución se tornó amarillo (véase el anexo 32); es decir, el color del punto final, y posteriormente al agregar la metenamina, como lo indica el procedimiento, no hubo cambio de color. De igual manera, se le agregó solución valorante; sin embargo, el color se mantuvo amarillo, lo que indica que ninguno de los excipientes que conforman la matriz de la tableta reaccionan con el ETDA.

De acuerdo con lo anterior, es posible determinar que, al valorar las muestras de tabletas, solamente el sulfato de zinc; es decir, la sustancia que se quiere cuantificar, es la que reacciona con la solución valorante. Por lo tanto, se determinó que no existen interferencias; incluso se descarta la interferencia del excipiente con función lubricante antifricción que, de acuerdo con sus características, podría consumir EDTA y, por lo tanto, interferir en la cuantificación de la potencia de las tabletas de sulfato de zinc monohidratado.

A pesar de que se descartó, con la prueba de placebo, la interacción que pueda generar el agente lubricante antifricción en la cuantificación del sulfato de zinc monohidratado, se realizó una prueba adicional, con el fin de confirmar que no se presenta dicha interacción. La muestra, que se valoró en esta prueba, estaba conformada por una cantidad del lubricante antifricción, equivalente a sulfato de zinc monohidratado al 100% de la concentración, de acuerdo con el método de análisis de la potencia de la FEU.

**Análisis de las muestras del lubricante antifricción utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU**

**Tabla 18. Resultados del análisis de las muestras del lubricante antifricción utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU**

<b>Muestra</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Porcentaje de recuperación (%)</b>
100% de la concentración	95,0%-105,0%	No aplica

**Nota:** Véanse datos en el anexo 18.

De acuerdo con los resultados de la tabla 18, es posible evidenciar que no se obtuvo un porcentaje de recuperación en esta prueba, debido a que el lubricante antifricción no se disolvió, con lo que fue posible comprobar la poca solubilidad de este compuesto en agua, que indica la literatura. A pesar de que no se disolvió según lo observado, se continuó con el análisis, ya que una pequeña cantidad pudo haber logrado disolverse y consumir EDTA. Sin embargo, se observó un comportamiento igual que el del placebo; es decir, que, con la adición del indicador, la solución se tornó amarilla, y al agregar la metenammina y posteriormente el EDTA, se mantuvo dicho color.

El lubricante antifricción, que conforma la matriz de las tabletas dispersables de sulfato de zinc, requiere de un pH básico para poder formar complejos con la solución valorante, debido a que a pH bajo los mismos se desestabilizan. (Xylem Analytics Germany, 2018, p. 138). La solución que se obtiene con la metodología utilizada posee un pH ácido, por lo que, además, de su poca solubilidad en agua, la formación del complejo con la solución valorante es muy poco probable, lo que implica la formación del complejo de EDTA-zinc sea favorecida y, de esta manera, la interacción del lubricante antifricción puede descartarse.

Así como se descartó la interacción del lubricante antifricción en el análisis de la potencia de las tabletas de sulfato de zinc monohidratado, se realizó una prueba, para descartar interacción del resto de excipientes que forman parte de la matriz de las tabletas dispersables y, de este modo, tener certeza de que los resultados obtenidos corresponderían únicamente a la sustancia de interés; es decir, el principio activo.

### Interacción de excipientes y principio activo

**Tabla 19. Resultados de la prueba de interacción entre excipientes y principio activo**

<b>Muestra</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>	<b>Porcentaje de recuperación (%)</b>
<b>M1</b>	13,4	97,7
<b>M2</b>	13,5	98,6
<b>M3</b>	13,5	98,6
<b>M4</b>	13,4	97,5
<b>M5</b>	13,5	98,9
<b>M6</b>	13,5	98,9
<b>M7</b>	13,5	98,1
	<b>Recuperación Promedio</b>	98,3
	<b>Desviación estándar</b>	0,57
	<b>Coefficiente de variación</b>	0,58%

**Nota:** Véanse datos en el anexo 19.

En esta prueba se prepararon diferentes muestras, para las cuales se eliminó uno de los excipientes en cada una, y en una de dichas muestras se excluyeron dos excipientes, el saborizante y el edulcorante, debido a que la OMS (2007) indica que algunos saborizantes y edulcorantes generan problemas en la absorción del principio activo. Lo anterior se desconoce si es porque el mismo no se libera por completo de la forma farmacéutica, lo que afectaría de manera directa la determinación de la potencia, o porque, una vez liberado de la misma, no se puede absorber.

Además, el desintegrante No. 1, como se denota en este trabajo, se incluyó en todas las muestras, ya que está demostrado, según la (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2016), que no interacciona con el sulfato de zinc monohidratado. Mediante los resultados obtenidos, fue posible demostrar que no existe interacción de ninguno de los excipientes con el principio activo, que genere una disminución significativa en la potencia, ya que para cada una de las muestras el porcentaje de recuperación fue muy similar, de acuerdo con la cantidad de sustancia activa añadida, lo que se puede evidenciar con un coeficiente de variación de un 0,58%.

Debido a que se determinó, mediante las pruebas preliminares mencionadas anteriormente, que no existen interacciones entre los reactivos del análisis, los excipientes y el principio activo que componen la tableta, que puedan generar resultados erróneos, se procedió a realizar una evaluación de los parámetros de desempeño requeridos, para una validación de un método analítico. Para ello se utilizaron las concentraciones establecidas por la guía de validación utilizada; es decir,  $\pm 5$  y  $\pm 10$  de la concentración del 100%.

**Evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis que permite determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas**

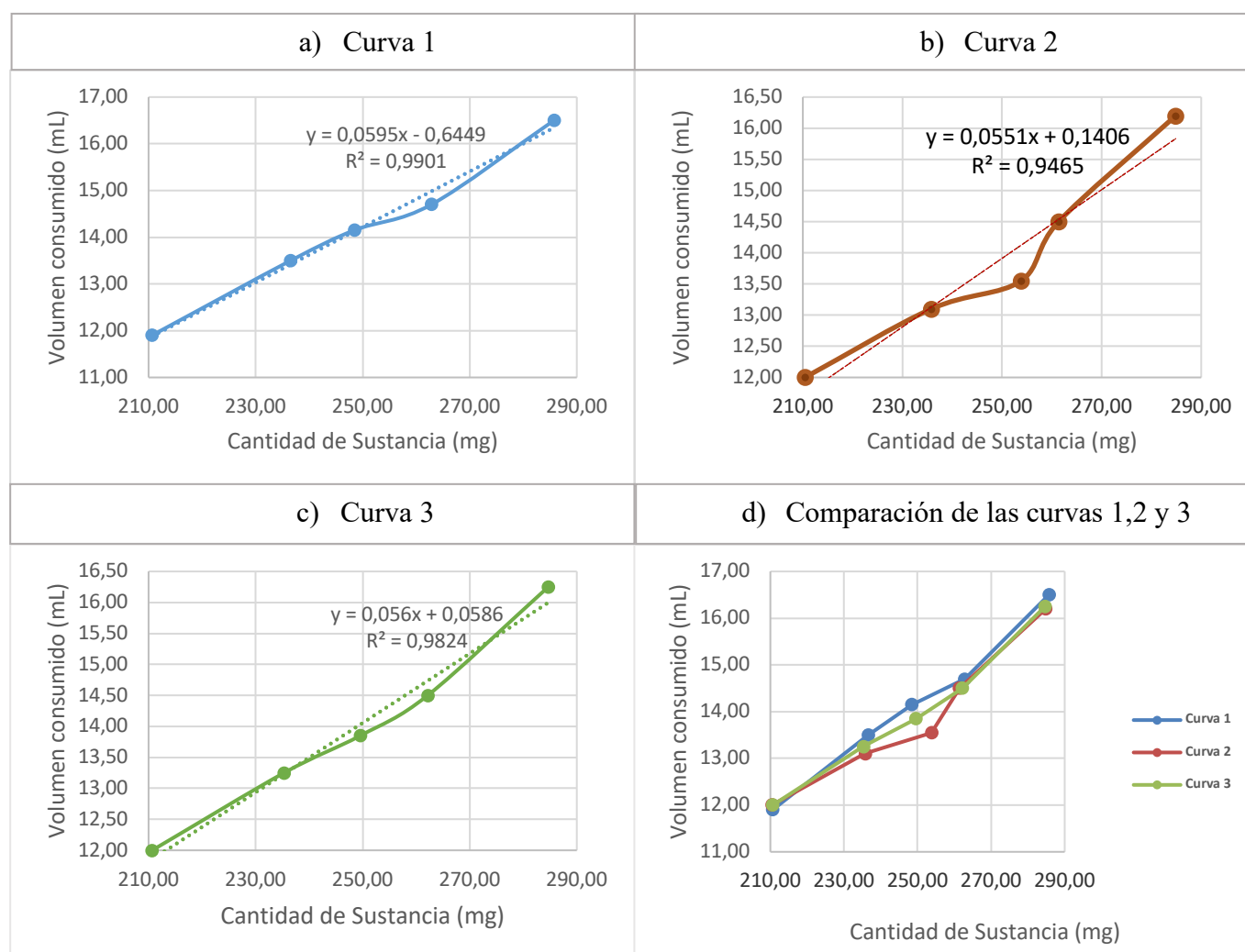
**Tabla 20. Resultados de la evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis que permite determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas**

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado			
		Muestra	Recuperación promedio	Desviación estándar relativa	
Exactitud.	El porcentaje de recuperación promedio debe ser mayor al 97% y menor al 103%.  El coeficiente de variación debe ser menor al 2%.	85%	102.8%	0.51%	
		100%	100.0%	3.25%	
		115%	103.3%	0.47%	
Precisión.	El coeficiente de variación debe ser menor al 2%.	Muestra		Desviación estándar relativa	
		85%		0.51%	
		100%		3.25%	
Especificidad.	El porcentaje de placebo en las muestras es menor al 3.0%.	Promedio de Lecturas de Placebo			
		NA			
		Promedio de Lecturas de Estándar			
		NA			
		Porcentaje del Placebo en la Muestra			
Linealidad.	El promedio de los residuos debe ser igual a 0, esto	Curva 1			
		Residuales:		0,0	
		r:	0,9951	R <sup>2</sup> :	0.9901

<p>significa que no hay tendencias sistemáticas.</p> <p>El coeficiente de correlación (r) debe encontrarse entre 0.98 y 1.00.</p> <p>El coeficiente de correlación al cuadrado (R<sup>2</sup>) debe ser mayor a 0.995.</p>	<b>Ecuación:</b>		y = 0,0595x - 0,6449	
	<b>Curva 2</b>			
	<b>Residuales:</b>		0,0	
	<b>r:</b>	0.9729	<b>R<sup>2</sup>:</b>	0.9465
	<b>Ecuación:</b>		y = 0,0551x + 0,1406	
	<b>Curva 3</b>			
	<b>Residuales:</b>		0,0	
	<b>r:</b>	0.9911	<b>R<sup>2</sup>:</b>	0.9824
	<b>Ecuación:</b>		y = 0,056x + 0,0586	

**Nota:** Véanse datos en el anexo 20.

**Figura 11. Curvas para establecer la linealidad del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas**



Fuente: Elaboración propia

Los resultados de la evaluación de los parámetros de exactitud, precisión, linealidad e intervalo se resumen en la tabla 20. En el caso de la exactitud y la precisión, los resultados se encuentran fuera de especificaciones, lo que se debe principalmente a la diferencia significativa entre los porcentajes de recuperación de las muestras al 100% de la concentración, y también a los elevados porcentajes de recuperación de las muestras, al 85% y 115% de la concentración. Además, como se mencionó anteriormente, se observa una desproporcionalidad entre la masa de la muestra y el volumen consumido.

La linealidad del método evaluado, de acuerdo con los resultados, está fuera de especificaciones; la misma se pierde en los puntos centrales de la curva, lo que corresponde a un comportamiento inusual ya que por lo general las desviaciones de la linealidad se presentan en los extremos. Lo anterior puede deberse a problemas al homogenizar el morterizado o por factores personales, es decir por errores del analista en la valoración. Además, al igual que en pruebas anteriores se observa una desproporcionalidad entre la masa de la muestra y el volumen consumido de solución valorante lo que también podría deberse a la poca homogeneidad del morterizado. La especificidad no se evaluó, debido a que, con los resultados obtenidos en los otros parámetros, la validación de este método iba a ser rechazada, por lo que no era de gran relevancia terminar la prueba.

Debido a los resultados, en cuanto a la linealidad en la prueba de evaluación de los parámetros mencionada anteriormente, se realizó una prueba de linealidad, aumentando el rango de concentraciones, incluso fuera de lo establecido de la guía de validación utilizada, con el fin de determinar el comportamiento de la muestra a altas y bajas concentraciones. Las curvas se realizaron a  $\pm 5$  y  $\pm 10$ ,  $\pm 10$  y  $\pm 10$  y también a  $\pm 10$  y  $\pm 20$  (fuera del criterio de aceptación) de la concentración al 100%.

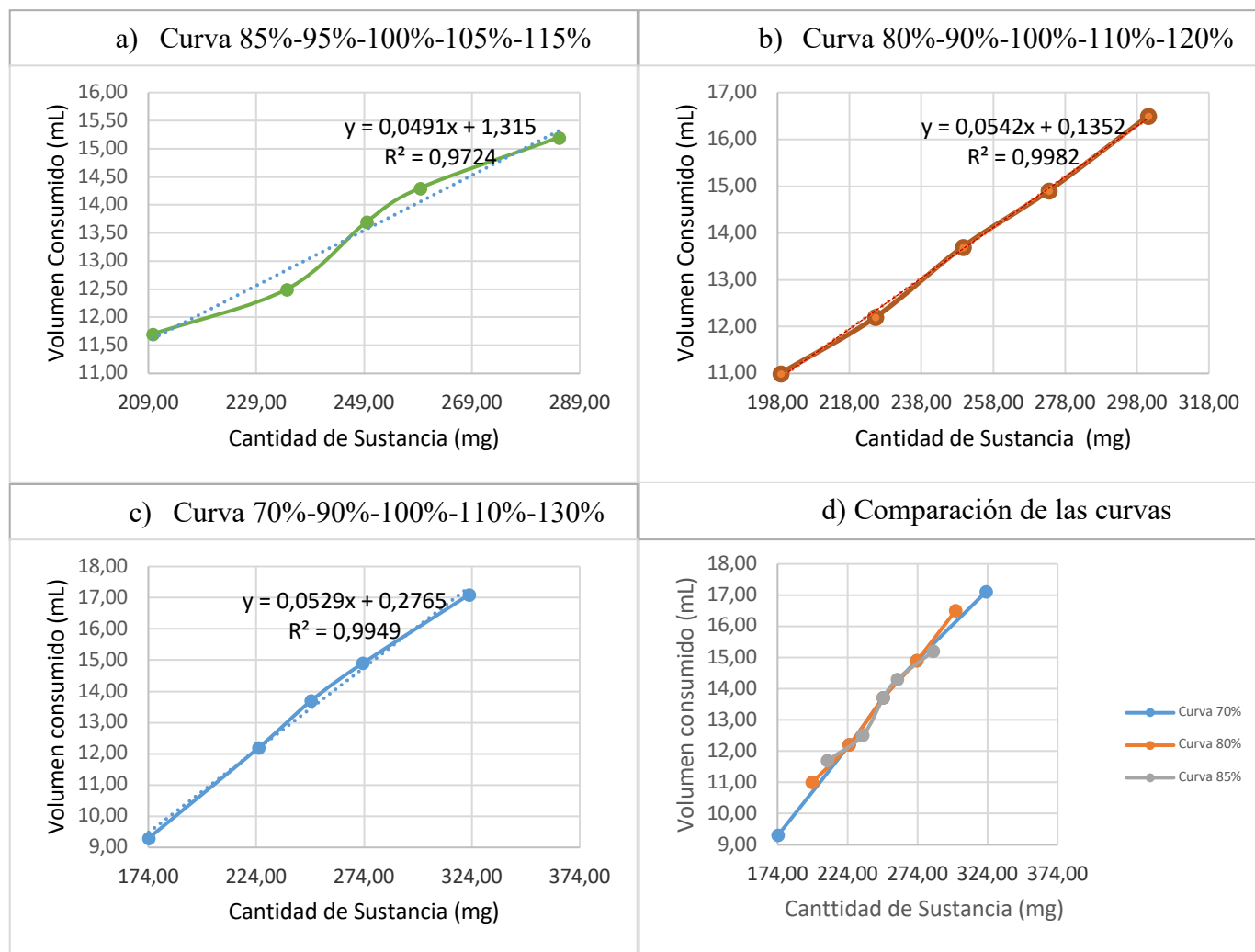
## Pruebas de linealidad utilizando tabletas

**Tabla 21. Resultados de la prueba de linealidad utilizando tabletas**

Parámetro de desempeño	Criterios de aceptación	Resultados				
Linealidad.	El promedio de los residuos debe ser igual a 0; esto significa que no hay tendencias sistemáticas.	<b>Curva</b>				
		85%-95%-100%-105%-115%				
		<b>Residuales:</b>		0,0		
		<b>r:</b>	0,9862	<b>R<sup>2</sup>:</b>	0,9727	
		<b>Ecuación:</b>		y= 0,0497x + 1,1309		
		<b>Curva</b>				
	El coeficiente de correlación (r) debe encontrarse entre 0.98 y 1.00.	80%-90%-100%-110%-120%				
		<b>Residuales:</b>		<b>0,0</b>		
		<b>r:</b>	0,9991	<b>R<sup>2</sup>:</b>	0,9982	
		<b>Ecuación:</b>		y= 0,0542x + 0,1352		
		El coeficiente de correlación al cuadrado (R <sup>2</sup> ) debe ser mayor a 0.995.	<b>Curva</b>			
			70%-90%-100%-110%-130%			
<b>Residuales:</b>			0,0			
<b>r:</b>	0,9974		<b>R<sup>2</sup>:</b>	0,9949		
<b>Ecuación:</b>			y= 0,0529x + 0,2765			

**Nota:** Véanse datos en el anexo 21.

**Figura 12. Curvas para la determinación de linealidad del método utilizando tabletas**



Fuente: Elaboración propia

De acuerdo con los resultados de la tabla 21 y con la figura 11, la curva con concentraciones del 80%, 90%, 100%, 110% y 120% (curva 2) fue la única que entró dentro de las especificaciones. En el caso de la curva con concentraciones del 85%, 95%, 100%, 105% y 115% (curva 1), presenta valores de  $r$  y  $R^2$  inferiores a los límites permitidos. Además, la curva con concentraciones del 70%, 90%, 100%, 110% y 130% (curva 3), de acuerdo con el  $R^2$  también está fuera de especificaciones. En las tres curvas se puede observar un desvío en la linealidad en los puntos centrales, como se ha observado en pruebas anteriores, lo cual como ya se ha mencionado no es usual.

Con los resultados obtenidos anteriormente, se determinó que ampliar en rango al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de la concentración, permite obtener resultados dentro de especificaciones en cuanto a la linealidad, lo cual resulta contradictorio ya que los porcentajes evaluados en la de curva con concentraciones de 85%, 95%, 100%, 105% y 115% se encuentran dentro de la curva de 80%, 90%, 100%, 110% y 120%, por lo que también debería de ser lineal. A pesar de lo anterior se realizó una evaluación de los parámetros de desempeño, requeridos para la validación del método analítico, utilizando las concentraciones mencionadas, utilizando polvo de tabletas para preparar las muestras.

**Evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis que permite determinar método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% utilizando tabletas**

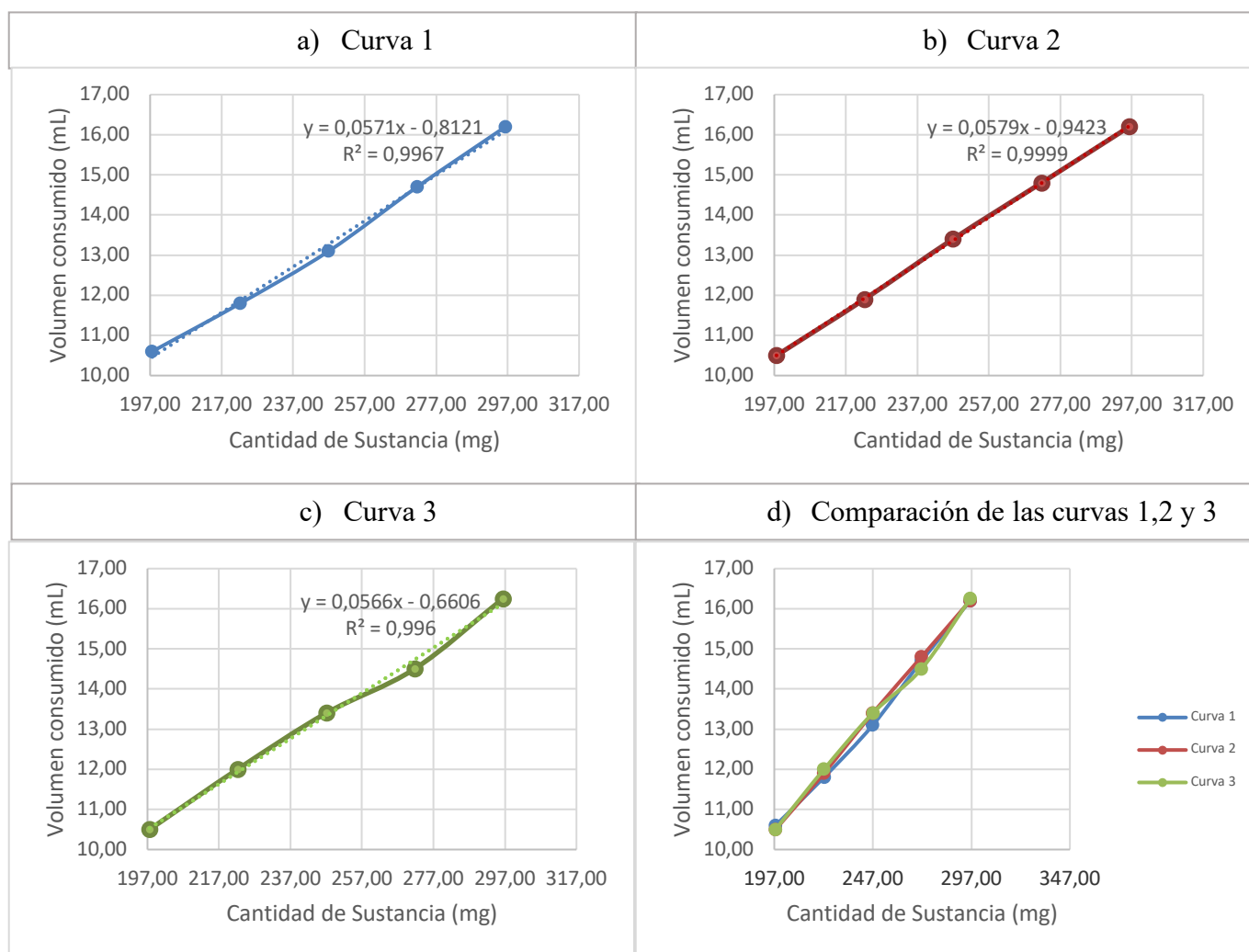
**Tabla 22. Resultados de la evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis que permite determinar del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% utilizando tabletas**

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado		
		Muestra	Recuperación promedio	Desviación estándar relativa
Exactitud.	El porcentaje de recuperación promedio debe ser mayor al 97% y menor al 103%.	80%	96.0%	0.55%
		100%	97.0%	1.29%
	El coeficiente de variación debe ser menor al 2%.	120%	99.0%	0.62%
Precisión.	El coeficiente de variación debe ser menor al 2%.	<b>Muestra</b>	<b>Desviación estándar relativa</b>	
		80%	0.55%	
		100%	1.29%	
		120%	0.62%	
Especificidad	El porcentaje de placebo en las muestras es menor al 3.0%.	<b>Promedio de Lecturas de Placebo</b>		
		0.20		
		<b>Promedio de Lecturas de Estándar</b>		
		13.3		
		<b>Porcentaje del Placebo en la Muestra</b>		

		1.50%			
Linealidad.	El promedio de los residuos debe ser igual a 0; esto significa que no hay tendencias sistemáticas.	<b>Curva 1</b>			
		<b>Residuales:</b>		0,0	
		<b>r:</b>	0.9984	<b>R<sup>2</sup>:</b>	0.9967
		<b>Ecuación:</b>		y= 0,0571x - 0,8121	
		<b>Curva 2</b>			
		<b>Residuales:</b>		0,0	
	<b>r:</b>	0.9999	<b>R<sup>2</sup>:</b>	0.9999	
	<b>Ecuación:</b>		y= 0,0579x - 0,9423		
	El coeficiente de correlación (r) debe encontrarse entre 0.98 y 1.00.	<b>Curva 3</b>			
		<b>Residuales:</b>		0,0	
		<b>r:</b>	0.9980	<b>R<sup>2</sup>:</b>	0.9960
		<b>Ecuación:</b>		y= 0,0566x - 0,6606	
El coeficiente de correlación al cuadrado (R <sup>2</sup> ) debe ser mayor a 0.995.					
	<b>Residuales:</b>		0,0		
	<b>r:</b>	0.9980	<b>R<sup>2</sup>:</b>	0.9960	
<b>Ecuación:</b>		y= 0,0566x - 0,6606			

**Nota:** Véanse datos en el anexo 22.

**Figura 13. Curvas para establecer la linealidad del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% utilizando tabletas**



Fuente: Elaboración propia

Los datos de la tabla 22 muestran los resultados obtenidos en la evaluación de los parámetros de desempeño al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de la concentración utilizando tabletas. En esta prueba, la exactitud está fuera de especificaciones, ya que las muestras del 80% de la concentración en promedio presentan un porcentaje de recuperación menor al límite inferior del criterio establecido. La precisión, en comparación con la evaluación anterior, está dentro de las especificaciones, ya que en esta ocasión la masa de las muestras fue más precisa y, por ende, la cantidad de sustancia también. En esta prueba se observó, en menos ocasiones, el comportamiento

desproporcional en cuanto a la cantidad de sustancia, según el peso y el volumen de solución valorante entre las muestras de una misma concentración.

Además, se evaluó la especificidad, la cual está dentro de las especificaciones; sin embargo, las muestras de placebo consumieron 0,2 mL de solución valorante, lo que no concuerda con una las pruebas mencionadas anteriormente, donde se obtuvo que el placebo no consumía volumen alguno. Por lo anterior, se volvieron a preparar y a valorar otras muestras de placebo, y consumieron el mismo volumen mencionado, por lo que se consideró que el placebo utilizado estaba contaminado.

Así mismo, en cuanto a la linealidad, en comparación con los resultados obtenidos en la evaluación de dichos parámetros, pero al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas (tabla 20), en esta prueba se obtuvieron resultados idóneos, ya que los mismos están dentro de las especificaciones; por lo que, aumentar el rango de concentraciones y la diferencia entre cada concentración (diferencia en la cantidad de sustancia) parece favorecer los resultados de este parámetro. Es importante mencionar que a pesar de que las tres curvas estén dentro de especificaciones continúa observándose una desviación en los valores centrales.

Debido a los resultados obtenidos en la valoración de las muestras de placebo, para determinar la especificidad en esta prueba, como se mencionó anteriormente, se sospechó que el placebo estuviera contaminado, por lo que se procedió a preparar un nuevo lote de prueba, y se analizó para corroborar si el que se utilizó estaba contaminado, ya que en la primera prueba con placebo se determinó que el placebo no consume solución valorante.

## Análisis del nuevo lote de prueba de placebo utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU

**Tabla 23. Resultados del análisis del nuevo lote de placebo utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU**

Muestra	Criterio de aceptación	Volumen consumido (mL)
M1 100% de la concentración	95,0%-105,0%	0,00
M2 100% de la concentración		0,00
M3 100% de la concentración		0,00

**Nota:** Véanse datos en el anexo 23.

De acuerdo con los resultados que se muestran en la tabla 23, se logró confirmar que el placebo del lote anterior estaba contaminado, debido a que las muestras analizadas en esta prueba se comportaron de la misma manera que las muestras del primer análisis que se realizó con placebo; es decir, al agregar el indicador, la solución se tornó amarilla, y al agregar la metenamina y la solución valorante se mantuvo el color amarillo del punto final.

Por otro lado, con los resultados obtenidos en las dos evaluaciones de los parámetros de desempeño realizadas, la exactitud del método analítico no se encuentra dentro de las especificaciones. Por ello se realizaron tres pruebas, para poder establecer una causa de estos resultados; las pruebas se realizaron con placebo enriquecido, placebo enriquecido macerado y con tabletas maceradas.

### Pruebas utilizando placebo

#### *Placebo enriquecido para determinar exactitud*

**Tabla 24. Resultados de la prueba para determinar la exactitud del método utilizando placebo enriquecido**

Parámetro de desempeño	Criterio de aceptación	Resultado	
		Muestra	Recuperación promedio
Exactitud.	El porcentaje de recuperación promedio debe ser mayor al 97% y menor al 103%.	80%	97.6%

	El coeficiente de variación debe ser menor al 2%.	100%	98.0%
		120%	98.1%

**Nota:** Véanse datos en el anexo 24.

***Placebo enriquecido macerado para determinar exactitud***

**Tabla 25. Resultados de la prueba para determinar la exactitud del método utilizando placebo enriquecido macerado**

Parámetro de desempeño	Criterio de aceptación	Resultado	
		Muestra	Recuperación promedio
Exactitud.	El porcentaje de recuperación promedio debe ser mayor al 97% y menor al 103%.	80%	97.6%
		100%	97.8%
	El coeficiente de variación debe ser menor al 2%.	120%	97.9%

**Nota:** Véanse datos en el anexo 25.

Para la prueba con placebo enriquecido, los resultados se resumen en la tabla 24. En este caso, los porcentajes de recuperación obtenidos para cada concentración evaluada están dentro de especificaciones; además, se puede notar que presentan una tendencia creciente de dichos porcentajes. La segunda prueba corresponde a aquella en la que se utilizó como muestra placebo enriquecido, pero en este caso macerado. El propósito de dicha prueba consistió en determinar si la fricción generada en el proceso de morterización de las tabletas afectaba el principio activo, generando, de esta manera, porcentajes de recuperación inconstantes.

De acuerdo con lo anterior, los resultados obtenidos para la segunda prueba entran dentro de las especificaciones establecidas para exactitud. Además, se observó que estos son muy similares a los obtenidos en la prueba con placebo enriquecido sin macerar (tabla 24), e incluso presentan el mismo comportamiento creciente. Por eso es que se descarta que el proceso de maceración afecte al sulfato de zinc monohidratado.

Por lo tanto, con dichas pruebas se logró determinar la posibilidad de que el problema en los porcentajes de recuperación, obtenidos por debajo del límite inferior y, por ende, la exactitud fuera de especificaciones, esté relacionado con las tabletas, por lo cual se decidió realizar una tercera prueba, en la que la muestra correspondía a un peso lo más cercano al teórico de tabletas enteras; es decir, sin macerar.

### Prueba con tabletas sin macerar

**Tabla 26. Resultados de la prueba para determinar el porcentaje de recuperación utilizando tabletas sin macerar**

Parámetro de desempeño	Criterio de aceptación	Resultado	
		Muestra	Recuperación promedio
Exactitud.	El porcentaje de recuperación promedio debe ser mayor al 97% y menor al 103%.	80%	95.4%
		100%	96.2%
	El coeficiente de variación debe ser menor al 2%.	120%	96.4%

**Nota:** Véanse datos en el anexo 26.

Los resultados de esta prueba (tabla 26) muestran el mismo comportamiento que se presentó en las otras evaluaciones de la exactitud en las que se utilizaron tabletas, ya que los porcentajes de recuperación están fuera de especificaciones y, en este caso, están por debajo del límite inferior. De igual manera, se puede observar que los porcentajes de recuperación tienen una tendencia creciente como en los casos anteriores, exceptuando la primera evaluación, en la que no se puede establecer una relación (tabla 20).

Por las pruebas mencionadas anteriormente, es posible confirmar que los resultados fuera de especificaciones, para algunos de los parámetros de desempeño, pero principalmente la exactitud, se deben a las tabletas, ya que los porcentajes de recuperación son muy variables, probablemente por la relación desproporcional en la que a mayor masa y, por lo tanto, mayor cantidad de sustancia, menor consumo de solución valorante; sin embargo, como se mencionó anteriormente, dicha posibilidad no es concluyente, ya que no es un comportamiento constante entre las muestras, pero se presenta únicamente con tabletas.

Por lo anterior, se establece la posibilidad de que este comportamiento, presentado en todas las pruebas, en las que se utilizaron tabletas, esté relacionado con que no hay uniformidad en el contenido de sulfato de zinc monohidratado en las mismas. Por ello, se procede a preparar un nuevo lote de prueba de tabletas y realizarle la prueba de uniformidad de contenido, antes de la evaluación de los parámetros requeridos para la validación del método.

### Uniformidad de Contenido

**Tabla 27. Resultado de la prueba de uniformidad de contenido de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado**

Muestras	Potencia (%)	Promedio (%)	AV
M1	102,3	96,4	10,9
M2	94,2		
M3	99,0		
M4	100,6		
M5	95,8		
M6	94,2		
M7	97,4		
M8	89,3		
M9	95,8		
M10	95,8		

**Nota:** Véanse datos en el anexo 27.

Los resultados de la prueba de uniformidad de contenido (tabla 27), permiten determinar que la prueba está aprobada, ya que el valor de aceptación (AV) debe ser menor a 15 según lo establecido por la FEU y, en este caso, es de 10,9. Sin embargo, para efectos de la validación del método analítico, la potencia promedio se encuentra por debajo del rango que se establece como aceptable (97,0%-103,0%), por lo que, realizar la validación con este lote de tabletas, daría resultados que posiblemente estén fuera de especificaciones, basándose en los resultados de las pruebas preliminares.

En relación con lo anterior, la cantidad de principio activo que se adiciona a la mezcla de polvos para fabricar las tabletas está calculada para que cada una de ellas tenga un 100% del mismo; sin embargo, las distintas etapas de la manufactura del producto pueden generar pérdida de principio activo, como lo es el dispensado, el mezclado y el tableteo, dicha pérdida podría deberse

a la estática de algunas de las materias primas que se utilizan, lo que genera que el polvo se quede pegado a las diferentes superficies de los equipos o instrumentos utilizados en etapas mencionadas para obtener las tabletas. Además, el proceso de manufactura de estas tabletas no está validado, por lo que también puede estar relacionado con que la potencia de las mismas sea menor al 100%.

Por otro lado, el método de análisis establecido por la FEU indica que se deben macerar 20 tabletas y del polvo obtenido preparar las muestras; sin embargo, existe la posibilidad de que el proceso de maceración y mezclado no sea suficiente para hacer que dicho polvo sea uniforme. Al tomar en cuenta la diferencia que se presenta entre las potencias de las tabletas obtenidas en la prueba de uniformidad de contenido si no se realiza un mezclado correcto, las muestras que se preparan no van a tener la cantidad de sustancia de acuerdo con el peso.

Lo anterior podría explicar la razón por la cual, a mayor cantidad de masa en la muestra, el consumo de solución valorante es menor y viceversa, ya que, como se mencionó antes, la cantidad de sustancia en la muestra se determina a partir del peso. Pero si no hay uniformidad en el polvo, la cantidad de sustancia puede ser menor o mayor a la que se calcula, por lo que los resultados obtenidos llevan a que los parámetros de desempeño estén fuera de especificaciones, por su variabilidad a una misma concentración.

Por el resultado de la prueba de uniformidad de contenido, es que se procede a realizar la validación utilizando placebo enriquecido. Para ello, de manera preliminar, se realiza una prueba de linealidad, debido a que anteriormente se determinó que al 80%-90%-100%-110%-120% de la concentración, los resultados eran mejores que al 85%-95%-100%-105%-115% de la concentración, pero para las tabletas. Para esta prueba se realizan muestras a las 9 concentraciones mencionadas anteriormente, para poder comparar el  $r$  y  $R^2$  de ambas curvas.

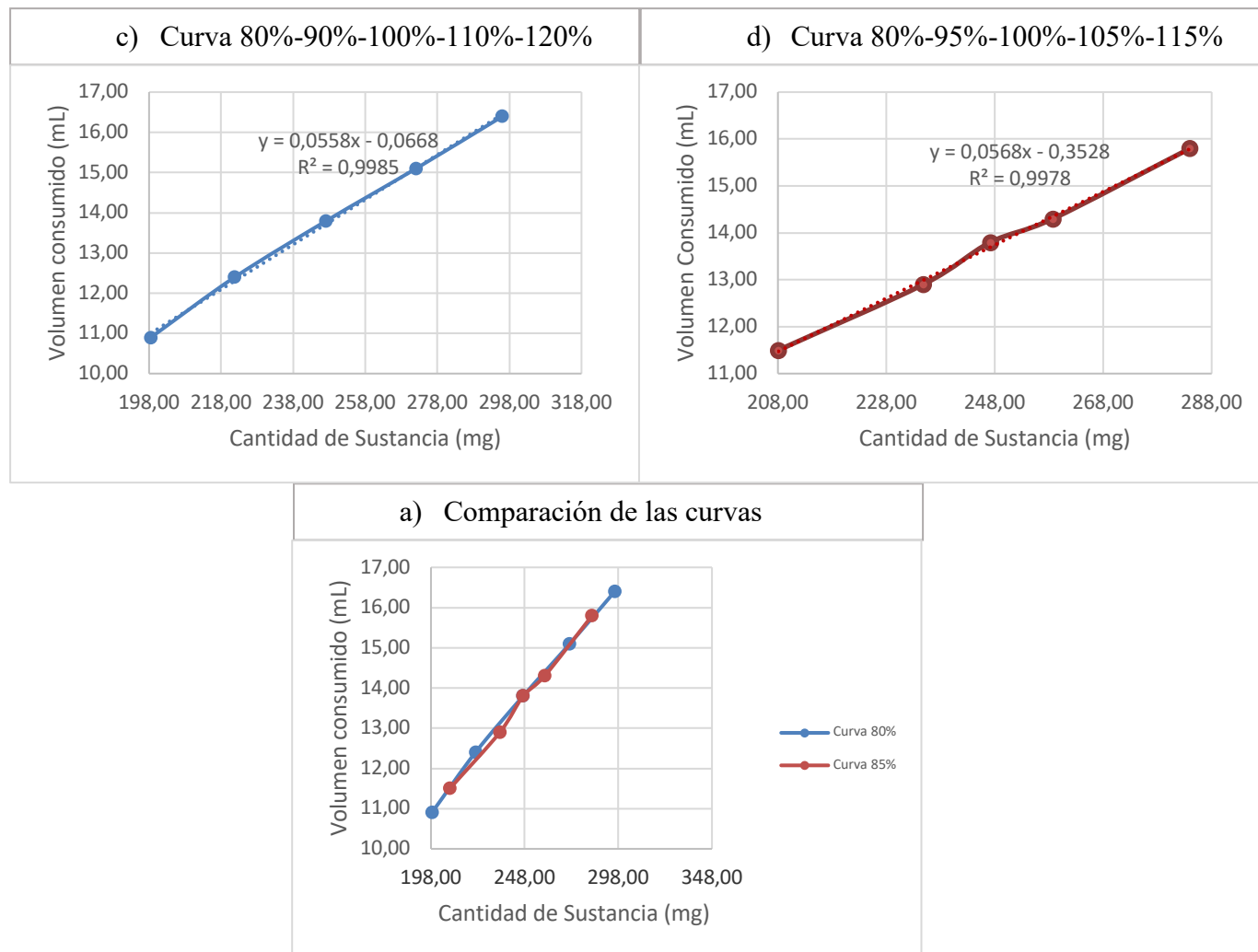
### Prueba de linealidad utilizando placebo enriquecido

**Tabla 28 Resultados de la prueba de linealidad utilizando placebo enriquecido**

Parámetro de desempeño	Criterio de aceptación	Resultados			
Linealidad.	<p>El promedio de los residuos debe ser igual a 0; esto significa que no hay tendencias sistemáticas.</p> <p>El coeficiente de correlación (r) debe encontrarse entre 0.98 y 1.00.</p> <p>El coeficiente de correlación al cuadrado (R2) debe ser mayor a 0.995.</p>	<b>Curva 1</b>			
		85%-95%-100%-105%-115%			
		Residuales:		0,0	
		r:	0.9989	R2:	0.9978
		Ecuación:		y= 0,0568x - 0,3528	
		<b>Curva 2</b>			
		80%-90%-100%-110%-120%			
		Residuales:		0,0	
r:	0.9992	R2:	0.9985		
Ecuación:		y= 0,0558x - 0,0668			

**Nota:** Véanse datos en el anexo 28.

**Figura 14. Curvas para determinar la linealidad del método utilizando placebo enriquecido**



Fuente: Elaboración propia

De acuerdo con los resultados presentados en la tabla 28, ambas curvas tienen como resultado un coeficiente de correlación ( $r$ ) y un coeficiente de determinación ( $R^2$ ) dentro de las especificaciones establecidas para la validación, por lo que cualquiera de las dos puede ser utilizada para la misma. Por ello, para realizar la validación del método analítico, para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado, se utilizarán los porcentajes al 85%-95%-100%-105%-115% de la concentración; es decir, un  $\pm 5\%$  y  $\pm 10\%$  del 100% de la concentración, debido a que es el establecido en la guía de validación de la industria farmacéutica.

A pesar de que ambas curvas se encuentran dentro de las especificaciones establecidas es posible notar que ambas curvas los valores centrales son los que desvían la linealidad, como se ha ocurrido en las evaluaciones anteriores de este parámetro.

**Validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido**

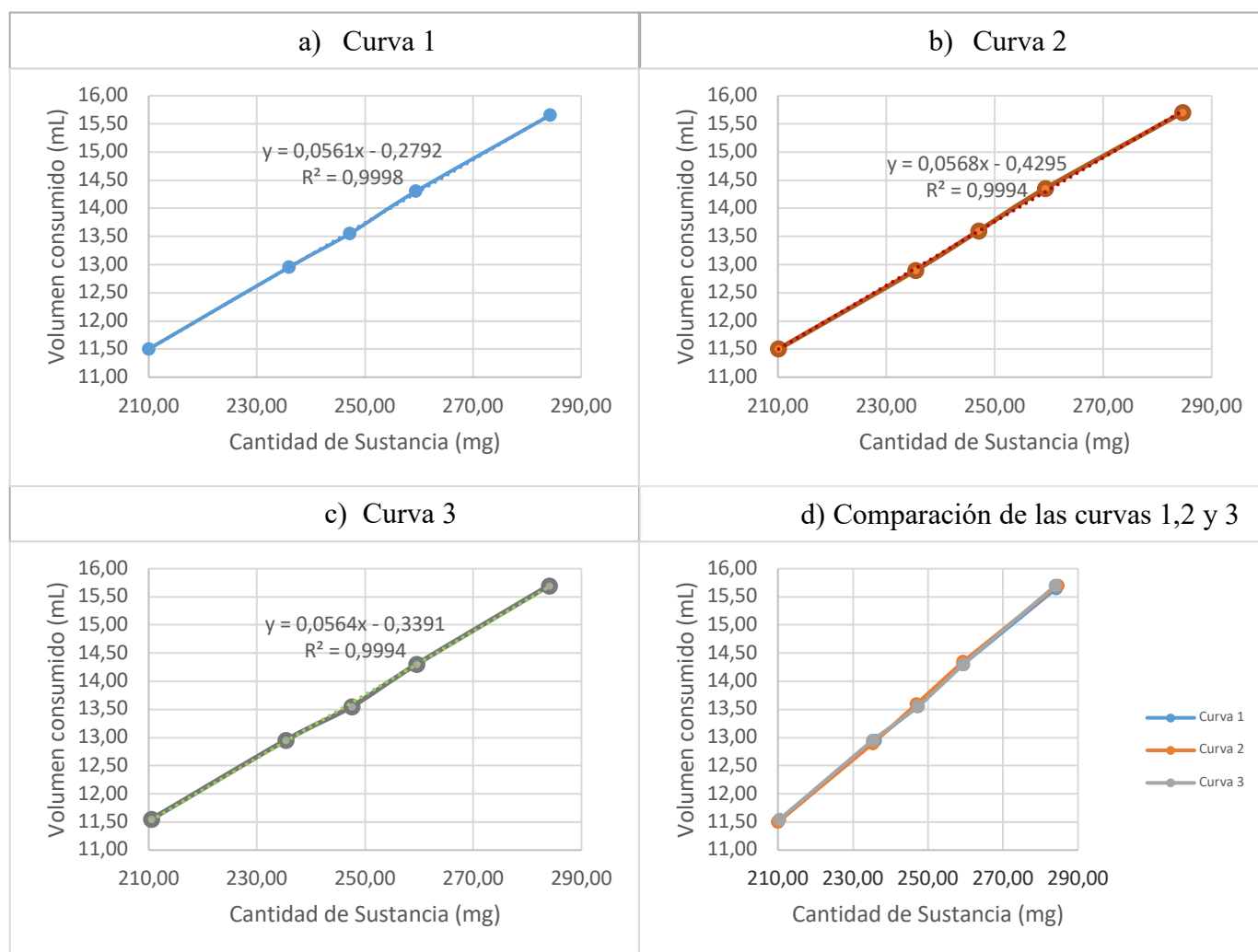
**Tabla 29. Resultados de la validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido**

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado			
		Muestra	Recuperación promedio	Desviación estándar relativa	
Exactitud.	El porcentaje de recuperación promedio debe ser mayor al 97% y menor al 103%.	85%	97.8%	0.13%	
		100%	98.0%	0.30%	
	El coeficiente de variación debe ser menor al 2%.	115%	98.5%	0.19%	
Precisión.	El coeficiente de variación debe ser menor al 2%.	Muestra		Desviación estándar relativa	
		85%		0.13%	
		100%		0.30%	
		115%		0.19%	
Especificidad.	El porcentaje de placebo en las muestras es menor al 3.0%.	Promedio de Lecturas de Placebo			
		0			
		Promedio de Lecturas de Estándar			
		13.6			
		Porcentaje del Placebo en la Muestra			
		0.0%			
Linealidad.	El promedio de los residuos debe ser igual a 0; esto significa que no hay tendencias sistemáticas.	Curva 1			
		Residuales:		0,0	
		r:	0.9999	R <sup>2</sup> :	0.9998
		Ecuación:		y= 0,0561x - 0,2792	
		Curva 2			
		Residuales:		0,0	
	r:	0.9997	R <sup>2</sup> :	0.9994	
	Ecuación:		y= 0,0568x - 0,4295		
	Curva 3				
		El coeficiente de correlación (r) debe encontrarse entre 0.98 y 1.00.			

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado			
		El coeficiente de correlación al cuadrado ( $R^2$ ) debe ser mayor a 0.995.		Residuales:	
r:	0.9997			$R^2$ :	0.9994
Ecuación:				$y = 0,0564x - 0,3391$	
Intervalo.	El intervalo corresponde al rango de menor a mayor concentración de analito, donde se demuestra que el método es preciso, exacto y lineal.	El método es preciso, exacto y lineal, en un intervalo de 210,0 mg a 284,6 mg			

**Nota:** Véanse datos en el anexo 29.

**Figura 15. Curvas para establecer la linealidad en la validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido**



Fuente: Elaboración propia

De acuerdo con la tabla 29, los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros de desempeño evaluados se encuentran dentro de las especificaciones establecidas por los entes que regulan las validaciones de los métodos analíticos, como lo es el Ministerio de Salud de Costa Rica. Lo anterior permite demostrar que el método es exacto, preciso, específico y lineal a las concentraciones utilizadas y, por lo tanto, se considera que este método es el idóneo para realizar el análisis de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo, se detallarán las principales conclusiones y recomendaciones del presente proyecto de investigación, el cual se encuentra relacionado con la validación de un método analítico oficial.

- Por medio de las distintas pruebas preliminares realizadas, es posible concluir que el método analítico establecido por la FEU, de tabletas de sulfato de zinc, permite obtener resultados consistentes, por lo tanto, no fue necesario realizar modificaciones al método oficial, en cuanto al procedimiento y a los reactivos requeridos para llevar a cabo el análisis.
- A pesar de que no fue necesario realizar cambios en la metodología o en los reactivos, sí fue necesario modificar la cantidad del indicador que se debe añadir a la muestra de 50 mg a 100 mg aproximadamente, es decir el doble, ya que se demostró que la cantidad establecida por la FEU era insuficiente.
- El método de análisis, establecido por FEU para tabletas de sulfato de zinc, es un método selectivo para la determinación de dicho componente, ya que, por medio de diferentes pruebas realizadas, se descartó que alguno de los excipientes que conforman la matriz (incluido el lubricante antifricción) interfiriera en el análisis de dicho activo.
- De acuerdo con los resultados obtenidos, es posible concluir que el método para evaluar la potencia de sulfato de zinc monohidratado en tabletas dispersables es exacto, preciso, específico y lineal, en un intervalo de concentraciones de 210,0 mg a 284,6 mg, por lo que el método está validado.

### Recomendaciones

- Debido a que el método es sensible a pequeños cambios de volumen en la valoración, se recomienda utilizar una bureta electrónica para obtener mejores resultados.
- Conocer e identificar, de la mejor manera, cada uno de los virajes de color en las distintas etapas del análisis, principalmente el punto final, para evitar un exceso de solución valorante y, por ende, un error de porcentaje de recuperación.

- De acuerdo con los problemas evidenciados con las tabletas, se recomienda establecer un método adecuado que permita homogenizar el polvo de tabletas obtenido al morterizar las tabletas para de esta manera, aumentar la posibilidad de que se obtengan resultados más precisos y congruentes.
- A las personas encargadas del análisis de las tabletas, se les recomienda la preparación del indicador anaranjado de xilenol en el momento que se vaya a realizar el análisis, debido a que, por contener una sal, es altamente higroscópico.
- Optimizar el proceso de manufactura, para disminuir el porcentaje de pérdida de la sustancia activa de la tableta, de manera que se pueda evitar que la potencia de las tabletas sea menor al teórico.
- Además, se debe de optimizar el proceso de mezclado para obtener mayor homogeneidad, para lo que se recomienda realizar la mezcla bajo la teoría de mezclas geométricas.
- Se recomienda modificar el saborizante y el edulcorante, que conforman la matriz de la tableta, por aquellos que están precalificados por la OMS; es decir, que se conoce que no generan interacciones con el principio activo.
- Debido a la estática que presentan algunos de los excipientes que componen la matriz de las tabletas se recomienda aterrizar los equipos con el fin de disminuir dicha estática y por lo tanto reducir la pérdida de principio activo en la etapa de tableteo.
- Para posteriores validaciones ya sea de este método o de otro, se recomienda redefinir un nuevo 100% para efectos de exactitud, este podría obtenerse a partir del porcentaje promedio de la prueba de uniformidad de contenido.
- A la Universidad Internacional de las Américas se le recomienda seguir impulsando la modalidad de internado, no solo en industria farmacéutica si no en otras áreas que permita al estudiante tener una experiencia muy cercana a la laboral y adquirir mayores conocimientos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal, G., & Kaushik, A. (2012). *Pharmaceutical Tecnology II* (Primera Edición ed.). CBS Publishers and Distributors.
- Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria [AEFI]. (2001). *Validación de Métodos Analíticos*. Barcelona, España.
- Chamizo, H. (2017). Mortalidad por diarreas e inequidades en Costa Rica. *Scielo*, 16(1), 16-27. doi:10.19136/hs.a16n1.1412
- Chandra, S., Chulikkattil, B., Raichal, D., & Tamiselvan, A. (30 de diciembre de 2017). Formulation and Evaluation of Lornoxicam Dispersible Tablets. *International Journal of Advanced Pharmaceutical Sciences*, 1(2), 173-184. Obtenido de [https://www.ijaps.net/manage@011/approved\\_files/1514634240\\_11%20article.pdf](https://www.ijaps.net/manage@011/approved_files/1514634240_11%20article.pdf).
- Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. (1992). *Informe 32*. Ginebra.
- Consejo de Ministros de Integración Económica [COMIECO]. (1992). Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.42:07: Productos Fármaceuticos, Medicamentos de Uso Humano: Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica . Obtenido de [http://www.setefa.co.cr/images/BPM\\_Medicamentos\\_Final.pdf](http://www.setefa.co.cr/images/BPM_Medicamentos_Final.pdf)
- Consejo de Ministros de Integración Económica [COMIECO]. (2006). Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos, Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos. Obtenido de [http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/rtca/rtca\\_11\\_03\\_3906\\_productos\\_farmaceuticos\\_metodos\\_analiticos.pdf](http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/rtca/rtca_11_03_3906_productos_farmaceuticos_metodos_analiticos.pdf)
- Consejo de Ministros de Integración Económica [COMIECO]. (2007). Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para Uso Humano, Verificación de la Calidad. Obtenido de [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=63033&nValor3=72240&strTipM=TC](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=63033&nValor3=72240&strTipM=TC)

- Consejo de Ministros Integración Económica [COMIECO]. (2006). Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 67.01.30:06 Alimentos Procesados, Procedimiento para otorgar la licencia sanitaria a fábricas y bodegas. Obtenido de [http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/rtca/rtca\\_67\\_01\\_3006\\_alimentos\\_procesados\\_fabrica\\_y\\_bodegas.pdf](http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/rtca/rtca_67_01_3006_alimentos_procesados_fabrica_y_bodegas.pdf)
- Crespo, C., Sirvent, M., Vázquez, A., Caba, I., Romero, R., & Tejada, P. (2017). Survey on the use of zinc sulfate in parenteral nutrition in spanish hospitals. *Farmacia Hospitalaria: Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* , 42(2), 68-72. doi:10.7399/fh.10855
- Elsevier, C. L. (2013). *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines* (Cuarta Edición ed.). (M. Aulton, & K. Taylor, Edits.)
- García, O., Vallejo, B., & Mora, C. (12 de Septiembre de 2014). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Elsevier*, 30(45), 68-78. doi:10.1016/j.estger.2014.09.005
- González, I., Cabrera, M. Á., & Bermejo, M. d. (2015). *Metodologías Biofarmacéuticas en el Desarrollo de Medicamentos*. Universidad Miguel Hernández de Elche.
- Hernández, R. (2014). *Metodología de la Investigación* (Sexta Edición ed.). México D.F: McGraw Hill education .
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Invima]. (2017). *Invima alerta sobre el producto: Cumarin tabletas x 5 mg, Lote 0116*. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, Bogotá. Obtenido de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/FV\\_alertas-2017.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/FV_alertas-2017.pdf)
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Invima]. (2017). *Invima alerta sobre el producto:Tromboxyl Clopidogrel Tablet as x 75mg, lote 0216*. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, Bogotá. Obtenido de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/FV\\_alertas-2017.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/FV_alertas-2017.pdf)
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Invima]. (2018). *Invima alerta sobre el producto: Alerta sanitaria sobre retiro del mercado Valsartán (3º Actualización)*.

Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, Bogotá. Obtenido de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/FV\\_alertas-2017.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/FV_alertas-2017.pdf)

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. (2005). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*. Obtenido de [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf)

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. (s.f.). Obtenido de <https://www.ich.org/home.html>

Inversiones Oridama S.A. (s.f.). *Medigray*. Recuperado el 04 de Marzo de 2019, de <http://medigray.com/welcome>

Ministerio de Salud de Costa Rica [MINSAL]. (s.f.). Obtenido de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php>

Ministerio de Salud de Costa Rica [MINSAL]. (2019). *ALERTA SANITARIA MEDICAMENTO NEOBES: RETIRO DE LOTES POR PROBLEMA DE CALIDAD*. DIRECCIÓN DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO UNIDAD DE NORMALIZACIÓN Y CONTROL, San Jose. Obtenido de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/alertas/alerta-por-productos-en-el-mercado/3996-09-de-enero-de-2019-alerta-retiro-lotes-de-neobes-con-firma-escaneada/file>

Ministerio de Salud de Costa Rica [MINSAL]. (s.f.). *Guía de validación de métodos analíticos*. Obtenido de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/tramites/registro-de-productos-de-interes-sanitario/medicamentos-1/documentos-de-interes-3/guias-de-registro-medicamentos/2472-guia-de-validacion-de-metodos-analiticos/file>

Ministerio de Salud Pública de Cuba. (s.f.). *Validación de Métodos Analíticos. Anexo No 1: De las buenas prácticas para laboratorio de control de medicamentos*. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, equipos y dispositivos, Habana, Cuba. Obtenido de [www.cecmecmed.sld.cu](http://www.cecmecmed.sld.cu)

- National Institutes of Health. (17 de Febrero de 2016). Obtenido de <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/Zinc-DatosEnEspañol.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2016). Q&A: Submission of Applications for Prequalification of Zinc. Obtenido de [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/50%20Q%26A%20zinc%20sulfate%20tablets\\_Nov2016.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/50%20Q%26A%20zinc%20sulfate%20tablets_Nov2016.pdf)
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (s.f.). Obtenido de <https://www.who.int/about/who-we-are/es/>
- Organizacion Mundial de la Salud [OMS]. (2011). *Administración de suplementos de zinc para mejorar los resultados terapéuticos en niños diagnosticados de infección respiratoria*. Obtenido de [https://www.who.int/elena/titles/bbc/zinc\\_pneumonia\\_children/es/](https://www.who.int/elena/titles/bbc/zinc_pneumonia_children/es/)
- Ozkan, S. (2018). Analytical Method Validation: The Importance for. *Pharmaceutical Sciences*, 1-2. doi:10.15171/PS.2018.01
- Parisi, J., Cairatti, D., & Castro, J. (2016). Fortalecimiento de la Red Panamericana de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 39(5), 255-261. Obtenido de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/307099>
- Poerwati, E., & Badriu, H. (2012). Zinc Supplementation in Children with Acute Diarrhea of Invasive Bacterial and Non-bacterial Infection. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*, 13(2), 70-73. Obtenido de <http://www.ina-jghe.com/journal/index.php/jghe/article/view/362>
- Restrepo, C., Coronell, M., Arrollo, J., Martínez, G., Sánchez, L., & Sarmiento, L. (2016). La deficiencia de zinc: un problema global que afecta la salud y el desarrollo cognitivo. *Scielo*, 66(3), 165-175. Obtenido de [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06222016000300002](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222016000300002)
- Robani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., & Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal Research in Medical Sciences*, 18(2). Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724376/>

- Rodríguez, I. (19 de Septiembre de 2012). 4% de fármacos reprueba el control de calidad de CCSS. *La Nación* . Obtenido de <https://www.ccss.sa.cr/noticia?estudio-de-ops-concluye-que-laboratorio-de-normas-y-calidad-de-medicamentos-de-la-ccss-es-confiable>.
- Salazar, R. (1999). *Validación Industrial: Su aplicación a la industria farmacéutica y afines*. Barcelona: Glatt LaborTecnica.
- Sánchez, J., Villada, O., Rojas, M., Montoya, L., Díaz, A., Vargas, C., . . . Herrera, A. (2014). Efecto del zinc aminoquelado y el sulfato de zinc en la incidencia de la infección respiratoria y la diarrea en niños preescolares de centros infantiles. *Biomédica*, *34*, 79-91. doi:10.7705/biomedica.v34i1.1581
- Sistema Costarricense de Información Jurídica. (2001). *Validación de Métodos Analíticos Requeridos para el Registro Sanitario de Medicamentos ante el Ministerio de Salud*. Obtenido de <http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/n>
- Skoog, D., West, D., Holler, J., & Crouch, S. (2015). *Fundamentos de Química Analítica* (Novena Edición ed.). Cengage Learning Editores, S.A.
- Skrovanek, S., DiGuilio, K., Bailey, R., Huntington, W., Urbas, R., Mayilvaganan, B., . . . Mullin, J. (2014). Zinc and gastrointestinal disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* , *5*(4), 496-513. doi:10.4291/wjgp.v5.i4.496
- Sousa, & Silva, J. (2013). Pharmaceutical Formulation. *Pharmaceutical Analytica Acta*, *4*(1). doi:10.4172/2153-2435.1000e145
- Teja, V., Mustakhim, S., Sirisha, I., & Bonthagarala, B. (2018). Formulation development and evaluation of deferasirox dispersible tablets . *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences* , *5*(5), 3605-3616. Obtenido de <https://zenodo.org/record/1244657#.XHwQ0ohKjIU>
- United States of Pharmacopeial Convention. (2017). *Farmacopea de Estados Unidos de América [FEU]*.
- Varma, K. (2016). Excipients used in the Formulation of Tablets. *Research and Reviews: Journal of Chemistry*, *5*(2), 143-154. Obtenido de <http://www.rroj.com/open-access/excipients-used-in-the-formulation-of-tablets-.pdf>

- Villar, J. (2017). *Factores que afectan a la compresión de comprimidos*. Universidad de Sevilla , Facultad de Farmacia. Obtenido de <https://idus.us.es/xmlui/handle/11441/66472>
- Volonté, M. G., & Quiroga, P. (2013). *Análisis Farmacéutico* (Primera Edición ed.). Buenos Aires , Argentina : Edulp.
- Xylem Analytics Germany. (2018). Tiritation Handbook: Theory and practice of tiritation. (03). Obtenido de <https://www.xylem-analytics.com.au/media/pdfs/si-analytics-titration-handbook.pdf>
- Zea, A., & Ochoa, T. (2013). Diarrea y micronutrientes. *Scielo* , 24, 62-67. Obtenido de <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v24n1/v24n1r2.pdf>
- Zolgharenein, J., Shahrjerdi, A., Gholamhassan, A., & Ghasemi, J. (2009). Spectrophotometric Determination of Trace Amounts of Fluoride Using an Al-Xylenol Orange Complex as a Colored Reagent. *Analytical Sciences*, 25(10). doi:10.2116/analsci.25.1249

## ANEXOS

**Anexo 1. Pesos teóricos de materia prima para realizar el análisis según método de la FEU para tabletas de sulfato de zinc**

**Tabla 30. Pesos teóricos de materia prima para realizar el análisis**

<b>Muestra</b>	<b>Peso teórico (g)</b>
100% de la concentración	1,3473

**Anexo 2. Pesos teóricos de polvo de tabletas para realizar el análisis según método de la FEU para tabletas de sulfato de zinc**

**Tabla 31. Pesos teóricos de polvo de tabletas para realizar el análisis**

<b>Muestra</b>	<b>Peso teórico (g)</b>
100% de la concentración	1,3473

**Anexo 3. Pesos teóricos de placebo para realizar el análisis según método de la FEU para tabletas de sulfato de zinc**

**Tabla 32. Pesos teóricos de placebo para realizar el análisis**

<b>Muestra</b>	<b>Peso teórico (g)</b>
100% de la concentración	1,3473

**Anexo 4. Pesos teóricos del agente antifricción para realizar el análisis según método de la FEU para tabletas de sulfato de zinc**

**Tabla 33. Pesos teóricos del agente antifricción para realizar el análisis**

<b>Muestra</b>	<b>Peso teórico (g)</b>
100% de la concentración	0,8304

**Anexo 5. Pesos teóricos para la prueba de interacción de excipientes y principio activo, pesos teóricos**

**Tabla 34. Peso teórico de cada uno de los componentes de una tableta para una muestra**

<b>Producto</b>	<b>Peso teórico (g)</b>
Principio Activo	0,2470
Edulcorante	0,0135
Saborizante	0,0269
Diluyente	0,9685
Desintegrante No. 1	0,0404
Desintegrante No. 2	0,0404
Lubricante deslizante	0,0067
Lubricante antifricción	0,0040

**Anexo 6. Interacción de excipientes y principio activo: reactivo ausente según el número de muestra**

**Tabla 35. Reactivo ausente según el número de muestra en la prueba de interacción de excipientes**

<b>Muestra</b>	<b>Reactivo ausente</b>
1	Edulcorante
2	Saborizante
3	Edulcorante y saborizante
4	Diluyente
5	Desintegrante No. 2
6	Lubricante deslizante
7	Lubricante antifricción

**Anexo 7. Pesos teóricos de la prueba de evaluación de los parámetros de desempeño del método de análisis para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas**

**Tabla 36. Pesos teóricos al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración para evaluar los parámetros de desempeño utilizando tabletas**

<b>Muestra</b>	<b>Peso teórico (g)</b>
85% de la concentración	1,1452
95% de la concentración	1,2799
100% de la concentración	1,3473
105% de la concentración	1,4146
115% de la concentración	1,5494

**Anexo 8. Pesos teóricos para la prueba de linealidad utilizando tabletas**

**Tabla 37. Peso teórico según la concentración de la muestra para la prueba de linealidad e intervalo del método establecido por la FEU para tabletas de sulfato de zinc utilizando como muestra tabletas**

<b>Muestra</b>	<b>Peso teórico (g)</b>
70% de la concentración	0,9431
80% de la concentración	1,0778
85% de la concentración	1,1452
90% de la concentración	1,2125
95% de la concentración	1,2799
100% de la concentración	1,3473
105% de la concentración	1,4146
110% de la concentración	1,4820

115% de la concentración	1,5494
120% de la concentración	1,6167
130% de la concentración	1,7515

**Anexo 9. Pesos teóricos de la prueba de evaluación de los parámetros de desempeño del método de análisis para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de la concentración utilizando tabletas**

**Tabla 38. Pesos teóricos al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% de la concentración para evaluar los parámetros de desempeño utilizando tabletas**

<b>Muestra</b>	<b>Peso teórico (g)</b>
80% de la concentración	1,0778
90% de la concentración	1,2125
100% de la concentración	1,3473
110% de la concentración	1,4820
120% de la concentración	1,6167

**Anexo 10. Pesos teóricos para la prueba de placebo enriquecido para determinar exactitud**

**Tabla 39. Peso teórico al 80%, 100% y 120% de la concentración de placebo y principio activo para determinar la exactitud del método**

<b>Muestra</b>	<b>Peso placebo (g)</b>	<b>Peso principio activo (g)</b>
80% de la concentración	0,8802	0,1976
100% de la concentración	1,1003	0,2470
120% de la concentración	1,3204	0,2964

**Anexo 11. Pesos teóricos para la prueba de placebo enriquecido macerado para determinar exactitud**

**Tabla 40. Peso teórico al 80%, 100% y 120% de la concentración de placebo enriquecido macerado para determinar la exactitud del método**

<b>Muestra</b>	<b>Peso teórico (g)</b>
80% de la concentración	1,0778
100% de la concentración	1,3473
120% de la concentración	1,6167

**Anexo 12. Pesos teóricos para la prueba de prueba utilizando tabletas sin macerar para determinar exactitud**

**Tabla 41. Peso teórico al 80%, 100% y 120% de la concentración de tabletas sin macerar para determinar la exactitud del método**

<b>Muestra</b>	<b>Peso teórico (g)</b>
80% de la concentración	1,0778
100% de la concentración	1,3473
120% de la concentración	1,6167

**Anexo 13. Pesos teóricos para la prueba de linealidad utilizando placebo enriquecido**

**Tabla 42. Peso teórico según la concentración de la muestra para la prueba de linealidad e intervalo del método utilizando placebo enriquecido**

<b>Muestra</b>	<b>Peso placebo (g)</b>	<b>Peso principio activo (g)</b>
80% de la concentración	0,8802	0,1976
85% de la concentración	0,9376	0,2100
90% de la concentración	0,9903	0,2223

95% de la concentración	1,0452	0,2347
100% de la concentración	1,1003	0,2470
105% de la concentración	1,1553	0,2594
110% de la concentración	1,2103	0,2717
115% de la concentración	1,2654	0,2841
120% de la concentración	1,3204	0,2964

**Anexo 14. Pesos teóricos para la validación del método de análisis que permite determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando placebo enriquecido**

**Tabla 43. Pesos teóricos de placebo y principio activo al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración para evaluar los parámetros de desempeño**

<b>Muestra</b>	<b>Peso placebo (g)</b>	<b>Peso principio activo (g)</b>
85% de la concentración	0,9352	0,2100
95% de la concentración	1,0453	0,2347
100% de la concentración	1,1003	0,2470
105% de la concentración	1,1553	0,2594
115% de la concentración	1,2653	0,2841

**Anexo 15. Datos obtenidos en la evaluación del método farmacopeico para tabletas de sulfato de zinc utilizando materia prima (sulfato de zinc monohidratado)**

**Tabla 44. Datos para calcular los porcentajes de recuperación utilizando materia prima**

<b>Muestra</b>	<b>Peso de la muestra (g)</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>
<b>M1</b> 100% de la concentración	0,2505	13,70
<b>M2</b> 100% de la concentración	0,2509	13,75
<b>M3</b> 100% de la concentración	0,2481	13,20

**Anexo 16. Datos obtenidos en el análisis de las tabletas elaboradas utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU**

**Tabla 45. Datos para calcular los porcentajes de recuperación utilizando polvo de tabletas**

<b>Muestra</b>	<b>Peso de la muestra (g)</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>
<b>M1</b> 100% de la concentración	1,3512	13,50
<b>M2</b> 100% de la concentración	1,3504	13,60
<b>M3</b> 100% de la concentración	1,3501	13,60

**Anexo 17. Datos obtenidos en el análisis del placebo elaborado utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU**

**Tabla 46. Datos de las muestras de placebo**

<b>Muestra</b>	<b>Peso de la muestra (g)</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>
<b>M1</b> 100% de la concentración	1,3538	0,00
<b>M2</b> 100% de la concentración	1,3501	0,00
<b>M3</b> 100% de la concentración	1,3502	0,00

**Anexo 18. Datos obtenidos en el análisis de las muestras del lubricante antifricción utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU**

**Tabla 47. Dato para determinar la posible interferencia del lubricante antifricción**

<b>Muestra</b>	<b>Peso de la muestra (g)</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>
100% de la concentración	0,8304	0,00

**Anexo 19. Datos obtenidos en la prueba de interacción de reactivos**

**Tabla 48. Datos para determinar los resultados de la prueba de interacción de reactivos**

<b>PRUEBA DE INTERACCIÓN DE REACTIVOS</b>							
<b>Muestras</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>Producto</b>	<b>Masa (g)</b>						
Principio Activo	0,2481	0,2478	0,2478	0,2487	0,2469	0,2470	0,2492
Edulcorante	-	0,0142	-	0,0142	0,0132	0,0132	0,0136
Saborizante	0,0236	-	-	0,0269	0,0262	0,0264	0,0278
Diluyente	0,9849	0,9634	0,9778	-	0,9649	0,9611	0,9625
Desintegrante No.1	0,0428	0,0411	0,0414	0,0414	0,0459	0,0412	0,0573
Desintegrante No. 2	0,0478	0,0407	0,0412	0,0523	-	0,0443	0,0448
Lubricante deslizante	0,0069	0,0068	0,0064	0,0066	0,0063	-	0,0061
Lubricante antifricción	0,0053	0,0045	0,0043	0,0047	0,0041	0,0056	-
Volumen consumido (mL)	13,40	13,50	13,50	13,40	13,50	13,50	13,50
%	97,7	98,6	98,6	97,5	98,9	98,9	98,0

**Anexo 20. Datos obtenidos en la evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis que permite determinar de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas**

**Tabla 49. Datos para calcular los resultados de la evaluación de los parámetros del método de análisis para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 85%, 95%, 100%, 105% y 115% de la concentración utilizando tabletas**

Titulación de muestras							
Muestra	Masa (g)	Volumen de titulante (mL)	%	Muestra	Masa (g)	Volumen de titulante (mL)	%
M1 85%	1,1489	11,90	102,2	M1 105%	1,4336	14,70	101,2
M2 85%	1,1477	12,00	103,2	M2 105%	1,4256	14,50	100,4
M3 85%	1,1491	12,00	103,0	M3 105%	1,4299	14,50	100,1
M1 95%	1,2902	13,50	98,3	M1 115%	1,5585	16,40	103,8
M2 95%	1,2862	13,10	93,4	M2 115%	1,5538	16,20	102,9
M3 95%	1,2835	13,25	96,0	M3 115%	1,5527	16,25	103,3
M1 100%	1,3550	14,15	103,0	Blanco	-		
M2 100%	1,3844	13,55	96,6				
M3 100%	1,3612	13,85	100,4				

**Anexo 21. Datos obtenidos en la prueba de linealidad utilizando tabletas**

**Tabla 50. Datos para obtener los resultados de la prueba de linealidad utilizando tabletas**

Titulación de muestras							
Muestra	Masa (g)	Volumen de titulante (mL)	%	Muestra	Masa (g)	Volumen de titulante (mL)	%
M1 70%	0,9500	9,30	95,8	M1 105%	1,4147	14,25	99,4
M1 80%	1,0843	11,00	99,3	M1 110%	1,4912	14,90	98,6
M1 85%	1,1442	11,65	99,7	M1 115%	1,5552	15,20	95,7
M1 90%	1,2283	12,20	98,0	M1 120%	1,6423	16,50	98,3
M1 95%	1,2801	12,45	95,7	M1 130%	1,7604	17,10	95,1
M1 100%	1,3608	13,70	98,5	Blanco	-	0,0	

**Anexo 22. Datos obtenidos en la evaluación de los parámetros de desempeño para el método de análisis que permite determinar de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% utilizando tabletas**

**Tabla 51. Datos para calcular los resultados de la evaluación de los parámetros del método de análisis para determinar la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado al 80%, 90%, 100%, 110% y 120% utilizando tabletas**

Titulación de muestras							
Muestra	Masa (g)	Volumen de titulante (mL)	%	Muestra	Masa (g)	Volumen de titulante (mL)	%
Blanco	-	0,00	-	M1 110%	1,4820	14,70	97,5
M1 80%	1,0778	10,60	96,7	M2 110%	1,4821	14,80	98,1
M2 80%	1,0779	10,50	95,7	M3 110%	1,4820	14,80	98,1
M3 80%	1,0777	10,50	95,8	M1 120%	1,6169	16,20	99,7
M1 90%	1,2122	11,80	95,7	M2 120%	1,6163	16,30	98,5
M2 90%	1,2120	11,90	96,5	M3 120%	1,6168	16,10	98,8

M3 90%	1,2121	12,00	97,3	Placebo 1	1,3472	0,20	-
M1 100%	1,3471	13,10	95,6	Placebo 2	1,3473	0,20	-
M2 100%	1,3472	13,40	97,8	Placebo 3	1,3473	0,20	-
M3 100%	1,3474	13,40	97,7				

**Anexo 23. Datos obtenidos en el análisis del nuevo lote de prueba de placebo utilizando el método de análisis para tabletas de sulfato de zinc de la FEU**

**Tabla 52. Datos de las muestras de placebo del nuevo lote de prueba**

Muestra	Peso de la muestra (g)	Volumen consumido (mL)
M1 100% de la concentración	1,3476	0,00
M2 100% de la concentración	1,3474	0,00
M3 100% de la concentración	1,3478	0,00

**Anexo 24. Datos obtenidos en la prueba de placebo enriquecido para determinar exactitud**

**Tabla 53. Datos para calcular la exactitud de método utilizando placebo enriquecido**

Muestra	Masa placebo (g)	Masa principio activo (g)	Volumen consumido (mL)
80% de la concentración	0,8846	0,1994	10,80
100% de la concentración	1,1011	0,2481	13,50
120% de la concentración	1,3212	0,2974	16,20

**Anexo 25. Datos obtenidos en la prueba de placebo enriquecido macerado para determinar exactitud**

**Tabla 54. Datos para calcular la exactitud de método utilizando placebo enriquecido macerado**

<b>Muestra</b>	<b>Masa (g)</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>
80% de la concentración	1,0779	10,70
100% de la concentración	1,3471	13,40
120% de la concentración	1,6167	16,10

**Anexo 26. Datos obtenidos en la prueba con tabletas sin macerar**

**Tabla 55. Datos para calcular el porcentaje de recuperación utilizando tabletas sin macerar**

<b>Muestra</b>	<b>Masa (g)</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>
80% de la concentración	1,0305	10,00
100% de la concentración	1,3588	13,30
120% de la concentración	1,6418	16,10

**Anexo 27. Datos obtenidos en la prueba de uniformidad de contenido**

**Tabla 56. Datos para determinar la uniformidad de contenido del lote de tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado**

<b>MUESTRAS</b>		
<b>Muestras</b>	<b>Peso de la tableta (g) (Informativo)</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>
<b>M1</b>	0,3039	3,15
<b>M2</b>	0,3015	2,90
<b>M3</b>	0,3008	3,05
<b>M4</b>	0,3057	3,10
<b>M5</b>	0,3044	2,95
<b>M6</b>	0,3001	2,90
<b>M7</b>	0,3019	3,00
<b>M8</b>	0,3006	2,75

<b>M9</b>	0,3017	2,95
<b>M10</b>	0,2995	2,95

**Anexo 28. Datos obtenidos en la prueba de linealidad utilizando placebo enriquecido**

**Tabla 57. Datos para obtener los resultados de la prueba de linealidad utilizando placebo enriquecido**

<b>Muestra</b>	<b>Peso placebo (g)</b>	<b>Peso principio activo (g)</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>	<b>%</b>
80% de la concentración	0,8832	0,1985	10,90	98,9
85% de la concentración	0,9392	0,2081	11,50	99,6
90% de la concentración	0,9931	0,2218	12,40	100,7
95% de la concentración	1,0451	0,2348	12,90	99,0
100% de la concentración	1,1046	0,2472	13,80	100,6
105% de la concentración	1,1595	0,2587	14,30	99,6
110% de la concentración	1,2158	0,2721	15,10	100,0
115% de la concentración	1,2694	0,2840	15,80	100,2
120% de la concentración	1,3272	0,2961	16,40	99,8

**Anexo 29. Datos obtenidos en la validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido**

**Tabla 58. Datos para calcular los resultados de la validación del método de análisis para la determinación de la potencia de las tabletas dispersables de sulfato de zinc monohidratado utilizando placebo enriquecido**

<b>Muestra</b>	<b>Masa placebo (g)</b>	<b>Masa principio activo (g)</b>	<b>Volumen consumido (mL)</b>	<b>%</b>
Blanco	-	-	0,0	-
M1 85%	0,9350	0,2100	11,50	97,8
M2 85%	0,9358	0,2101	11,50	97,7
M3 85%	0,9350	0,2105	11,55	98,0

M1 95%	1,0452	0,2359	12,95	98,9
M2 95%	1,0452	0,2354	12,90	98,7
M3 95%	1,0452	0,2353	12,95	99,2
M1 100%	1,1002	0,2472	13,55	97,9
M2 100%	1,1014	0,2470	13,60	98,3
M3 100%	1,008	0,2475	13,55	97,8
M1 105%	1,1551	0,2594	14,30	99,3
M2 105%	1,1552	0,2593	14,35	99,7
M3 105%	1,1554	0,2595	14,30	99,3
M1 115%	1,2659	0,2842	15,65	98,3
M2 115%	1,2654	0,2846	15,70	98,5
M3 115%	1,2655	0,2840	15,70	98,7
Placebo 1	1,3475	-	0,00	-
Placebo 2	1,3475	-	0,00	-
Placebo 3	1,3471	-	0,00	-

### Anexo 30. Muestra con indicador

**Figura 16. Color de la muestra con indicador**



**Anexo 31. Muestra con indicador y metenamina****Figura 17. Color de la muestra con indicador y metenamina****Anexo 32. Muestra valorada con EDTA****Figura 18. Color del punto final de la muestra**

## Anexo 33. Certificado de análisis de ácido acético glacial

Figura 19. Certificado de análisis del ácido acético glacial



## Certificate of Analysis

1.00063.2500 Acetic acid (glacial) 100% anhydrous for analysis EMSURE® ACS,ISO,  
Reag. Ph Eur  
Batch K50232763

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (alkalimetric)	≥ 99.8	%	99.8	%
Identify	passes test		passes test	
Color	≤ 10	Hazen	< 5	Hazen
Acetaldehyde	≤ 2	ppm	< 2	ppm
Acetic anhydride	≤ 100	ppm	25	ppm
Titrateable base	≤ 0.0004	meq/g	< 0.0004	meq/g
Solidification temperature	≥ 16.3	°C	16.4	°C
Chloride (Cl)	≤ 0.4	ppm	< 0.2	ppm
Phosphate (PO <sub>4</sub> )	≤ 0.4	ppm	< 0.1	ppm
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.5	ppm	< 0.5	ppm
Sulfate (SO <sub>4</sub> )	≤ 0.4	ppm	< 0.4	ppm
Ag (Silver)	≤ 0.005	ppm	< 0.005	ppm
Al (Aluminium)	≤ 0.020	ppm	< 0.010	ppm
As (Arsenic)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Au (Gold)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
B (Boron)	≤ 0.100	ppm	< 0.010	ppm
Ba (Barium)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Be (Beryllium)	≤ 0.005	ppm	< 0.005	ppm
Bi (Bismuth)	≤ 0.050	ppm	< 0.010	ppm
Ca (Calcium)	≤ 0.100	ppm	< 0.020	ppm
Cd (Cadmium)	≤ 0.020	ppm	< 0.010	ppm
Co (Cobalt)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Cr (Chromium)	≤ 0.020	ppm	< 0.010	ppm
Cu (Copper)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Fe (Iron)	≤ 0.050	ppm	< 0.040	ppm
Ga (Gallium)	≤ 0.050	ppm	< 0.010	ppm
Ge (Germanium)	≤ 0.020	ppm	< 0.010	ppm
Hg (Mercury)	≤ 0.005	ppm	< 0.005	ppm
In (Indium)	≤ 0.050	ppm	< 0.050	ppm
K (Potassium)	≤ 0.100	ppm	< 0.050	ppm
Li (Lithium)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Mg (Magnesium)	≤ 0.050	ppm	< 0.010	ppm
Mn (Manganese)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Mo (Molybdenum)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Na (Sodium)	≤ 0.200	ppm	< 0.010	ppm
Ni (Nickel)	≤ 0.020	ppm	< 0.010	ppm
Pb (Lead)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Pt (Platinum)	≤ 0.100	ppm	< 0.050	ppm
Sn (Tin)	≤ 0.050	ppm	< 0.010	ppm
Sr (Strontium)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Ti (Titanium)	≤ 0.050	ppm	< 0.010	ppm

## Certificate of Analysis

1.00063.2500 Acetic acid (glacial) 100% anhydrous for analysis EMSURE® ACS,ISO,  
Reag. Ph Eur  
Batch K50232763

Tl (Thallium)	≤ 0.020	ppm	< 0.010	ppm
V (Vanadium)	≤ 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Zn (Zinc)	≤ 0.030	ppm	< 0.010	ppm
Zr (Zirconium)	≤ 0.050	ppm	< 0.010	ppm
Substances reducing potassium dichromate	passes test		passes test	
Substances reducing potassium permanganate	≤ 20	ppm	< 20	ppm
Evaporation residue	≤ 5	ppm	< 5	ppm
Water	≤ 0.2	%	0.07	%
Dilution test	passes test		passes test	
Minimum shelf life: see product label				

Date of examination (DD.MM.YYYY) 24.04.2018

Dr. Reiner Vogt  
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

## Anexo 34. Certificado de análisis de anaranjado de xilenol

Figura 20. Certificado de análisis de anaranjado de xilenol



### Certificate of Analysis

<b>Catalog Number</b>	131405
<b>Product Description</b>	Xylenol Orange tetrasodium salt, ACS
<b>CAS Number</b>	3618-43-7
<b>Lot Number</b>	50001989

#### Test Results

	<u>Specifications</u>	<u>Results</u>
<b>Appearance</b>	Dark red to dark brown crystalline powder	Dark red-brown powder
<b>Clarity of Solution (0.1 g/100 ml of water)</b>	To pass test	Passes test
<b>Suitability for Zinc Titration</b>	To pass test	Passes test
<b>Loss on drying (at 110°C/1 hr)</b>	≤ 10.0%	5.65%

This certificate of analysis has been electronically generated and is valid without a signature.

BEANTOWN CHEMICAL CORPORATION, 9 SAGAMORE PARK ROAD, HUDSON NH 03051

WWW.BEANTOWNCHEM.COM TOLL FREE: 1-844-891-6306 EMAIL: TECHNICAL@BEANTOWNCHEM.COM

## Anexo 35. Certificado de análisis de nitrato de potasio

Figura 21. Certificado de análisis de nitrato de potasio



## Certificate of Analysis

1.05063.0500 Potassium nitrate for analysis EMSURE® ISO, Reag. Ph Eur  
Batch AM0981263

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (alkalimetric)	≥ 99.0	%	100.0	%
pH-value (5 %; water)	5.0 - 7.5		5.5	
Chloride (Cl)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Iodate (IO <sub>3</sub> )	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Nitrite (NO <sub>2</sub> )	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Phosphate (PO <sub>4</sub> )	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Sulfate (SO <sub>4</sub> )	≤ 0.003	%	≤ 0.003	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Ca (Calcium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Cu (Copper)	≤ 0.0001	%	≤ 0.0001	%
Fe (Iron)	≤ 0.0003	%	≤ 0.0003	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.0015	%	≤ 0.0015	%
Na (Sodium)	≤ 0.02	%	≤ 0.02	%
NH <sub>4</sub> (Ammonium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Pb (Lead)	≤ 0.0001	%	≤ 0.0001	%

Corresponds to ISO, Reag. Ph Eur

Date of release (DD.MM.YYYY) 27.10.2017  
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 28.02.2021

Claudia Wiegand  
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

## Anexo 36. Certificado de análisis de metenamina

## Figura 22 Certificado de análisis de metenamina



## Certificate of Analysis

1.04343.0100 Methenamine GR for analysis Reag. Ph Eur  
Batch K48006643

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (perchloric acid titration)	≥ 99.5	%	100.0	%
Identity (IR-spectrum)	passes test		passes test	
Appearance	colorless or white to almost white crystalline powder		passes test	
pH (100 g/l, water)	7.0 - 10.0		7.0 - 10.0	
Chloride (Cl)	≤ 20	ppm	≤ 20	ppm
Sulphate (SO <sub>4</sub> )	≤ 50	ppm	≤ 50	ppm
Heavy metals (as Pb)	≤ 10	ppm	≤ 10	ppm
NH <sub>4</sub> (Ammonium)	≤ 100	ppm	≤ 100	ppm
Sulfated ash (800 °C)	≤ 0.05	%	≤ 0.05	%

Date of release (DD.MM.YYYY) 04.07.2016  
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.07.2021

Dr. Ralf Burgert  
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

## Anexo 37. Certificado de análisis de EDTA

## Figura 23. Certificado de análisis de EDTA



## Certificate of Analysis

1.08418.0100 Titriplex® III for analysis (ethylenedinitrietetraacetic acid, disodium salt dihydrate) ACS,ISO,Reag. Ph Eur  
 Batch K51097418

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (complexometric; calculated as dihydrate)	99.0 - 101.0	%	99.8	%
Identity (IR-spectrum)	passes test		passes test	
Identity (Complexation)	passes test		passes test	
Identity (Sodium)	passes test		passes test	
Appearance	passes test		passes test	
Appearance of solution (50 g/l; water)	passes test		passes test	
pH (50 g/l; water)	4.0 - 5.0		4.4	
In water insoluble matter	≤ 0.003	%	≤ 0.003	%
Chloride (Cl)	≤ 0.004	%	≤ 0.004	%
Sulfate (SO <sub>4</sub> )	≤ 0.01	%	≤ 0.01	%
Cyanide (CN)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Ca (Calcium)	passes test		passes test	
Cu (Copper)	≤ 0.0001	%	≤ 0.0001	%
Fe (Iron)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Pb (Lead)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Nitrioltriacetic acid (HPLC)	≤ 0.05	%	0.01	%
Loss on drying (150 °C; 6 h)	8.7 - 11.4	%	9.5	%

Date of release (DD.MM.YYYY) 07.02.2019

Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 29.02.2024

Peter Schaub  
 Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.