



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE QUÍMICA

**“VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR
MAGALDRATO Y SIMETICONA EN SUSPENSIÓN ORAL EN EL
LABORATORIO- NEOFÁRMACO”**

Trabajo de titulación

TIPO: Proyecto de Investigación

Presentado para obtener el grado académico de:

QUÍMICO

AUTOR: JUAN DANIEL LAGUA CHANGO

DIRECTOR: Dr. ROBERT ALCIDES CAZAR RAMÍREZ PhD.

Riobamba–Ecuador

2021

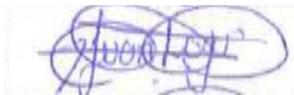
© 2021, **Juan Daniel Laguna Chango**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos por cualquier medio o procedimiento incluyendo cita bibliográfica del documento siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, **JUAN DANIEL LAGUA CHANGO** declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos, Los textos en el documento que provienen de otras fuentes han sido citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación. El patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 05-marzo-2021.



Juan Daniel Laguna Chango

CI: 180479060-6

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE
CHIMBORAZO FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE QUÍMICA**

El Tribunal del trabajo de titulación científica certifica que: El trabajo de titulación **VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR MAGALDRATO Y SIMETICONA EN SUSPENSIÓN ORAL EN EL LABORATORIO-NEOFÁRMACO**, realizado por el señor **JUAN DANIEL LAGUA CHANGO**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Dr. Carlos Pilamunga Capus PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 Firmado electrónicamente por: CARLOS PILAMUNGA	05 Marzo 2021
Dr. Robert Alcides Cazar Ramírez DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	 Firmado electrónicamente por: ROBERT ALCIDES CAZAR RAMIREZ	05 Marzo 2021
Dr. Ángel Rigoberto Silva Delgado MIEMBRO DEL TRIBUNAL	 ANGEL RIGOBERTO SILVA Digitally signed by ANGEL RIGOBERTO SILVA DELGADO Date: 2021.04.21 20:09:55 -05'00'	05 Marzo 2021

AGRADECIMIENTO

Dentro de este camino por la vida en un paso muy importante dirigido a mi carrera profesional quiero expresar mis más grande agradecimientos en primer lugar a Dios quien me acompañó me guio y cuido con su santo espíritu, a mis padres Juan Elías, María Piedad ya que sin ellos nada de esto fuera posible bajo sus consejos, ánimos y corrección me forjaron para hoy en día sentir la dicha de enorgullecer sus vidas un poco más, día tras día sus palabras decían “HIJO TU PUEDES” me impulsaron a tomar fuerzas, coraje y valentía hacia un sueño que día a día se hacía realidad, Bryan mi amigo y único hermano quien con su compañía llena mi vida de felicidad, Mary mi compañera de aventuras, consejos y apoyo quien estuvo junto a mí en mis momento difíciles y exitosos de mi vida, un pilar fundamental de este gran sueño tuvo parte la Sra. Silvia Ortega de Peña quien abrió las puertas de su prestigiosa Empresa “LABORATORIO NEOFÁRMACO” a una persona casi desconocida y temerosa de una nueva etapa de vida, en dicha prestigiosa empresa encontré destrezas y habilidades que aprendí en cada momento de este gran proyecto junto a todos sus colaboradores, Dr. Carlitos Pazmiño una persona y mentor extraordinario que con sus conocimientos y sabiduría moldeó mis capacidades dentro del laboratorio demostrándome que si podía, BqF. Melissa Fiallos la persona quien me guio, asesoro e hizo que todo este proyecto sea posible bajo su guía y sabiduría compartió con mucho respeto y paciencia sus conocimientos y habilidades hacia mi persona, Dra. Roció Balladares con su profesionalismo y corazón de madre me apoyo y motivo para seguir adelante, grandes amigos Christian D, Roberto S, José A grandes amigos que hicieron de Neofarmaco un hogar más para mí, Kevin C. aquella gran amistad que durante esta etapa académica con alegrías, ocurrencias y grandes momentos me hizo sentir un miembro más de su ciudad Riobamba, con gran aprecio y admiración hacia la Familia Peña Ortega y todos sus colaboradores les agradezco y felicito por ser formadores de grandes profesionales tanto en lo académico como en el título de buenas personas.

Juan

ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO.....	V
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	VI
ÍNDICE DE TABLAS.....	IX
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XI
RESUMEN.....	XIII
SUMMARY.....	XIV
INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	2
OBJETIVOS.....	3
OBJETIVO GENERAL.....	3
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	3
CAPÍTULO I	
1. MARCO TEÓRICO.....	4

1.1.	ANTECEDENTE DE INVESTIGACIÓN.....	4
1.2.	MARCO TEÓRICO.....	5
1.2.1.	INFORMACIÓN DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO.....	5
1.2.2.	MÉTODOS ANALÍTICOS.....	8
1.2.3.	VALIDACIÓN.....	9
1.2.4.	VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.....	10
1.3.	BASES CONCEPTUALES.....	22
1.4.	BASES LEGALES.....	24

CAPÍTULO II

2.	<u>MARCO METODOLÓGICO</u>	25
2.1.	TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	25
2.1.1.	SEGÚN EL OBJETIVO.....	25
2.1.2.	SEGÚN EL NIVEL DE PROFUNDIZACIÓN EN EL OBJETO DE ESTUDIO.....	25
2.1.3.	SEGÚN LA MANIPULACIÓN DE VARIABLES.....	25
2.1.4.	SEGÚN EL TIPO DE INFERENCIA.....	26
2.1.5.	SEGÚN EL PERIODO TEMPORAL.....	26
2.2.	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	26
2.2.1.	DISEÑO EXPERIMENTAL.....	26
2.3.	IDENTIFICACIONES VARIABLES.....	27
2.4.	PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS.....	28
2.4.1.	<i>MATRIZ DE CONSISTENCIA</i>	28
2.4.2.	<i>LOCALIZACIÓN DEL ESTUDIO</i>	33
2.5.	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	33
2.6.	MUESTRA.....	34
2.6.1.	<i>MÉTODO DE MUESTREO</i>	34
2.7.	TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	34
2.7.1.	<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL</i>	35
2.8.	MODELO.....	36
2.9.	MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS.....	36
2.1.1.	<i>MATERIALES</i>	36

2.1.2. EQUIPOS.....	37
2.1.3. CONDICIONES DE OPERACIÓN.....	37
2.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	38
2.2.1. PREPARACIÓN DE SOLUCIONES.....	38
2.2.2. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS.....	39
2.2.3. PARÁMETROS DE DESEMPEÑO A EVALUAR.....	40
2.2.4. DISEÑO EXPERIMENTAL ESTÁNDAR MAGALDRATO.....	45
2.2.5. DISEÑO EXPERIMENTAL ESTÁNDAR MAGALDRATO.....	46
2.2.6. REGISTRO Y REVISIÓN DE DATOS.....	49

CAPÍTULO III

3. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	54
3.1. DESARROLLO DEL MÉTODO VALIDADO.....	54
3.1.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	54
3.1.2. EXACTITUD.....	70
3.1.3. ESTABILIDAD.....	81

CONCLUSIONES.....	90
--------------------------	-----------

RECOMENDACIONES.....	92
-----------------------------	-----------

BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-2. Criterios de Aceptación.....	27
Tabla 2-2 Matriz de consistencia.....	29
Tabla 3-2 Operacionalización de las variables	32
Tabla 4-2 Equipos	37
Tabla 5-2 Condiciones	37
Tabla 6-2 Preparación Estándar Magaldrato. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021	38
Tabla 7-2 Preparación Estándar Simeticona. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021	39
Tabla 8-2 Condiciones retrotitulación principios activos para parámetro de selectividad. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021	40
Tabla 9-2 Condiciones retrotitulación principios activos para parámetro de selectividad. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021	40
Tabla 10-2 Pesos y diluciones para parámetro de Linealidad. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021	41
Tabla 11-2 EstandarMagaldrato-Factores de parámetro de Robustez. Laboratorio NEOFARMACO	44
Tabla 12-2 Factores diseño experimental NEOFARMACO.....	45
Tabla 13-2 Estándar Simeticona Factores para parámetro de Robustez. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021	45
Tabla 14-2 Estándares Magaldrato y Simeticona periodos de tiempo para análisis de estabilidad. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.....	47
Tabla 15-2 Pesos y diluciones para parámetro de Estabilidad. Estándares Magaldrato y Simeticona Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.....	47

Tabla 16-2 Condiciones para el parámetro de Degradación Forzada. Estándares Magaldrato y Simeticona Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.....	48
Tabla 17-2 Criterios de aceptación en base a normativa y los resultados del proyecto. Laboratorios NEOFARMACO. Ambato, 2021.	49
Tabla 1-3 Resultados del ensayo Selectividad para Estándares Magaldrato y Simeticona. Laboratorios NEOFARMACO. Ambato, 2021.	54
Tabla 2-3 Resultados del análisis de linealidad Magaldrato Estándar NEOFARMACO. Ambato, 2021.	59
Tabla 3-3 Resultados del análisis de linealidad Simeticona Estándar NEOFARMACO. Ambato, 2021.	60
Tabla 4-3 Resultados del análisis de linealidad de los estándares Magaldrato y Simeticona. Laboratorios NEOFARMACO. Ambato, 2021	62
Tabla 5-3 Resultados del análisis de linealidad de los estándares Magaldrato y Simeticona Laboratorios NEOFARMACO. Ambato, 2021.	70
Tabla 6-3 Resultados del ensayo de Repetibilidad del sistema y método para Estándares de Magaldrato y Simeticona, Precisión Intermedia de los estándares evaluados. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.	71
Tabla 7-3 Resultados del parámetro de estabilidad de la muestra para estándares Magaldrato y Simeticona. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2020.	81
Tabla 8-3 Condiciones óptimas alcanzadas en base al ensayo de Robustez para estándar Magaldrato Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.....	83
Tabla 9-3 Condiciones óptimas alcanzadas en base al ensayo de Robustez para estándar Simeticona Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.....	84
Tabla 10-3 Resultados del ensayo de Degradación Forzada de la muestra para estándares Magaldrato y Simeticona. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021	86

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-3 Curva de titulación	56
Figura 2-3 Espectroscopia IR Principios activos Simeticona USP.	57
Figura 3-3 Espectroscopia IR Principios activos Simeticona.	58
Figura 4-3 Linealidad estándar Magaldrato.....	67
Figura 5-3 Gráfico de residuos estándar Magaldrato.....	68
Figura 6-3 Linealidad placebo cargado Magaldrato.	68
Figura 7-3 Gráfico de residuos placebo cargado Magaldrato.	69
Figura 8-3 Linealidad placebo cargado Simeticona.....	69
Figura 9-3 Gráfico de residuos placebo cargado Simeticona.....	70
Figura 10-3 Densidades suavizadas estándar Magaldrato	74
Figura 11-3 Gráfico de cantiles estándar Magaldrato.....	75
Figura 12-3 Densidades Suavizadas placebo cargado Magaldrato	76
Figura 13-3 Gráfico de cantiles placebo cargado Magaldrato.	77
Figura 14-3 Densidades suaves estándar Simeticona	77
Figura 15-3 Gráfico de cantiles estándar Simeticona.	79
Figura 16-3 Densidades Suavizadas placebo cargado Simeticona.....	79
Figura 17-3 Gráfico de cantiles placebo cargado Simeticona.....	80
Figura 18-3 Diagrama de Pareto Estandarizado para la cantidad de principio activo obtenido en los factores evaluados Magaldrato.	83
Figura 19-3 Superficie-respuesta estimada para estándar Magaldrato.....	84

Figura 20-3 Diagrama de Pareto Estandarizado para la cantidad de principio activo obtenido en los factores evaluados Simeticona.	84
Figura 21-3 Superficie-respuesta estimada para estándar Simeticona.	85

RESUMEN

El presente trabajo de titulación se desarrolló con el objetivo de validar el método analítico para la determinación de Magaldrato y Simeticona en Suspensión Oral en el Laboratorio Neofármaco Cía. Ltda., para lo cual se evaluó los principios de Magaldrato y Simeticona presentes en la forma farmacéutica de suspensión oral y el rango de la metodología analítica desarrollada para establecer las condiciones óptimas para el control en el proceso de producto terminado al iniciar el ensayo de los principios activos en el análisis de rutina. En cuanto a la metodología establecida en el desarrollo se utilizó la cuantitativa, aplicada, explicativa, experimental y transversal. La población estaba comprendida principalmente la suspensión oral semielaborados en la empresa NeoFármaco Cía. Ltda. Entre los principales resultados se demostró que para la forma farmacéutica de Suspensión Oral el análisis se desarrolló mediante porcentajes de discrepancia tanto para Magaldrato estándar vs Placebo cargado (Magaldrato más excipientes) 4,4233%, Magaldrato con principios activos 1,4744% y Simeticona con placebo cargado 4,1899%, Simeticona con principios activos 1,9130% En base a los resultados obtenidos podemos afirmar que los porcentajes de Discrepancia de los principios activos se encuentran dentro del rango de aceptación, en base a la especificación antes declarada, Así también, se determinó que en relación a la selectividad el parámetro de porcentaje fue de 4,4233% en el Magaldrato STD vs Placebo cargado y de 1,4744% en Magaldrato STD vs Simeticona STD. Se estableció como recomendación establecer protocolos de seguimiento a las investigaciones acorde a las materias primas que se implementen dentro del Laboratorio NeoFármaco bajo condicionantes externos o internos lo cual debe ser estipulado dentro de las investigaciones futuras y adicionalmente se recomienda a la universidad fomentar este tipo de investigaciones que ayudan al desarrollo del sector industrial y ayudan al bienestar de la población en general.

Palabras clave: PLACEBO, GRAVIMETRIA, POTENCIOMETRIA, EXCIPIENTES, SUSPENSION ORAL, VALIDACION, PLACEBO CARGADO, RETROTITULACION

**LUIS
ALBERTO
CAMINOS
VARGAS**

Firmado digitalmente por
LUIS ALBERTO CAMINOS
VARGAS
Nombre de reconocimiento
(DN): c=EC, o=RICBAMBA,
ou=UNIVERSIDAD TECNICA
DE BOLIVIA, cn=LUIS ALBERTO CAMINOS
VARGAS
Fecha: 2021.04.16 07:57:58
+0500'



1029-DBRAI-UTP-2021

SUMMARY

This titling work was developed with the aim of validating the analytical method for determination of Magaldrate and Simethicone in Oral Suspension at the Neofármaco Laboratory. Cia Ltda., for which the principles of Magaldrate and Simethicone present in the form oral suspension pharmaceutical and the range of analytical methodology developed to establish optimal conditions for control in the finished product process at the start of the testing of the active substances in routine analysis. As for the methodology established in the development quantitative, applied, explanatory, experimental and cross-cutting was used. The population was including mainly semi-finished oral suspension in Neofármaco Cía. Ltda. Among the main results it was shown that for the pharmaceutical form of Oral Suspension the analysis was developed by discrepancy percentages for both Standard Magaldrate vs Placebo (Magaldrate plus excipients) 4.4233%, Magaldrate with active substances 1.4744% and Simethicone with placebo loaded 4,1899%, Simethicone with active substances 1,9130% Based on results obtained we can say that the percentages of discrepancy of the active ingredients are within the acceptance range, based on the specification stated above, as well as, it was determined that in relation to selectivity the percentage parameter was 4.4233% in the Magaldrate STD vs Placebo loaded and 1.4744% in Magaldrate STD vs Simethicone STD. herself established as a recommendation to establish follow-up protocols to investigations in line with raw materials that are implemented within the Neo-Pharmaceutical Laboratory under conditions external or internal investigations which must be stipulated within future investigations and additionally it is recommended that the university encourage this type of research that helps the development of the and help the well-being of the general population.

Keywords: PLACEBO, GRAVIMETRY, POTENTIOMETRY, EXCIPIENTS, ORAL SUSPENSION, VALIDATION, LOADED PLACEBO, RETROTITULATION

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador, conforme al registro 889 (8 noviembre de 2013) establecido por la reforma al reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura que son presentadas a nivel mundial de la salud; en tal cuerpo legal se incorpora este reglamento que es de cumplimiento obligatorio para los diversos laboratorios farmacéuticos domiciliados dentro del Ecuador a fin de que se desarrollen o fabriquen medicamentos ya sean de empaque primario o secundario (Suárez, 2015 p. 54).

En la empresa NeoFármaco Cía. Ltda. surge la necesidad de validar sus procesos analíticos tanto de la materia prima como de especialidades farmacéuticas por la exigencia establecida en la Agencia de Control, Regulación y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) sobre la gestión de “Análisis de Laboratorio de Medicamentos, Productos Naturales, Dispositivos Médicos, Reactivos Bioquímicos” determinada en el Estatuto orgánico Resolución 16 del ARCSA en el apartado 8 en el cual se establece como requisito los informes de validación de los métodos de ensayo (ARCSA, 2017). Además, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) en su guía Q2 (R1 y R2) da pautas de cómo llevar a cabo validaciones analíticas en la industria farmacéutica como recomendación para lograr resultados satisfactorios en sus análisis (ICH Q2, 1994). Por esta razón, la especificación, aprobación y documentación de procesos mediante una validación analítica es vital para que la industria farmacéutica pueda garantizar la inocuidad de los productos, así como su respectivo almacenamiento y distribución.

Las especificaciones de calidad de los materiales farmacéuticos utilizados para determinar las características biológicas de la sustancia activa y la forma comercial del fármaco deben ser monitoreadas en base a las especificaciones establecidas y verificadas durante el proceso de fabricación del producto.

Formulación del problema

¿Cómo influye la validación del método analítico para determinar el magaldrato y simeticona en la forma farmacéutica de suspensión oral dentro de la empresa Neofármaco?

Justificación

La empresa NeoFármaco Cía. Ltda., y otras industrias farmacéuticas requieren que exista una evidencia documental de métodos analíticos, procesos, calidad y sistemas de limpieza que otorgan una garantía de seguridad (AEFI, 2001); además de garantizar efectos relacionados con el contexto interno de la empresa. Por tanto, el presente trabajo permitirá verificar que los datos obtenidos durante los análisis de control de calidad de la forma farmacéutica de suspensión Oral cumplan con las especificaciones requeridas, realizadas en base a los procesos de validación establecidos por la USP 42 Farmacopea Estadounidense (1225) y metodologías internas NeoFármaco. El uso de equipos instrumentales como método analítico para la determinación de Magaldrato y Simeticona se justifica por su elevada sensibilidad, fácil adaptación a las determinaciones cuantitativas exactas, es adecuado para la separación de sustancias no volátiles o lábiles al calor, especialmente en muchos campos de la ciencia y la sociedad, y su amplia aplicabilidad a las sustancias más importantes en la industria.

El método analítico ha de demostrar selectividad, exactitud, precisión, robustez, estabilidad, Incertidumbre de la medición, linealidad y rango dentro de lo establecido por organismos nacionales e internacionales y así garantizar que el mismo permite obtener resultados fiables siempre y cuando se trabaje con los mismos excipientes y principios activos (AEFI, 2001).

La empresa NeoFármaco Cía. Ltda., proporcionará los recursos técnicos, reactivos e insumos instrumentales y demás materiales para llevar a cabo la investigación, puesto que es de interés mutuo la validación de la metodología analítica establecida para la determinación de Magaldrato y Simeticona en Suspensión oral

Objetivos

Objetivo General

Validar el método analítico para la determinación de Magaldrato y Simeticona en Suspensión Oral en el Laboratorio NEOFÁRMACO Cía. Ltda.

Objetivos Específicos

- Evaluar los principios activos de Magaldrato y Simeticona presentes en la forma farmacéutica de suspensión oral.
- Verificar la selectividad, exactitud, precisión, robustez, estabilidad, incertidumbre de la medición, linealidad y rango de la metodología analítica desarrollada.
- Establecer las condiciones óptimas de trabajo de la metodología analítica validada para el control en proceso de producto terminado en el momento de iniciar el ensayo de los principios activos en el análisis de rutina.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedente de Investigación

En la ciudad de Ambato en la empresa Neo Fármaco surge la necesidad de desarrollar un trabajo de titulación que ejecute la validación de la metodología analítica para la determinación de Magaldrato y Simeticona en formas farmacéuticas de suspensión oral; de este estudio se toma como referencias los procesos de validación en base a la USP 42 Farmacopea Estadounidense (1225) y metodologías internas NeoFármaco ya que igualmente se determina Magaldrato y Simeticona en forma farmacéutica de suspensión oral.

Los procesos de validación en formas farmacéuticas, así también como en medicamentos semielaborados y elaborados se ha considerado de interés en la Universidad Pontificia Javeriana, Bogotá en el año 2018 en donde, se realizó una validación para la determinación y cuantificación de principios activos concluyéndose que el método usado cumplía con parámetros de robustez, selectividad, repetitividad, linealidad, exactitud, límite de detección por ésta razón el método era adecuado para evaluar la muestra frente a diversos estándares (VELANDIA, 2008). En Ecuador en un producto farmacéutico elaborado por empresas Farmacéuticas debe cumplir con parámetros tales como linealidad, selectividad, repetitividad, robustez, exactitud, degradación forzada, por ende, el método se consideró válido para la evaluación del medicamento al cuantificar su principio activo. En la Universidad de Guayaquil en el año (2017) se realizó un análisis del cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura en la elaboración de un medicamento a base de Simeticona y Magaldrato el cual se realizó con la finalidad de verificar el cumplimiento óptimo de las buenas prácticas de manufactura, evidenciando con datos estadísticos los resultados de los ensayos fisicoquímicos realizados por el departamento de Control de calidad a una forma farmacéutica suspensión a base de Simeticona y Magaldrato, la validación permite obtener un resultado óptimo y un alto grado de aceptación dentro de las industrias farmacéuticas (DURAN, 2017, p. 76).

1.2. Marco Teórico

1.2.1. Información del laboratorio farmacéutico

- Neofármaco Cia. Ltda

Neofármaco es una empresa ambateña comprometida con la calidad, integridad, profesionalismo, honestidad y el respeto, que ha venido garantizando la eficacia y la seguridad de sus productos desde el año 1969 con precios razonables (Neofármaco, 2012).

Entre sus principales ideales se encuentra brindar a la comunidad medicinas saludables con la más alta calidad, excelentes efectos de exhibición y precios razonables en el mercado.” Estos ideales son la base establecida por Laboratorios NeoFármaco (ahora una de las empresas farmacéuticas más importantes del país).

A la vanguardia del cuidado de la salud, NeoFármaco cuenta con una brillante trayectoria de 50 años en el mercado farmacéutico ecuatoriano, se elaboran productos ampliamente aceptados por el cuerpo Médico y sus pacientes mereciendo un especial reconocimiento por su calidad y éxito terapéutico. Entre las marcas más destacadas se puede mencionar: Apetitol, Yodosali, Topic Bucal, línea de Jabones Naturales del Dr. Peña, Gastrogel, entre otros.

Los productos de NeoFármaco se encuentran repartidos por todo el país a través de la cadena principal y farmacias independientes, su mejor calidad, apariencia y precio accesible en el mercado, hacen que el portafolio empresarial sea de primera elección por las personas para preservar su salud. (NEOFÁRMACO, 2019).

- Misión

Elaborar y comercializar productos farmacéuticos, naturales y cosméticos que cumplan con las más estrictas normas de calidad, producidos con las mejores materias primas e insumos a nivel mundial, con excelentes presentaciones y a precios razonables en el mercado. (NEOFÁRMACO, 2019).

- Visión

Convertirnos en una empresa LÍDER a nivel nacional y PARTICIPANTE ACTIVA a nivel internacional con productos farmacéuticos, naturales y cosméticos, que se integren y se adapten a las exigencias de los mercados. (NEOFÁRMACO, 2019).

- Medicamentos anti flatulentos

Los medicamentos anti flatulentos son unos fármacos utilizados para el alivio y la prevención del exceso de acumulación de gases intestinales. Estos compuestos químicos rompen con los gases atrapados en tracto digestivo disminuyendo y acabando con los dolores abdominales y las náuseas propias de estas patologías (Reyes, 2019).

Fármacos como simeticona y dimeticona ayudan a contrarrestar los síntomas de la flatulencia, por lo que Benedí y Romero (2006) determinan que:

La dimeticona es un silicón inerte, polímero lineal de siloxanos metilados (200-300 unidades, en función de su viscosidad), con propiedad tenso activa que disminuye la tensión superficial de las burbujas mucogaseosas, causantes de la retención de gases (p.46).

Esto permite una desintegración y evita su misma formación, provocando un efecto carminativo y anti flatulento, se trata de un agente antiespumante, dado que la dimeticona es considerada fisiológicamente inerte y no es absorbida en tracto gastrointestinal provocando la no alteración de las secreciones ni la absorción de nutrientes, una vez que se haya administrado de manera oral, y se elimina sin cambio en las heces, la dimeticona no se absorbe por el tracto gastrointestinal, además de que no altera las secreciones ni tampoco la absorción de nutrientes, se encuentra indicada para la flatulencia, el meteorismo, la distensión abdominal la dispepsia, el tránsito intestinal lento y la flatulencia posparto o posquirúrgica, además sirve de gran utilidad en el tratamiento de síntomas de la flatulencia, además de los efectos adversos a la dimeticona son, en general leves y transitorios, las principales características excepcionalmente, estreñimiento, diarrea o regurgitación cuando se emplean dosis altas. Son posibles las reacciones de hipersensibilidad. Se encuentra en comprimidos que deberán ser masticados completamente antes de tragarlos. Las gotas pueden administrarse solas o diluidas en cualquier líquido (Antiflatulentos, 2006).

- Magaldrato

Soledispa (2017) establece lo siguiente:

Corresponde al complejo de aluminato de magnesio hidratado, el cual reacciona de manera química para poder inhibir o neutralizar el ácido clorhídrico que se encuentra dentro del estómago de una manera rápida o prolongada, provocando que existan un incremento del PH gástrico originando un alivio en los diferentes síntomas de hiperacidez, su uso clínico se recomienda para dar alivio gástrico, y se mantienen vinculadas con hiperacidez como acidez en el estómago y ardores en adultos; en niños no se encuentran autorizados su debida administración (p.16).

Su mecanismo de acción corresponde a un antiácido no absorbible, complejo aluminato de magnesio hidratado con la debida estructura reticular, lo cual reacciona con ácido gástrico en etapas como: taponamiento rápido el ácido clorhídrico estomacal seguido de un determinado efecto antiácido sostenido (p.16).

El uso del magaldrato se debe a la acidez de estómago, pirosis, indigestión, ardor de estómago, hiperacidez que se encuentra asociada a las úlceras dentro del estómago o en el duodeno, porción inicial del intestino delgado (p.16).

- Simeticona

También conocido como dimetilpolisiloxano corresponde a una silicona inerte con una acción carminativa benéfica, ya que ayuda a prevenir la formación de gases en el tubo digestivo y ayuda a la eliminación de los mismos, y actúa de manera diferente sobre las burbujas gastrointestinales al lograr desintegrarlas o prevenir su misma formación, permitiendo disminuir la tensión superficial del moco gastrointestinal y evitando la retención de gases, flatulencia, la timpanización y el meteorismo, es un agente anti flatulento, activo por vía oral, que se utiliza para aliviar el dolor y las molestias abdominales ocasionadas por la presión de un exceso de gases (Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica, 2010).

La simeticona es un agente líquido de color gris viscoso y traslúcido, el mismo que posee acción antiespumígena que llega a eliminar el gas del tracto gastrointestinal, además se recomienda su utilización en cuadros clínicos, los mismos gases que constituyen un determinado problema de salud, y se considera a esta droga como fisiológicamente inerte y desprovista de toxicidad; su mecanismo de acción consiste en dispersar e inhibir la formación de burbujas de gases que se encuentran rodeadas

de mucosidades mermando la tensión superficial de burbujas, lo que es considerada como un agente antiespumante, y puede ser empleada sola o combinada con diferentes drogas para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, por lo que, ha dado buenos resultados, además se aplica a su vez en el manejo de diferentes trastornos funcionales digestivos en lactantes (Soledispa, 2017).

- Carbón activado

Su mecanismo de acción es la adsorción de gases que se encuentran presentes en el tubo gastrointestinal, que los arrastra con él hasta que se excretan con las heces, de tal manera que se eliminan los gases intestinales y se evita la distensión abdominal y el meteorismo, el problema del meteorismo, tanto para la simeticona como para el carbón activado, radica en que el paciente lo identifica como aumento de volumen abdominal o sensación de “burbuja grande a tensión” en el abdomen. No se conoce su fisiopatología, pero no parece ser el aumento del gas intestinal, sino las anomalías en el reflejo de distensión y la propulsión del gas, los efectos secundarios de este compuesto pueden incluir diarrea, estreñimiento, vómito y ennegrecimiento en las heces, pueden tener interferencia con la absorción de diferentes medicamentos de modo simultáneo, además se considera que está contraindicado en el caso de disminución o incluso ausencia de peristaltismo, esto es un signo inminente de perforación, obstrucción o incluso de hemorragia (Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica, 2010).

1.2.2. Métodos Analíticos

Es un modo ordenado de realizar actividades, aplicando una técnica analítica con el fin de obtener los elementos constitutivos de la muestra a analizar mediante una descomposición completa de la misma.

El método analítico es aquel método de investigación que se basa en la clasificación de un todo, clasificando en sus diferentes partes o elementos para poder observar las causas, naturales y los efectos de los mismos; el análisis consiste en la observación y examen de un determinado hecho en particular, para lo cual es necesario conocer la naturaleza del mismo fenómeno y objeto que se estudia para poder comprender su esencia, este método permite conocer más acerca del objeto de estudio, con lo que permite: explicar, hacer analogías, comprender mejor el comportamiento y establecer nuevas teorías en base al tema tratado.

1.2.3. Validación

La validación es aquel método de ensayo primordial que es utilizado cuando se desea obtener resultados que son técnicamente válidos, exactos, y confiables, sin embargo, es necesario tener conocimiento acerca de la importancia de la validación, por qué se debe realizar, cuando es necesario que se lo realice y conocer de manera exacta lo que se necesita realizar para que sea eficientemente (Velasategui, 2011).

A través de la verificación, puede utilizar diferentes pruebas escritas y pruebas objetivas para determinar que un método o proceso puede cumplir con los requisitos de una aplicación esperada específica y establecer diferentes fuentes de variabilidad que puedan afectar su desempeño, mientras que la verificación de métodos analíticos es principalmente para controlar las funciones apropiadas utilizadas en combinación con métodos y equipos en diferentes procedimientos analíticos convencionales; la verificación de métodos analíticos cumple con los principales requisitos para obtener la certificación de "Buenas Prácticas de Fabricación para la Fabricación de Productos Farmacéuticos" (GMP), y Se establece la certificación Las garantías de los medicamentos y las especificaciones que deben aplicarse a los medicamentos y formularios. Se permite el adecuado desarrollo de métodos analíticos establecidos con resultados analíticos fiables, y también se puede asegurar que cumplen con las especificaciones necesarias para la venta directa (Suárez, 2015).

En el presente trabajo de investigación aplicando el concepto de validación se puede definir qué validación es un proceso en el que se establece mediante la utilización de diferentes estudios de laboratorio que detallan los parámetros de desempeño del método de investigación que cumplan con todas las especificaciones necesarias y tengan relación con su utilización prevista.

- Importancia de la validación

Aguirre (2013) establece que los principales objetivos que son primordiales de una validación son: establecer un método y adicionalmente se refleja en medios estadísticos y evaluaciones cualitativas eso desde el punto de vista del laboratorio, es así como surge la importancia de una buena validación a través de la verificación de la calidad asegurando que los datos obtenidos cumplen con la calidad deseada, brindando seguridad y respaldo. La validación proporciona criterios para el rechazo o de análisis de lecturas fuera del rango, el proceso de validación está acompañado por la transferencia de métodos validados entre laboratorios, siendo útiles para diferentes establecimientos (p.7).

1.2.4. Validación de métodos analíticos

Desde el punto de vista analítico la validación, se lo puede definir como el establecimiento de la certeza experimental que se encuentra documentada de que un determinado procedimiento analítico conducirá con un adecuado y elevado grado de seguridad en base a la obtención de resultados que sean precisos y exactos, dentro de todas las especificaciones y los debidos atributos de calidad que han sido previamente establecidos, siendo también considerado a la verificación de los procedimientos analíticos, como el proceso de determinación de la base de datos a través de la investigación de laboratorio, la base de datos demuestra científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño necesarias para cumplir con los requisitos analíticos. A su vez, implica que no solo dentro del rango de calibración, sino también en el análisis de muestras reales, se demuestran los principios de variabilidad y errores sistemáticos.

Considerando la verificación de los procedimientos analíticos, como el proceso de determinación de la base de datos a través de la investigación de laboratorio, la base de datos demuestra científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño necesarias para cumplir con los requisitos analíticos. A su vez, implica el principio de variabilidad y errores sistemáticos no solo en la calibración sino también en el análisis de muestras reales (Salguero, 2016).

Aguirre (2013) establece que:

La validación de métodos analíticos es el proceso que establece las características de funcionamiento, limitaciones del método y las de influencias externas que pueden afectar estas características, cuando el método se desarrolla de manera adecuada, la validación del método se ha concentrado en el proceso de evaluación de los parámetros de rendimiento, utilizando un equipo que está dentro de las especificaciones, que funcionan de acuerdo con lo descrito y se encuentran adecuadamente calibrados. (p.6).

En cuanto a la caracterización del método analítico se da cuando:

- Surge un nuevo método
- Análisis de un método para dar solución a un problema
- Combinación del tiempo con la calidad

- Se realiza un análisis de un método desarrollado por un analista externo con diferente enfoque.

División de los métodos de validación

Velastegui (2011) establecer la siguiente división de los métodos de validación

Categoría I

Corresponde a pruebas cuantitativas que determinan la cantidad de principio activo, mediante diferentes procedimientos tanto químicos como microbiológicos que pueden cuantificar el analito presente en la muestra a analizar (p.8).

Categoría II

Son aquellas pruebas o ensayos que se utilizan para determinar el contenido de impurezas y determinar sus límites de control; estas pruebas pueden ser cuantitativas o cualitativas, lo que significa, establecen la presencia o ausencia de varias impurezas encontradas en una muestra o a su vez en los valores internos (p.8).

Corresponden a pruebas para determinar el contenido de impurezas o limitar el límite de contenido de impurezas; pueden ser pruebas cuantitativas o cualitativas para determinar si el contenido de impurezas en la muestra es mayor o menor que un límite específico. Cuando cualquier tipo está diseñado para reflejar con precisión las características de pureza de la muestra, los parámetros de verificación requeridos para la prueba cuantitativa son diferentes de los parámetros de verificación de la prueba de cumplimiento de límites cualitativos (Quito, 2015).

Categoría III

Corresponde a aquellas pruebas fisicoquímicas que especifican diferentes características de las propiedades de un determinado fármaco; estos parámetros de verificación son diferentes a los de otro tipo de pruebas, aunque pueden incluirse. (p.8).

Categoría IV

Son pruebas de identificación que aseguran la identidad del analítico presente en la muestra, que se realiza comparando las propiedades de la muestra a analizar con un estándar de referencia adecuado. (p.8).

- Plan de validación o protocolo de validación

Se trata de un acuerdo en el que se predefinen diferentes parámetros de prueba o verificación establecidos en base a los requisitos del método, el documento debe incluir el alcance de la verificación, dentro del cual se debe especificar el método. Los analitos a determinar, diferentes requisitos, también incluyen el diseño experimental para determinar el tipo de muestra a analizar, la determinación de estándares de referencia, los parámetros a desarrollar y el alcance de las pruebas, los documentos relacionados con cada análisis, la aceptación para cada parámetro de verificación, y los estándares de materiales, reactivos y equipos y los estándares del personal responsable del proceso, preparación y aprobación de documentos; durante el proceso de verificación se debe registrar cualquier tipo de cambio en la estructura del protocolo de verificación (Suárez, 2015).

- Parámetros de una validación

Vaca (2013) establece los siguientes parámetros para poder ejecutar una validación son los siguientes:

- Especificidad

Se define como la capacidad que posee el método analítico para poder medir de manera exacta y específicamente el analito sin que existe interferencias de impurezas, productos de degradación o excipientes que pueden estar presentes dentro de la muestra; además se expresa como el grado de inexactitud del propio método; la evaluación de dicho parámetro es especialmente importante dentro del caso de los diferentes métodos analíticos diseñados para la cuantificación del analito en determinadas formulaciones y dentro de estudios de estabilidad (Velastegui, 2011).

La especificidad determina que ningún tipo de compuesto con excepción del analito contribuyen al resultado de un ensayo, lo que logra casi únicamente con las distintas técnicas acopladas y para poder probar los mismo, existen varias posibilidades tales como: agregar el componente que llega a interferir en cantidades sucesivas y se evalúa su determinada influencia, se prueba un estándar

certificado de la matriz con cantidades conocidas del analito, en caso de que se encuentre el valor correcto, el procedimiento es específico (p.34).

- Selectividad

Se encarga de determinar hasta qué punto el método cuantifica el analito en presencia de interferencia y la señal generada durante la fase de medición se atribuye con precisión al analito objetivo, en lugar del agente interferente o productos similares que se encuentran con frecuencia. Este grado está dentro de la matriz a analizar; la selectividad depende de la eficacia de la fase de medición (Suárez, 2015).

En el caso de estudiar este parámetro, la confiabilidad de los resultados de medición encontrados en presencia de interferencia puede inhibir la confirmación del analito, y es evidente que la concentración puede incrementarse o suprimirse significativamente contribuyendo a la señal que se le atribuye. Si el analito produce una señal negativa; desarrolle este parámetro estudiando la capacidad de medir la señal producida por el analito objetivo (comparándola con la señal proporcionada). Si se encuentra un cambio significativo, debe detectarse. Si es posible, debe ser probado o eliminado (Suárez, 2015).

La capacidad del método analítico para medir y/o identificar simultánea o claramente el analito objetivo cuando otras sustancias químicas pueden estar presentes en la muestra (AEFI, 2001).

Ya que, la especificidad y la selectividad sean considerados como términos equivalentes, pueden tener diferencias, considerando que la selectividad es la capacidad de poder detectar de manera simultánea o separadamente sustancias químicas que son diferentes a las presentes dentro de una misma muestra y a la especificidad como una capacidad de poder detectar el analito sin que existan interferencias de otro tipo de compuesto; la selectividad se llega a determinar mediante la comparación de los resultados del análisis de muestras con los resultados del análisis de las muestras en presencia de los distintos productos relacionados (Velasguy, 2011).

Determinación de la selectividad

Es el resultado de comparar los resultados del análisis de muestras con o sin analito. Se encuentra en presencia o ausencia de impurezas, productos de degradación, sustancias relacionadas y excipientes;

en el caso de observar interferencia, es necesario evaluar el grado de diferencia entre diferentes copias con o sin interferencia, y el porcentaje de diferencia debe ser inferior al 3% (Suárez, 2015).

- Límite de detección

Es la cantidad más pequeña que se puede distinguir del fondo por debajo del nivel de confianza especificado. Para los resultados de análisis que están muy cerca del valor del blanco, surge la pregunta de si el valor corresponde al valor aleatorio del blanco o la presencia real del analito. (p. 25)

El límite de detección es la cantidad mínima de analito que se puede detectar en una muestra, aunque no necesariamente tiene que cuantificarse en condiciones experimentales (Vaca, 2013).

Este parámetro permite la determinación de la concentración mínima de analito que puede ser detectada por el método en condiciones confiables, aunque no es necesario cuantificarlas con la precisión y exactitud adecuadas al realizar las mediciones correspondientes para analitos de bajo nivel (Suárez, 2015).

- Límite de cuantificación

Para un grado de confianza dado, es la cantidad más pequeña que se puede determinar cuantitativamente y tiene incertidumbres asociadas. Para el análisis cuantitativo, solo se debe utilizar absoluta y definitivamente el valor atribuido al analito. El límite de cuantificación es de 3 a 10 veces el límite de detección. (p.25)

- Linealidad

Correspondiente a la capacidad del método analítico para obtener un resultado que sea proporcional a la concentración o cantidad del analito dentro de un rango limitado, se puede determinar procesando matemáticamente todos los resultados obtenidos mediante el análisis de diferentes cantidades de analito o concentración; es apropiado para la aplicación del método la selección del rango relevante y el número de puntos experimentales (Velastegui, 2011).

- Exactitud

Hace que el resultado de la medición se acerque al valor real del valor medido. La validación del método intenta cuantificar la posible precisión de los resultados mediante la evaluación de los efectos sistemáticos y aleatorios sobre los resultados. (p.25)

Los métodos de medición más comunes en el laboratorio incluyen el uso de diferentes equipos y diferentes analistas para determinar los resultados de un mismo método. Por lo tanto, la evaluación de la precisión del método es mejor que la verificación de la precisión intermedia, lo que significa que la repetibilidad de laboratorio, es decir, diferentes analistas, jornadas, equipos, etc.

- Precisión

Expresa el grado de dispersión entre una serie de medidas de tomas múltiples a partir de una misma muestra homogénea en las condiciones prescritas (FAO, 2005).

Corresponde a una medida de cuán cerca se encuentran los resultados unos de otros, y por lo general, se llega a expresar por medidas como la desviación estándar, lo que describe la dispersión de los resultados; la forma más común de medición dentro de los laboratorios involucra la utilización de diferentes equipos y analistas que, para poder obtener resultados de un mismo método; por ello, la evaluación de la precisión del método es adecuado que sea validada en términos de su adecuada precisión intermedia, esto quiere decir, como la reproducibilidad intralaboratorio (Velastegui, 2011).

La precisión permite identificar la variabilidad causada por diferentes errores inherentes al método de análisis, que no se pueden controlar varias veces, lo que da como resultado la existencia de muestras iguales y no producirán los mismos resultados en las mismas condiciones (Suárez, 2015).

- Repetibilidad

La precisión mínima esperada proporciona una idea del tipo de variación que se puede esperar cuando el método es desarrollado por el mismo analista en el mismo equipo en un período corto de tiempo. (p.25)

El parámetro característico que caracteriza a este tipo de estudio es la desviación estándar o de preferencia el coeficiente de variación (desviación estándar relativa), este parámetro permite poder evaluar el nivel de incertidumbre en la estimación de la media, esto quiere decir que, el error aleatorio

que corresponde con la dispersión de los datos que se encuentran alrededor de la media (Velastegui, 2011).

- Reproductibilidad

Es considerada como una muestra más grande de lo esperado, y es analizada por otros laboratorios excluyéndolos del tiempo, en este contexto, la repetibilidad y la reproductibilidad se basan en la concentración de analito por las diferentes concentraciones. (p25)

Aguirre (2013) determina que mediante otros resultados relacionados con este método utilizando material idéntico, y con diferentes condiciones de análisis (analistas, días). Se calcula para la determinación de la incertidumbre y los cálculos son similares a la repetibilidad. Para su evaluación se toman 3 muestras de distinta concentración en rango bajo, medio y alto del analito, se realiza la lectura diez veces, debe mostrar otras condiciones de reproductividad. (p.7)

- Recuperabilidad

Velasteguí (2011) establece que “el porcentaje de recuperación es el cociente entre la cantidad de analito medida y el contenido en la muestra. En el caso ideal, se obtiene un 100%. En mediciones experimentales puede perderse analito especialmente en el caso de tratamientos complejos de muestras con analito en cantidades traza, dando lugar a porcentajes de recuperación menores”. (p.36)

- Robustez

La robustez dentro de un método analítico corresponde a la resistencia al cambio en los resultados determinados por un método analítico al momento de que se realizan desviaciones menores a partir de las distintas condiciones experimentales detalladas en el procedimiento; los límites de los parámetros experimentales deben detallarse de manera específica en el protocolo del método, y dichas desviaciones permisibles, por separado o en combinación, no debe producir cualquier tipo de cambios significativos en los resultados obtenidos; un cambio significativo puede implicar que el método no puede funcionar dentro de los límites de incertidumbre que lo definen como la adecuación al propósito; además es necesario que se identifiquen los aspectos del método, susceptibles de afectar a los resultados y deben ser evaluados su influencia dentro del rendimiento del método a través de las pruebas de robustez (Velastegui, 2011), lo que quiere decir que un método es más robusto entre menos

dependan de los resultados del ensayo de una determinada modificación en las condiciones del mismo; al desarrollar un nuevo método analítico es necesario que se determine la modificación de los resultados por el cambio en las distintas condiciones del ensayo.

- Idoneidad del sistema

Este es un conjunto de pruebas basadas en la verificación de todos los elementos del sistema (analistas, reactivos, instrumentos), y es adecuado para determinar que el método ha sido establecido y verificado (FAO, 2005).

Esta investigación se realizó antes del primer uso del sistema analítico, y cuando se utilizó por primera vez una columna o material de separación de otro fabricante, también se consideró como parte integral del procedimiento analítico y era un requisito previo conforme al procedimiento analítico (Faife, 2009).

El laboratorio debe validar lo siguiente:

1. Métodos no normalizados

Son aquellos métodos que son desarrollados por un laboratorio o métodos nuevos, o bien, métodos que han sido tradicionalmente utilizados en el laboratorio, pero que aún no se encuentran normalizados, aquellos métodos nuevos no cubiertos por normas o modificaciones de métodos normalizados (Quishpe, 2017).

2. Métodos estándar o normalizados

Solís (2013) establece que con una modificación significativa. Los métodos estándar son métodos emitidos por organizaciones internacionales, regionales o nacionales; por organizaciones técnicas reconocidas; referencias legales; métodos emitidos por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) y realizados de acuerdo con la descripción en la norma. Los métodos especificados por los fabricantes de equipos analíticos también se consideran métodos estándar, por ejemplo, el método proporcionado por HACH en el "Manual" para el análisis de agua por espectrofotometría. (p.5)

Los diferentes métodos aplicados en un laboratorio deben ser validados o revalidados, debido a diversos avances instrumentales con el objetivo de poder verificar que método determinado, lo cual no ha modificado el alcance, a continuación, se muestra el ciclo de validación de los diferentes métodos.

La validación del proceso está asociada a la recopilación y evaluación de datos durante todo el ciclo de vida de un producto, desde la etapa de diseño del proceso hasta la producción comercial

El ciclo de validación nos ayuda netamente a contribuir con la producción comercial y que a su vez podamos demostrar mediante datos reales que los procesos netamente establecidos son de carácter muy satisfactoria hacia las grandes industrias farmacéuticas dentro de sus análisis de rutina.

El proceso de validación cumple con ciertas etapas:

- Necesidad de satisfacer una demanda analítica.
- Identificar los requisitos, establecer los objetivos, parámetros de desempeño y criterios de aceptación.
- Elección del método, búsqueda de bibliografía sobre el método o recomendaciones del personal encargado del laboratorio y elección del más apropiado.
- Cuantificar equipos y materiales por ejemplo patrones, reactivos y calibración de equipos.
- Puesta a punto (realizar experimentos de pre-validación).
- Diseño experimental y estadístico (definir los experimentos de validación y su forma de interpretación).
- Realización de los ensayos diseñados.
- Tratamiento estadístico de los datos obtenidos.
- Realizar el informe de validación
- Tipos de validación

Validación prospectiva

Es el resultado de un análisis del riesgo en el proceso de producción, se basa en una planificación en donde se detallan y estudian todos los pasos a realizar, desde los lotes de producción a escala piloto hasta el primer lote de fabricación industrial. Aquí se realiza una aplicación experimental del procedimiento de validación con todos sus parámetros. Para validar un proceso se acepta como muestra la elaboración de tres lotes o repeticiones consecutivas del proceso los cuales deben cumplir los parámetros previamente establecidos. Los lotes utilizados en la validación del proceso deben ser del mismo tamaño que los lotes que se producen a nivel industrial (Bismuth y Neuman, 2000).

Aplicable a las condiciones definidas para un proceso de análisis específico antes de la comercialización del producto. Generalmente, este tipo de verificación se realiza cuando se desarrolla un nuevo método o proceso de análisis. Esta es una característica de los laboratorios de investigación y departamentos de desarrollo; y es consistente con Usar junto con el acuerdo del plan perfecto. Implica todos los estándares para garantizar la funcionalidad del método. También incluye el proceso de realizar modificaciones que afecten las características del producto (Salguero, 2016).

Validación concurrente

Corresponde a un estudio estadístico de los resultados de los parámetros críticos, en donde se ha de demostrar, la robustez, fiabilidad y consistencia del proceso de producción. Se realiza en los tres primeros lotes de fabricación industrial que se comercializan. Se estudian estadísticamente los resultados de los parámetros críticos del proceso de fabricación. La documentación para este tipo de validación es similar a la de la validación prospectiva (Bismuth y Neuman, 2000).

Validación retrospectiva

La validación retrospectiva no es aplicable cuando existan modificaciones de la fórmula del producto, en procesos de producción o equipos que intervienen en la producción de este. Para la validación de este tipo de procesos se utilizan datos históricos como protocolos de elaboración y acondicionamientos de lotes, registros de controles en procesos, cuadernos de registro de mantenimiento, registros de cambios de personal, estudios de la capacidad del proceso, datos sobre producto semielaborado y terminado, incluido los análisis de tendencias y los resultados de los estudios de estabilidad (Bismuth y Neuman, 2000).

Inicialmente se realiza un protocolo de validación propio del proceso y posterior registro de resultados de datos revisados, finalizando con las conclusiones y recomendaciones a aplicarse. Los lotes utilizados para este tipo de estudio deben ser representativos del número total de lotes fabricados durante un periodo determinado, deben incluirse también a los lotes que se encuentren fuera de especificación; los cuales evidenciaran que tan regular ha sido el proceso (Fugate y Latart, 2014).

Se puede recurrir al análisis de muestras de retención para obtener la cantidad de datos para que el proceso sea validado si es necesario. Generalmente en este tipo de validación, se analizan de 10 a 30 lotes sucesivos, valorando la exactitud del proceso, si se puede sustentar se analizarán menos lotes (Fugate y Latart, 2014).

Análisis gravimétricos

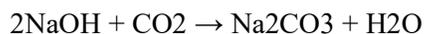
Consiste en determinar la cantidad proporcionada de un elemento mediante variaciones de peso, bajo la desintegración o evaporación de masa, son métodos cuantitativos que consisten en la determinación de la masa de un determinado analito que se encuentra en una muestra (Vargas, y otros, 2012).

Los métodos gravimétricos pueden ser clasificados en dos diferentes categorías:

Métodos de volatilización

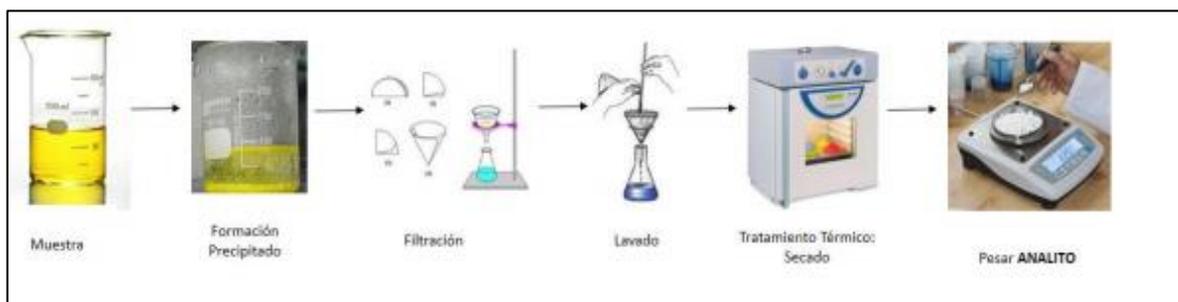
El analito o algún producto del analito se separan en forma gaseosa. El gas se recoge y pesa, o se determina el peso del producto gaseoso a partir de la pérdida de peso de la muestra. Las aplicaciones más importantes son la determinación de agua en muestras sólidas y la de carbono en compuestos orgánicos por formación de CO₂.

Este método es utilizado ampliamente para poder determinar el contenido de agua (H₂O) y dióxido de carbono CO₂ en las muestras, como por ejemplo la determinación de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) en tabletas de un antiácido, mediante la obtención de la cantidad de CO₂ formado como producto de reacción entre el NaHCO₃ y ácido sulfúrico (H₂SO₄). (Servicios para el Acompañamiento y la Permanencia , 2016).



Métodos de precipitación

El analito se separa de los demás constituyentes de la muestra por formación de un compuesto insoluble. El peso del analito en la muestra se determina a partir del peso del compuesto obtenido inicialmente, o de un compuesto producido posteriormente por calentamiento. Este precipitado se filtra, se lava para poder garantizar la eliminación de impurezas solubles y que, por lo general, se puede someter a un tratamiento térmico que sea adecuado para poder eliminar el solvente y otras especies químicas volátiles que se encuentren presentes (Servicios para el Acompañamiento y la Permanencia , 2016).



Fuente: (Servicios para el Acompañamiento y la Permanencia , 2016)

Retro titulación

Es un método que involucra todas las propiedades electroquímicas con las que cuenta una solución para así obtener la concentración del analito que se encuentra presente en ella y se desea conocer.

Gallegos y Mena (2009) establecen lo siguiente:

Este método se utiliza normalmente cuando la velocidad de reacción entre el analito y el primer titulante es lenta o la solución estándar es inestable, o cuando se requiere una cantidad excesiva del primer reactivo para reaccionar completamente con el analito. (p.51)

El proceso mediante el cual se determina la concentración de una disolución patrón por valoración de un patrón primario, el mismo que es llamado Normalización o Estandarización; los mismos que son determinados por su titulación, cantidad que es cuidadosamente medida por un patrón tanto primario como secundario, mediante la utilización de instrumentos de medición exacta, entonces, que el valorante corresponde a una disolución estándar de concentración que es exactamente conocida (p.51).

Suspensión oral

Es una preparación acuosa de uso oral caracterizada por ser un sistema disperso heterogéneo constituido por partículas de un sólido insoluble (fase dispersa) de tamaño de partícula mayor de 0,1 micra, dispersadas en un líquido (medio dispersante) (Palomo et al., 1999).

1.3. Bases conceptuales

- Magaldrato

El Magaldrato es un Antiácido – Anti flatulento efectivo y seguro para prevenir el sangrado del tracto gastrointestinal (JM Grau, 1993).

- Simeticona

La Simeticona es un compuesto de silicona que se usa para el tratamiento de la flatulencia y la hinchazón. Alivia las molestias producidas por la presencia de un exceso de gas en el tracto gastrointestinal. Fue aprobado por la FDA en 1952 (Burta O, 2018).

- Métodos analíticos

Un método de análisis debe entenderse como el programa. Además de que se deben cumplir ciertos parámetros, el programa también explica en detalle todas las operaciones para realizar un análisis

específico, lo que brinda soporte cuando se dice que el método es adecuado para usar. Repita de alguna manera en cualquier momento.

Entre estos parámetros encontramos exactitud, que se refiere al grado de exactitud del procedimiento de análisis, indicando la cercanía entre el valor aceptado como valor verdadero o valor de referencia y el valor experimental encontrado; idoneidad del sistema Un conjunto de pruebas que pueden verificar si todos los elementos del sistema (analizadores, reactivos, instrumentos) son suficientes para realizar la determinación y confirmar la determinación del método (FAO, 2005); límite de cuantificación se entiende por la mínima cantidad de analito presente en la muestra que se puede cuantificar, con una adecuada precisión y exactitud; el límite de detección es la mínima cantidad de analito en la muestra que se puede detectar, aunque no necesariamente cuantificar bajo las condiciones experimentales (FAO, 2005); La linealidad es la capacidad del método para proporcionar resultados que son proporcionales a la concentración de analito en la muestra dentro de un rango establecido; la precisión representa el grado de dispersión entre una serie de mediciones realizadas a partir de múltiples muestras de la misma muestra homogénea en condiciones específicas (Organización, 2005); la robustez se refiere a la capacidad de proporcionar pruebas constantes ante pequeños cambios en ciertos parámetros, dando así una idea de su confiabilidad o estabilidad durante el uso rutinario (AEFI, 2001); la selectividad es la capacidad de un método analítico medir y / o identificar claramente el analito objetivo de forma simultánea o separada cuando otras sustancias químicas pueden estar presente en la muestra (AEFI, 2001).

- Principio Activo

Principio activo o droga farmacéutica: toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que, poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana (Anmat, 2016).

- Excipiente

Excipiente es toda sustancia de origen natural o sintética presente en una preparación farmacéutica incorporada sin propósito terapéutico. (Anmat, 2016).

Forma Farmacéutica

Es el producto proveniente de la transformación de un principio activo o de una asociación de los mismos mediante procedimientos fármacos técnicos, a fin de conferirles características físicas y morfológicas particulares para su adecuada dosificación y conservación, y que faciliten su administración y acción farmacológica. (Anmat, 2016)

1.4. Bases Legales

- Durante la realización del proyecto de investigación se va a considerar la siguiente normativa legal:
- Artículo 3 de la Ley Orgánica de la Salud, ley 67 Registro Oficial Suplemento 423 De Fecha 22 De diciembre De 2006, Modificado El 18 de diciembre De 2015, Capítulo I Del Derecho a la Salud y su Protección
- Artículos 129; 132 del Libro III Vigilancia y control sanitario, disposiciones comunes. Artículo 141 de Título único, Capítulo I, De las autorizaciones, disposición reformativa Séptima, numeral 2 de Ley No. 0, publicada en Registro Oficial Suplemento 652 de 18 de diciembre del 2015.
- Artículo 6 y 7 de la Agencia Nacional de Regulación y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), Norma técnica ecuatoriana.
- Artículo 2 Ley de Ejercicio Profesional de los Doctores y Profesionales en Química y Farmacia, Bioquímica y Farmacia, Químico en Alimentos, Bioquímico Clínico y Químico del Ecuador. Capítulo I Ámbito y Competencia.

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de investigación

Alan & Cortez (2018, p.69) establece que: “La investigación cuantitativa, también llamada empírico-analítico, racionalista o positivista es aquella que se basa en los aspectos numéricos para investigar, analizar y comprobar información y datos.”

Este trabajo de investigación es cuantitativo, los diferentes valores obtenidos en el análisis y evaluación se utilizan para determinar el metalox y la simeticona en suspensiones orales en el laboratorio de nuevos fármacos. El propósito es verificar los métodos analíticos utilizados para determinar y cuantificar el activo.

2.1.1. Según el objetivo:

Aplicada

2.1.2. Según el nivel de profundización en el objeto de estudio:

Explicativa

Este tipo de investigación comprende principalmente la descripción, registro, análisis e interpretación de la naturaleza actual, así mismo la comprensión o procesos de los fenómenos; este tipo de nivel de investigación se hace sobre aquellas conclusiones dominantes, su principal característica es que se trabaja sobre realidades de hecho y se presentan de manera correcta (Chonillo, y otros, 2018 pág. 45).

2.1.3. Según la manipulación de variables:

Experimental

Murillo (2016) establece que:

En la investigación de enfoque experimental el investigador manipula una o más variables de estudio, para controlar el aumento o disminución de esas variables y su efecto en las conductas observadas. Dicho de otra forma, un experimento consiste en hacer un cambio en el valor de una variable (variable independiente) y observar su efecto en otra variable (variable dependiente). Esto se lleva a cabo en condiciones rigurosamente controladas, con el fin de describir de qué modo o por qué causa se produce una situación o acontecimiento particular. (p.5)

2.1.4. Según el tipo de inferencia:

Hipotética

2.1.5. Según el periodo temporal:

Transversal

Una investigación con diseño trasversal permite recolectar datos en un solo momento, en un tiempo único, su principal propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un determinado momento dado (Murillo, 2016).

2.2. Diseño de investigación

Según la manipulación de variables es un diseño experimental.

2.2.1. Diseño Experimental:

Pre prueba - Pos prueba y Parámetros de aceptación - CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Se tomará en cuenta en el diseño experimental el tratamiento estadístico del instructivo de validación del Laboratorio de Química Ambiental.

Los parámetros para la validación son: los mismos que se establecen en la siguiente tabla:

Tabla 1-2. Criterios de Aceptación

Pruebas	Criterio
Límite de detección (LD)	---
Límite de cuantificación (LC)	---
Repetibilidad	%SDR \leq 5%
Reproducibilidad	%SDR \leq 5%
Exactitud	Z- Score \leq 2
Linealidad	%SDR (Pendiente) \leq 5% %SDR (Intersección) \leq 5% %SDR (R2) \leq 5%
Recuperabilidad	95-105%
Robustez	=3,9.

Fuente: Euchem (2005)

2.3. Identificaciones variables

Variables dependientes: Los parámetros de validación son los siguientes:

- Selectividad
- Linealidad y rango
- Exactitud
- Precisión
- Límite de detección y cuantificación
- Robustez

Variable independiente: Parámetros de desarrollo (metodología interna IA-CC-038)

- PH de la solución
- Criterios de Aceptación

- Cantidad de Principio activo recuperado RSD
- Etapas de Validación establecida

2.4. Planteamiento de la hipótesis

Hipótesis nula: Los cambios de actividad del analito no permiten obtener Magaldrato y Simeticona en la forma Farmacéutica (suspensión oral).

Hipótesis alternativa: Los cambios de actividad del analito permiten obtener Magaldrato y Simeticona en la forma Farmacéutica (suspensión oral).

2.4.1. Matriz de consistencia

Tabla 2-1 Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES
Problema general:	Objetivo general:	Hipótesis general:	Variable Independiente: Parámetros de Desarrollo Indicadores:
¿Cómo influye la validación de la metodología analítica para determinar Magaldrato y Simeticona en la forma farmacéutica de suspensión oral dentro de la empresa Neofármaco?	Validar la metodología analítica para la determinación de Magaldrato y Simeticona en Suspensión Oral en la empresa NEOFARMACO Cía. Ltda.	El desarrollo de la validación de la metodología analítica ayuda a sustentar la determinación de Magaldrato y Simeticona en la forma farmacéutica de suspensión Oral dentro de la empresa Neofarmaco.	pH de la solución Criterios de Aceptación Cantidad de Principio activo recuperado RSD Etapas de Validación establecida
Problemas específicos:	Objetivos específicos:	Hipótesis específicas:	Variable dependiente:
-Cantidades inadecuadas de principio activo en la forma farmacéutica de suspensión oral.	-Evaluar los principios activos de Magaldrato y Simeticona presentes en la forma farmacéutica de suspensión oral.	Selectividad En presencia de otras sustancias químicas que puedan estar presentes en la muestra, existe una diferencia significativa en la determinación del ingrediente activo de interés.	Parámetros potenciómetros y gravimétricos Indicadores:
-Falta de friabilidad en base a la metodología analítica establecida.	-Verificar la selectividad, exactitud, precisión, robustez, estabilidad, Incertidumbre de la	Linealidad y rango	

	medición, linealidad y rango de la metodología analítica desarrollada.	Dentro del rango establecido, existe una relación proporcional entre el valor medido y la concentración del analito en la muestra.	Concentración de eluyente Concentración de titulante pH establecido Cantidad de Principio activo
-Carencia de información específica en la metodología interna para determinar Magaldrato y Simeticona en los análisis de rutina	-Establecer las condiciones óptimas de trabajo de la metodología analítica validada para el control en proceso de producto terminado en el momento de iniciar el ensayo de los principios activos en el análisis de rutina.	<p>Exactitud</p> <p>Existe una diferencia significativa entre el valor real y el valor experimental.</p> <p>Precisión</p> <p>Existen diferencias significativas entre una serie de mediciones tomadas de múltiples muestras de la misma muestra homogénea.</p> <p>Límite de detección y cuantificación</p> <p>El método analítico permite cuantificar la mínima cantidad de analito presente</p> <p>Robustez</p> <p>El método es capaz de proporcionar resultados validos</p>	

en presencia de pequeños
cambios respecto a las
condiciones descritas en el
método.

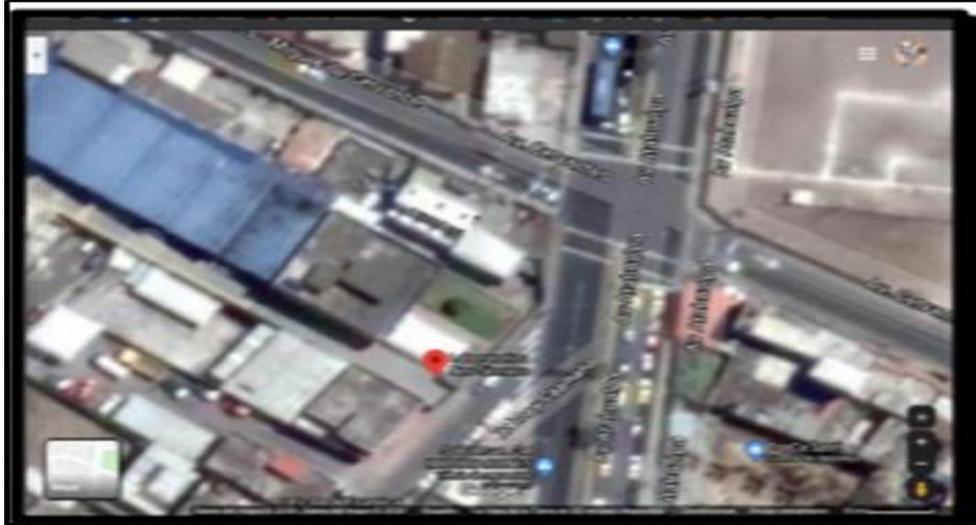
Fuente: Laguna, J. 2020

Tabla 3-2 Operacionalización de las variables

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	INSTRUMENTO
Variable dependiente: Parámetros potenciometros y gravimétricos	<p>POTENCIOMETRÍA: Es un método que involucra todas las propiedades electroquímicas con las que cuenta una solución para así obtener la concentración del analito que se encuentra presente en ella y se desea conocer.</p> <p>ANÁLISIS GRAVIMÉTRICOS: Consiste en determinar la cantidad proporcionada de un elemento.</p>	<p>Concentración de eluyente Concentración de titulante pH establecido Cantidad de Principio activo</p>	<p>Ph-METRO METTLER TOLEDO ROTAVAPOR</p>
Variable independiente: Parámetros de Desarrollo	<p>La fracción de masa es la fracción de una sustancia de masa con respecto a la masa total de una mezcla: dentro de cantidades establecidas de principios activos recuperados.</p>	<p>PH de la solución Aceptación Cantidad de Principio activo recuperado RSD Etapas de Validación establecida</p>	<p>Software Statgraphics Material de laboratorio(vidrio)</p>

Fuente: Laguna, J. 2020

2.4.2. Localización del Estudio



Fuente: Google Maps (2020).
Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Razón Social de la Organización: Laboratorio Neofármaco Cia. Ltda

Dirección: Noboa y Caamaño, Ambato 180103

Teléfono: 0995161455

Dirección Web: www.neofarmaco.com

E-mail: info@neofarmaco.com Provincia: TUNGURAHUA Ciudad: AMBATO

2.5. Población de estudio

La población de estudio, comprende principalmente la suspensión oral semielaborados en la empresa Neofármaco Cía. Ltda.

2.6. Muestra

Se sigue la metodología establecida por la empresa Neofármaco CIA. LTDA (USP 42 Farmacopea Estadounidense (1225) y metodologías internas IA-CC-038-004 Neofármaco), la cual se basa en la necesidad de determinar Magaldrato y Simeticona en formas Farmacéuticas de suspensión oral.

2.6.1. Método de muestreo

Muestreo 1:

Estratificado: Por estratos (edades, sexo, comunidades, sectores, etc.)

Muestreo 2:

Conglomerado: Nosotros agrupamos y elegimos

2.7. Técnicas de recolección de datos

- Se realiza test de selectividad mediante pruebas de adición de interferencias y técnicas confirmatorias con muestras sometidas a estrés.
- Test de linealidad por valoración del contenido de P.A., Uniformidad de contenido, cantidad de titulante consumido, cuantificación principio activo recuperado a distintas concentraciones.
- Test de precisión mediante pruebas de repetitividad, precisión intermedia y reproducibilidad;
- Test de exactitud por aplicación del método analítico a una muestra de concentración conocida y determinación cuantitativa de Principio Activo recuperado.
- Para la realización del test de robustez se realiza por diseños factoriales fraccionadas y combinación de factores.

2.7.1. Análisis Estadístico Inferencial

2.7.1.1. Selectividad

Test de Shapiro-Wilks para determinar normalidad entre las muestras.

Prueba F de Snedecor para comprobar la homogeneidad de varianzas.

Prueba T student-Fisher de comparación de dos medias con grupos independiente.

2.7.1.2. Linealidad y Rango

ANOVA para un análisis de variancia.

Prueba Q de Cochran para determinar igualdad de varianzas de varios grupos muestrales del mismo tamaño

2.7.1.3. Exactitud

Prueba T student de comparación de dos medias con grupos independiente.

Prueba Q de Cochran para determinar igualdad de varianzas de varios grupos muestrales del mismo tamaño.

2.7.1.4. Precisión

Prueba T student de comparación de dos medias con grupos independientes.

2.7.1.5. Robustez

Prueba T student de comparación de dos medias con grupos independientes.

2.8. Modelo

En este capítulo se describe de manera detallada el proceso de desarrollo del método analítico y su validación, para la determinación de Magaldrato y Simeticona. Basados en las siguientes etapas: selectividad, linealidad, exactitud, repetibilidad, precisión intermedia, robustez, estabilidad de la solución, degradación forzada, así como determinar las condiciones óptimas para la ejecución rutinaria dentro de las condiciones del laboratorio.

2.9. Materiales, equipos y reactivos

2.1.1. Materiales

- Bureta
- Balón de aforo
- Probeta
- Pesa muestra de vidrio
- Matraz
- Vaso de Precipitación
- Espátula
- Mascara de gases
- Guantes de nitrilo
- Gotero
- Desecador
- Embudo de Decantación

2.1.2. Equipos

Tabla 4- 2 Equipos

DETALLE	MARCA	MODELO
Balanza Analítica	Sartorius	BP2105
Sorbona	WEMA	MICROMASTER 420
pH- metro	Mettler Toledo	ISOLAB
Rotavapor	ISOLAB	605.01.00121OT
Agitador electromagnético	FISHER	DHB-675
Licuada de Mano	DAEWOO	DHB-675
Espectrómetro infrarrojo cercano	ALLIED	NIR-M-T1
NIRvascan Modelo transmisor T1	SCIENTIFIC PRO	

Fuente: Elaboración propia.

2.1.3. Condiciones de Operación.

Tabla 5-2 Condiciones

MAGALDRATO	
Método	Valoración
Valoración de Magaldrato	Retrotitulación
SIMETICONA	
Método	Valoración
Valoración Simeticona	Gravimétrica

Fuente: Elaboración propia.

Para determinar Magaldrato se empleará una retrotitulación, donde se requiere la adición de una solución volumétrica de HCl 1N en exceso del necesario para reaccionar con la sustancia a valorar,

el excedente de esta solución se valora con una segunda solución volumétrica de NaOH 1N hasta llegar a pH 3.0.

La determinación del Simeticona se efectuará mediante valoración gravimétrica mediante la rotavapor a las condiciones ideales, utilizando hexano como medio de recuperación debido a la gran afinidad que tiene esta sustancia. Las características de la Simeticona (hidrófoba-apolar) hace que sea afín a la parte hexánica, la misma que se evapora y se determina la cantidad de analito recuperado.

2.2. Validación del método analítico

2.2.1. Preparación de soluciones

2.2.1.1. Preparación estándares

Tabla 6-2 Preparación Estándar Magaldrato. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021

MAGALDRATO

ENSAYO: VALORACIÓN	PESOS Magaldrato	DILUCIÓN	TITULANTE	N° TITULACIONES
		HCl 1 N (mL)		
ESTÁNDAR R Magaldrato	3 g (3,60 g corrección de humedad)	100	Con NaOH 1N hasta pH 3.0	Titular por triplicado

Fuente: Departamento de Validaciones Neofármaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Tabla 7-2 Preparación Estándar Simeticona. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021

SIMETICONA

ENSAYO: VALORAC IÓN	PESOS Simeticona	Lavado	Recolección	Pesaje	N° ENSAYOS
ESTÁNDA R Magaldrato	200 mg (222 mg corrección de humedad)	3 lavados con 10mL Hexano	Balón esmerilado previamente tarado	Evaporar en el rotavapor y pesar el balón esmerilado	Por triplicado

Fuente: Departamento de Validaciones Neo fármaco

Realizado por: Ju Laguna, Juan. (2021)

2.2.2. Preparación de las muestras

2.2.2.1. Placebo

Pesar las cantidades necesarias con el grado de pesa mínima para cada excipiente, tomando en consideración las cantidades declaradas en la fórmula maestra para Suspensiones Orales, sin tomar en consideración los principios activos (Magaldrato, Simeticona).

2.2.2.2. Placebo Cargado

Preparar el placebo cargado a partir de las condiciones de placebo y los principios activos: Magaldrato estándar, Simeticona estándar; tomando en cuenta las cantidades necesarias de cada principio activo.

Tomar 34,48 g de placebo, Magaldrato 3,60 g, Simeticona 0,222 g. Incorporar a vigorosa agitación hasta obtener una suspensión lo bastante homogénea.

2.2.3. Parámetros de desempeño a evaluar

2.2.3.1. Selectividad

Tabla 8-2 Condiciones retrotitulación principios activos para parámetro de selectividad. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

MAGALDRATO					
ENSAYO: VALORACIÓN	PESOS Magaldrato	DILUCIÓN		TITULANTE	N° TITULACION ES
		HCl 1 N (mL)			
ESTÁNDAR Magaldrato	3 g (3,60 g corrección de humedad)	100		Con NaOH 1N hasta pH 3.0	Titular por triplicado
PLACEBO CARGADO	3g (3,60 g corrección de humedad) + 38,79 g Placebo	100			
API's	3 g Magaldrato (3,60 g corrección de humedad)+ 0.2089 g de Simeticona (0,24 g corrección de humedad)	100			
BLANCO		100mL de HCl 1N			
PLACEBO	38,79 g Placebo	100mL de HCl 1N			

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Tabla 9-2 Condiciones retrotitulación principios activos para parámetro de selectividad. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

SIMETICONA					
ENSAYO: VALORACIÓN	PESOS Simeticona	Lavado	Recolección	Pesaje	N° ENSAYOS
ESTÁNDAR Simeticona	200 mg (222 mg corrección de humedad)	3 lavados con 10mL Hexano	Balón esmerilado previamente tarado	Evaporar en el rotavapor y pesar el balón	Por triplicado
PLACEBO CARGADO	200mg (222 mg corrección de humedad) + 34,48 g Placebo				
API's	200 mg de Simeticona (222 mg corrección de humedad) + 2.65 g de				

Magaldrato (3,18 g
corrección de humedad)

PLACEBO 34,48 g Placebo

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

2.2.3.2. Linealidad y rango

Se debe preparar una solución para obtener una curva de 5 niveles, y usar la solución estándar para calcular la linealidad del sistema (estándar) y la linealidad del método para obtener la respuesta de la cantidad de ingrediente activo recuperado (gramos y porcentajes) en un rango de 70 y 130% (AEFI, 2001).

- Linealidad del Sistema
- Estándares de Principios Activos (Magaldrato, Simeticona)

Preparar las muestras a 5 niveles diferentes (70%, 85%, 100%, 115%, 130%) los cuales tendrán la cantidad de principio activo necesaria para cada nivel y previamente preparados como se establece en la tabla 1-3, y 2-3.

- Linealidad del Método
 - o Placebo Cargado

Preparación de la muestra, preparación de estándares a los 5 niveles correspondientes, se adiciona la cantidad relativa de placebo (70%, 85%, 100%, 115%, 150%) como se establece en la tabla 1-3, y 2-3.

Tabla 10-2 Pesos y diluciones para parámetro de Linealidad. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

LINEALIDAD DEL SISTEMA					
MAGALDRATO					
ESTÁNDAR	PESOS API (g)	Corrección Humedad (g)	[] (%)	TITULANTE	TITULACIÓN
Magaldrato	2,1	2,52	70	Con NaOH 1N hasta pH 3	Por triplicado
	2.55	3,06	85		
	3	3,60	100		
	3.3	3,96	110		
	3.45	4,14	115		

SIMETICONA							
ESTÁNDAR	PESOS API (mg)	Corrección Humedad (mg)	(%)	Lavado	Recolección	Pesaje	ENSAYOS
Simeticona	140	155	70	3 lavados con 10mL Hexano	Balón esmerilado tarado	Evaporar y pesar el Balón esmerilado	Por triplicado
	170	188	85				
	200	222	100				
	230	255	115				
	260	288	130				
LINEALIDAD DEL MÉTODO							
MAGALDRATO							
ESTÁNDAR		VOLUMEN PLACEBO (g)	PESOS API (mg)	Corrección Humedad	(%)	TITULANTE	TITULACIÓN
Placebo Cargado MAGALDRATO		27,15	2,1	2,52	70	Con NaOH 1N hasta pH 3	Por triplicado
		32,97	2,55	3,06	85		
		38,79	3	3,60	100		
		42,67	3,3	3,96	110		
		44,60	3,45	4,14	115		
SIMETICONA							
ESTÁNDAR	VOLUMEN PLACEBO (g)	PESOS API corregido (mg)	(%)	Lavado	Recolección	Pesaje	ENSAYOS
Placebo Cargado SIMETICONA	24,14	155	70	3 lavados con 10mL Hexano	Balón esmerilado tarado	Evaporar y pesar el Balón esmerilado	Por triplicado
	29,31	188	85				
	34,48	222	100				
	39,65	255	115				
	44,82	288	130				

| | = Concentración
API= Principio Activo.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

2.2.3.3. Exactitud

Estándar Magaldrato Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

Se debe preparar soluciones del estándar y placebo cargado a 5 concentraciones diferentes por tres réplicas. Usar las respuestas de los volúmenes del titulante, y el estándar del principio activo.

Intervalo: Entre 70 y 130%

Concentración: se establecen en la tabla 5-3, sus porcentajes están entre el 70, 85, 100, 110 y 115%

$$\text{Resultado} = [(N \text{ HCl} \times V \text{ HCl}) - (N \text{ NaOH} \times V \text{ NaOH}) / P.a.] \times F \times 100$$

N HCl= Normalidad real del Ácido Clorhídrico.

V HCl= Volumen de Ácido Clorhídrico.

N NaOH= Normalidad real del Hidróxido de Sodio.

V NaOH= Volumen de Hidróxido de Sodio consumido.

P.a. = Cantidad de Principio activo (mg).

F= 35,40

Estándar Simeticona Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

Se debe preparar soluciones del estándar y placebo cargado a 5 concentraciones diferentes por tres réplicas. Usar las respuestas de la cantidad de analito recuperado.

Intervalo: Entre 70 y 130%

Concentración: se establecen en la tabla 5-3, sus porcentajes están entre el 70, 85, 100, 115 y 130%

$$\text{Resultado} = [(M2 - M1 / P.a)] \times 100$$

M2= Peso final (g).

M1= Peso Inicial (g).

P.a. = Cantidad de Principio activo (g).

2.2.3.4. Precisión

- Repetibilidad

Repetibilidad del Sistema: Preparar soluciones de cada estándar de principio activo al 100% y realizar el análisis correspondiente (Condiciones de Operación) ejecutando por sextuplicado

Repetibilidad del Método: Preparar soluciones de placebo cargado de cada estándar de principio activo al 100% y realizar el análisis correspondiente (Condiciones de Operación) ejecutando por sextuplicado

- Precisión intermedia

En el parámetro de precisión intermedia se tomará en consideración el 100% del sistema y del método para cada principio activo (Magaldrato y Simeticona), se determinará analizando conforme se indica en la tabla 5-3, para el método, peso y dilución, en las mismas condiciones de laboratorio, utilizando el mismo equipo o instrumento, dos analistas diferentes realizaron en dos días diferentes.

2.2.3.5. Robustez

Para este análisis, se aplicará el diseño experimental factorial de superficie respuesta, generado en el software STAT GRAPHICS, con los siguientes factores y niveles de influencia definidos para cada método analítico empleado en los distintos Principios Activos (Magaldrato y Simeticona), con el objetivo de analizar las condiciones más óptimas de trabajo en los análisis de rutina.

Tabla 11-2 EstandarMagaldrato-Factores de parámetro de Robustez. Laboratorio NEOFARMACO

N°	FACTOR	VALOR DE CONDICIÓN ESTABLECIDA EN EL MÉTODO	NIVEL		RESPUESTA S EVALUADA S
			Bajo	Alto	
1	Volumen de HCl1N	100mL	95mL	105mL	Volumen de Titulante (%P.A)
2	pH final	3	2.8	3.2	
3	Indicador acido-base Naranja de metilo	3 gotas de indicador	1 gotas	5 gotas	

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

2.2.4. Diseño Experimental Estándar Magaldrato.

Tabla 12-2 Factores diseño experimental NEOFARMACO

Factores	Unidades	Bajo	Alto	Continuo
A:Volumen de HCl [1N]	ml	95,0	105,0	Si
B:pH final	[H+]	2,8	3,2	Si
C:Indicador	Gotas	1,0	5,0	Si

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Tabla 13-2 Estándar Simeticona Factores para parámetro de Robustez. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

SIMETICONA					
N°	FACTOR	VALOR DE CONDICIÓN ESTABLECIDA EN EL MÉTODO	NIVEL		RESPUESTAS EVALUADAS
			Bajo	Alto	
1	Volumen de Hexano	10mL	7	13	Cantidad de analito recuperado (%P.A)
2	N.º lavados con hexano	5	3	7	
3	Temperatura	55°	53°	57°	

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

2.2.5. *Diseño Experimental Estándar Magaldrato.*

Tabla 14-2. Estándar Simeticona Factores experimentales para la realización del diseño Experimental Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

<i>Nombre</i>	<i>Unidades</i>	<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>	<i>Continuo</i>
A:Volumen de Hexano	MI	7,0	13,0	Si
B:N.º lavados con hexano	#	3,0	7,0	Si
C:Temperatura	°C	53,0	57,0	Si

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

2.2.5.1. *Estabilidad*

2.2.5.1.1. *Estabilidad de la Solución.*

Preparar una sola solución para cada estándar de principio activo establecido y determinar la estabilidad de la misma, en un periodo de tiempo previamente establecido.

Tabla 15-2 Estándares Magaldrato y Simeticona periodos de tiempo para análisis de estabilidad. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021

ENSAYO: VALORACIÓN	Condiciones de Almacenamiento	Periodo de Tiempo		
		0 horas	24 horas	48 horas
Estándar	Ambiente (25°C)	0 horas	24 horas	48 horas
(Magaldrato y Simeticona)	Refrigeración (15°C)	0 horas	24 horas	48 horas

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna (2021)

Tabla 16-2 Pesos y diluciones para parámetro de Estabilidad. Estándares Magaldrato y Simeticona Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

MAGALDRATO

ENSAYO: VALORACIÓN	PESOS Magaldrato	DILUCIÓN	TITULANTE	N°
				TITULACIONES
		HCl 1 N (mL)		
ESTÁNDAR Magaldrato	3 g (3,60 corrección de humedad)	100	Con NaOH 1N hasta pH 3.0	Titulación Única

SIMETICONA

ENSAYO: VALORACIÓN	PESOS Simeticona	Lavado	Recolección	Pesaje	N°
					ENSAYOS
ESTÁNDAR Simeticona	200 mg (225 mg corrección de humedad)	3 lavados con 10mL Hexano	Balón esmerilado tarado	Evaporar y pesar el Balón esmerilado	Única

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

2.2.5.1.2. Degradación forzada

Para el ensayo de degradación forzada los estándares Magaldrato y Simeticona serán sometidos a condiciones de estrés para degradación oxidativa, hidrolítica, térmica y fotolítica en estado de disolución, bajo las condiciones que se muestran en la Tabla 12-3

Tabla 17-2 Condiciones para el parámetro de Degradación Forzada. Estándares Magaldrato y Simeticona Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

TIPO DE DEGRADACIÓN	CONDICIONES EXPERIMENTALES	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	TIEMPO DE EXPOSICIÓN
Hidrólisis	Sln Control - API: Estándar	25°C (ambiente)	24HORAS
	Sln. Madre aforo con: HCl 0.1N	25°C (ambiente)	
	Sln. Madre aforo con: NaOH 0.1N	25°C (ambiente)	
	Sln. Control de HCl (sin API)	25°C (ambiente)	
	Sln. Control NaOH (sin API)	25°C (ambiente)	
Oxidación	Sln. Madre aforo con: H ₂ O ₂ 3%	25°C (ambiente)	24HORAS
	Sln. Control de H ₂ O ₂ (sin API)	25°C (ambiente)	
Fotolítica	Sln. Madre exposición: Luz solar directa	25°C (ambiente)	1HORA/ 24HORAS
	Sln. Madre exposición: Luz Uv corta	25°C (ambiente)	
Térmica	Sln. madre exposición: Cambio térmico 60°C	25°C (ambiente)	1HORA/ 24HORAS

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

2.2.5.2. Incertidumbre de la medición

- Se define como el mensurando Y hacia el porcentaje de principio activo determinado en la valoración.
- Determine la cantidad de entrada que existe en Xi y establezca un método matemático para determinar la incertidumbre de medición del Y

$$y = f(x)$$

- Determinar la fuente de incertidumbre en todo el proceso de verificación
- Cuantificar la variabilidad de cada fuente y correlacionarla con la distribución (normal, rectangular, triangular, etc.)

- Estimar la correlación (utilizando la ley de propagación de la incertidumbre) y determinar la incertidumbre estándar de la combinación.

$$u_c(y) = \sqrt{\sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial f}{\partial x_i}\right)^2 [u(x_i)]^2}$$

Puede establecer el nivel de confianza deseado.

Calcule los grados de libertad efectivos y determine el factor de cobertura k.

El factor de cobertura determina la incertidumbre U de la expansión.

$$U = u_c x k$$

2.2.6. Registro y revisión de datos

Tabla 18-2 Criterios de aceptación en base a normativa y los resultados del proyecto. Laboratorios NEOFARMACO. Ambato, 2021.

PARÁMETRO		CRITERIO DE ACEPTACIÓN	TRATAMIENTO ESTADÍSTICO
SELECTIVIDAD	INTERFERENCIA CON EL PLACEBO	El/los principio/s activo/s no deben presentar interferencia de otras sustancias o impurezas presentes en la formulación de la suspensión oral provenientes de los excipientes y/o los otros activos presentes	CUALITATIVO

			<p>% Discrepancia=</p> $\frac{\text{Respuesta media placebo cargado} - \text{Respuesta media estándar}}{\text{Respuesta media estándar}} \times 100$ <p>o activo solo</p> <p>EL ESPECTRO IR DE LA MUESTRA DEBE SER SIMILAR AL ESPECTRO DEL ESTÁNDAR</p>
	PORCENTAJE DE DISCREPANCIA	El/los principio/s activo/s deben presentar una discrepancia de Máximo el 5%	
	ESPECTROSCOPIA IR (SIMETICONA)	ANÁLISIS GRÁFICO	
LINEALIDAD Y RANGO DEL MÉTODO Y SISTEMA PARA CADA PRINCIPIO ACTIVO (Magaldrato y Simeticona)	COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN	El/los principio/s activo/s deben presentar un coeficiente de determinación: $r^2 \geq 0.99$	ANÁLISIS DE REGRESIÓN- LINEAL
	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	El/los principio/s activo/s deben presentar un coeficiente de correlación: $r \geq 0.99$	ANÁLISIS DE REGRESIÓN- LINEAL
	COEFICIENTE DE VARIACIÓN DE LOS FACTORES DE RESPUESTA	El/los principio/s activo/s deben presentar un coeficiente de variación de los factores respuesta: $\leq 5\%$ para indicar linealidad	$CV(\%) = \frac{S}{\bar{x}} * 100$ <p>\bar{x} = valor medio de los resultados S = desviación estándar</p>
	PENDIENTE	El/los principio/s activo/s deben presentar una Correlación lineal significativa $b \neq 0$	INFORMÁTICO, ECUACIÓN DE LA RECTA

INTERCEPTO Y TEST DE PROPORCIONALIDAD	Comprobación que la recta pasa por el origen $a = 0$	INFORMÁTICO, ECUACIÓN DE LA RECTA
REGRESIÓN LINEAL	ANOVA para la regresión: $F1_{exp} > F1_{tablas}$. La regresión es estadísticamente representativa, la pendiente es distinta de 0. p (valor): ≤ 0.05 (Informativo) ANOVA para la linealidad: $F2_{exp} < F2_{tablas}$. Demuestra la linealidad entre los resultados obtenidos p (valor): ≥ 0.05 (Informativo)	ANOVA -REGRESIÓN LINEAL
EL FACTOR CONCENTRACIÓN NO INFLUYE EN LA VARIABILIDAD DE LOS RESULTADOS	p (valor): ≥ 0.05	TEST DE COCHRAN
HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS	El/los principio/s activo/s deben presentar un p (valor): ≥ 0.05	TEST COCHRAN

EXACTITUD	HOMOCEDASTICIDAD	El/los principio/s activo/s deben presentar una Variabilidad de residuos, donde no se forman tendencias	GRÁFICA DE RESIDUOS
	Porcentaje de recuperación	De 97% a 103% de la cantidad de principio activo evaluado en el ensayo	Resultado = $X_m \cdot 100 / u$ X _m : Valor medio, u= Valor aceptado como verdadero
PRECISIÓN. - - Repetibilidad - Precisión Intermedia	Coefficiente de variación	Coefficiente de variación menor o igual a 2.0%.	$CV(\%) = \frac{S}{\bar{x}} \cdot 100$ \bar{x} = valor medio de los resultados S = desviación estándar
	Repetibilidad del sistema instrumental	Coefficiente de variación menor o igual a 2.0%	\bar{x} = valor medio de los resultados S = desviación estándar
	Precisión intermedia	Coefficiente de variación menor o igual a 4.0%	
	Los análisis no deben tener efecto estadístico significativo	p (valor): ≥ 0.05	ANOVA
ROBUSTEZ	Determinación de diferencias estadísticas significativas	p (valor): ≥ 0.05	TEST DE ANOVA

	Evaluación de los gráficos superficie- ante condiciones optimas	Zona Caliente Zona Fría Cimas Valles	DISEÑO DE SUPERFICIE DISEÑO EXPERIMENTAL GRÁFICO DE SUPERFICIE RESPUESTA
ESTABILIDAD DE LA SOLUCIÓN	Degradación forzada	VISUAL	Cualitativo
	Estabilidad de la muestra		$CV(\%) = \frac{S}{\bar{x}} * 100$ $\bar{x} = \text{valor medio de los resultados}$ $S = \text{desviación estándar}$

Fuente: Laguna, Juan. (2021)

CAPÍTULO III

3. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

3.1. Desarrollo del método Validado

3.1.1. Validación del método analítico

3.1.1.1. Selectividad

Tabla 1-3 Resultados del ensayo Selectividad para Estándares Magaldrato y Simeticona. Laboratorios NEOFARMACO. Ambato, 2021.

MAGALDRATO		
ESTÁNDARES O PRINCIPIOS ACTIVOS	PARÁMETRO (PORCENTAJE DE DISCREPANCIA)	DECISIÓN
Magaldrato STD vs Placebo cargado	4,4233%	Cumple
Magaldrato STD vs Simeticona STD	1,4744%	
SIMETICONA		

Simeticona STD vs Placebo cargado	4,1899%	Cumple
Simeticona STD vs Magaldrato STD	1,9130%	

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Juan Daniel Laguna. 2020-2021

En la tabla 4-1 se muestra el resultado de uno de los primeros criterios dentro del ensayo de selectividad correspondiente al porcentaje de discrepancia de cada principio activo Basado en la respuesta obtenida, en el caso del Magaldrato los mL consumidos por el estándar versus el placebo cargado, así como los estándares versus los APIs, en mezcla. Y para el caso de la Simeticona los gramos (masa) de activo recuperado al tratarse de un método gravimétrico, todo esto con el objetivo de evaluar si el método posee la capacidad de medir y valorar al mismo tiempo los analitos, además de comprobar que estos no representan más del 5% de interferencia en la valoración, misma que se puede deber a la afinidad de ciertos componentes por el medio y/o solvente utilizado para el tratamiento de la muestra, logrando lo siguientes resultados de interés, (AEFI 2001) Para la forma farmacéutica de Suspensio Oral el analisis se desarrollo mediante porcentajes de discrepancia tanto para Magaldrato estándar vs Placebo cargado (Magltrato mas exipientes) 4,4233%, Magaldrato con principios activos 1,4744% y Simeticona con placebo cargado 4,1899%, Simeticona con principios activos 1,9130% En base a los resultados obtenidos podemos afirmar que los porcentajes de Discrepancoia de los principios activos se encuentran dentro del rango de acetación, en base a la especificación antes declarada.

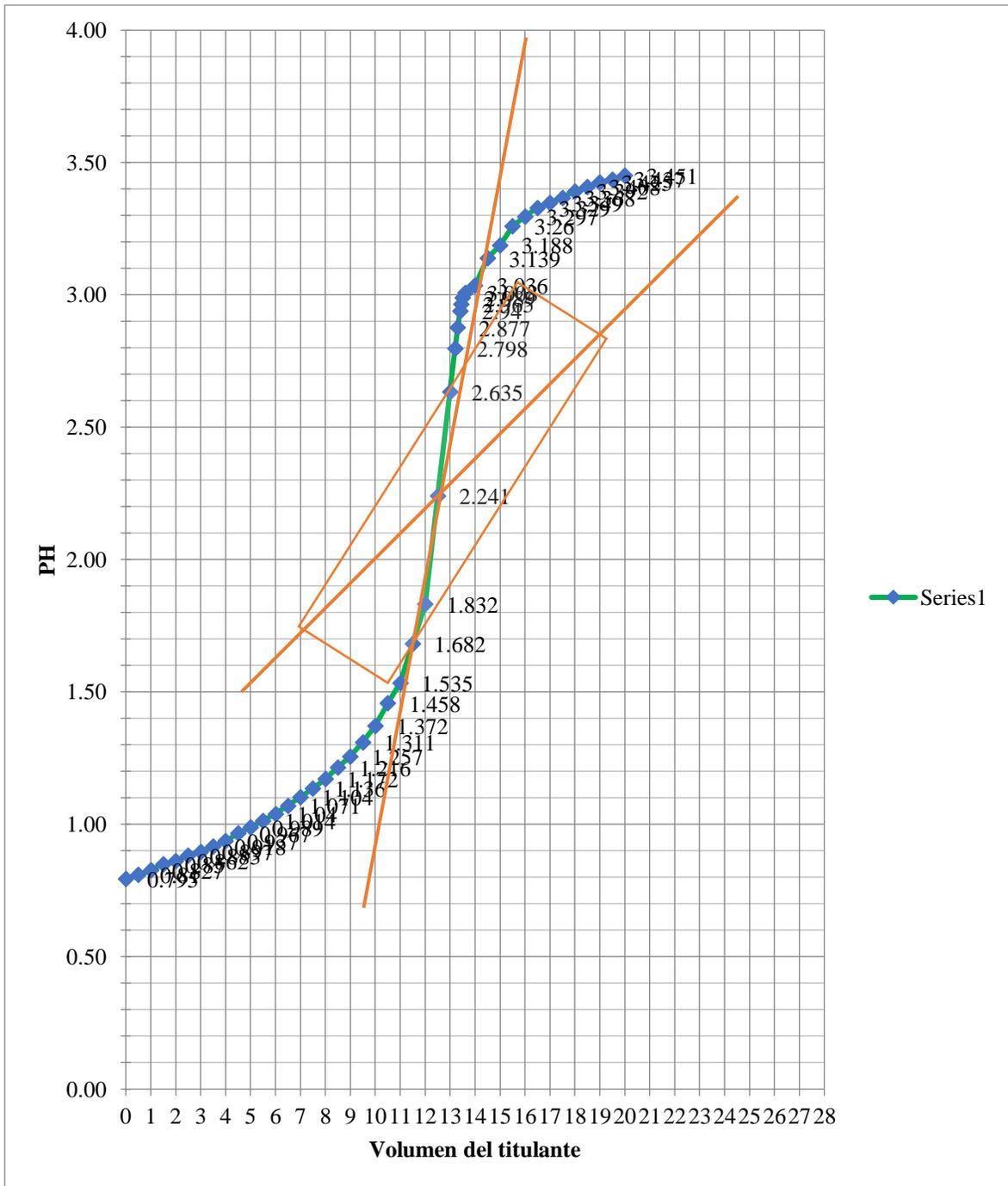


Figura 1-3 Curva de titulación

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

En base a la figura 4-1 podemos manifestar que no existe alguna interacción negativa entre los principios activos al momento de valorar el método, mediante la figura del modelo ajustado damos a

conocer la relación entre pH y Volumen NaOH cuando los dos principios activos son evaluados entre sí.

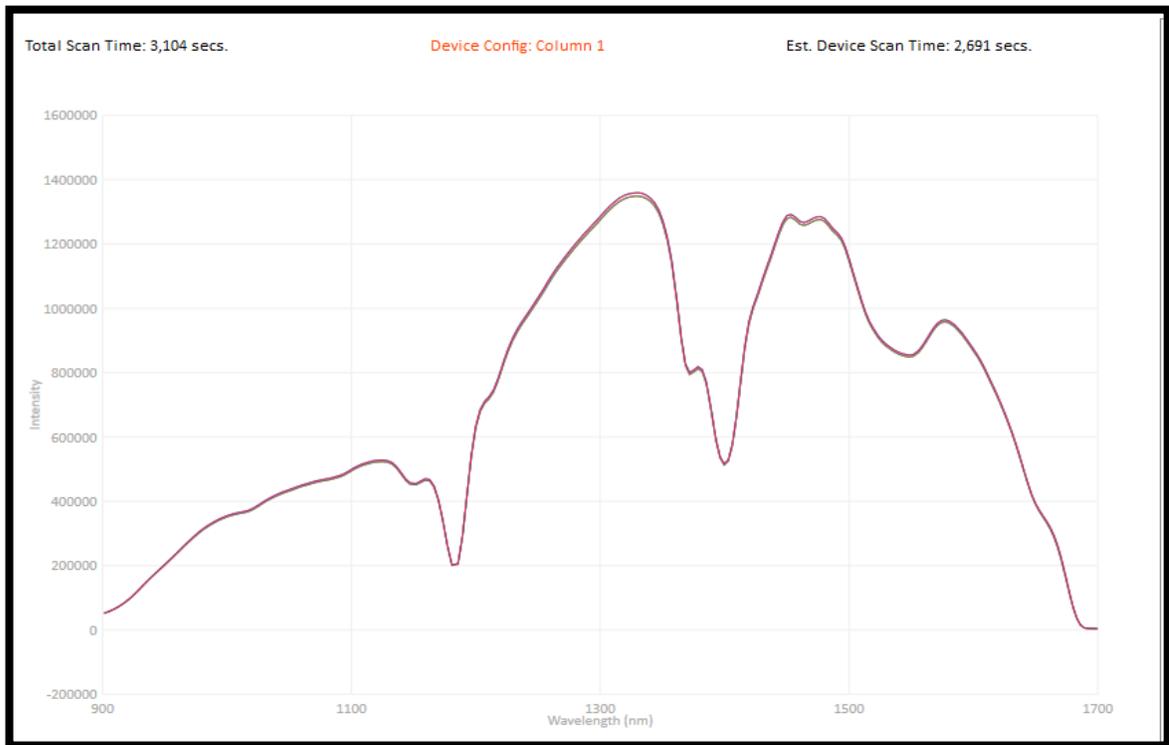


Figura 2-3 Espectroscopia IR Principios activos Simeticona USP.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

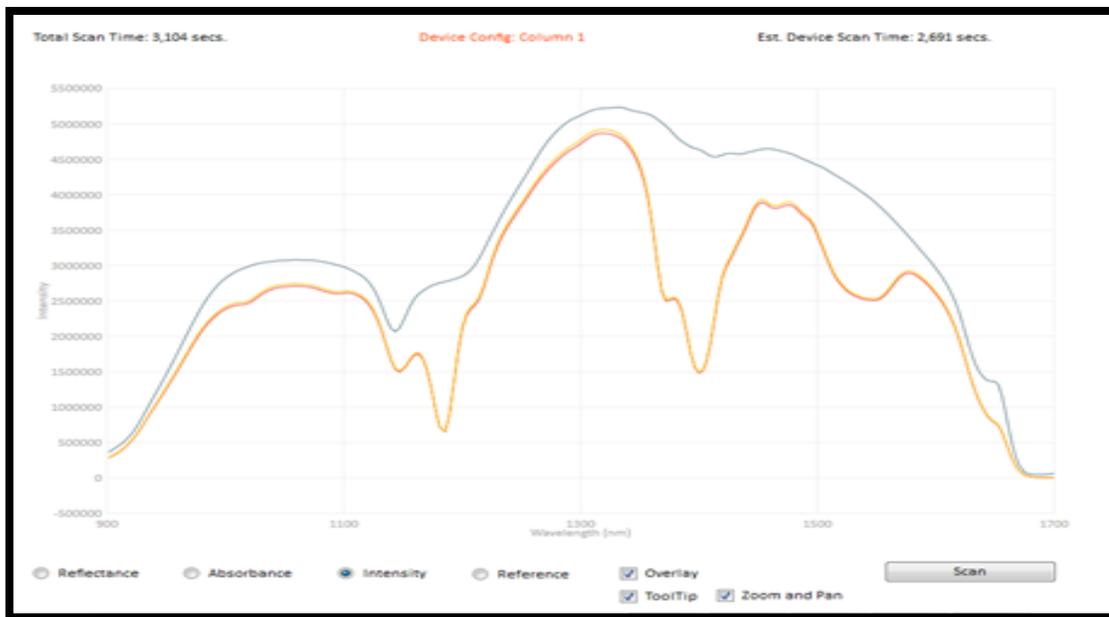


Figura 3-3 Espectroscopia IR Principios activos Simeticona.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

En la prueba de selectividad utilizamos un espectrofotómetro IR, como de detalla en la gráfica 4-2 y 4-3 el cual utiliza radiación electromagnética (luz) de las regiones visible, ultravioleta cercana (UV) e infrarroja cercana (NIR) del espectro electromagnético, tanto para el Estándar grado USP el cual da un porcentaje de pureza mayor en comparación del principio activo Simeticona a evaluar, para así expresar de manera detalla que la muestra a utilizar es óptima y apropiada para los distintos análisis, debido a que los espectros tiene una gran similitud en su composición.

3.1.1.2. Linealidad y rango

El ensayo de linealidad en la validación demuestra que a las condiciones de operación Normales en el método es LINEAL ya que a medida que cambia la concentración cambia la respuesta siendo proporcionales para cada PRINCIPIO ACTIVO analizado, demostrándose lo antes mencionado con los resultados obtenidos en la tabla 4-2 donde se reflejan los índices de correlación y determinación tanto de las soluciones estándares (linealidad del sistema) y soluciones con placebo cargado (linealidad del método) a concentraciones de 70%-130% conforme a lo establecido en la AEFI, 2001. Los resultados se presentan en las tablas 15-4, 16-4, 17-4, 18-4.

Tabla 2-3 Resultados del análisis de linealidad Magaldrato Estándar NEOFARMACO. Ambato, 2021.

Ensayo	Concentración (%)	Respuesta	Respuesta
		Magaldrato Sistema	Magaldrato Método
		Volumen de titulante mL	Volumen de titulante mL
1	70	38,80	38,20
	70	39,00	38,80
	70	39,10	38,60
2	85	26,50	26,00
	85	25,80	26,00
	85	25,90	26,10
3	100	13,10	13,60
	100	13,10	13,20
	100	13,20	13,90
4	110	5,50	5,40
	110	5,30	5,40
	110	5,40	5,10
5	115	3,80	2,40
	115	3,80	2,40
	115	3,70	2,30

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Tabla 3-3 Resultados del análisis de linealidad Simeticona Estándar NEOFARMACO. Ambato, 2021.

Ensayo	Concentración (%)	Respuesta	
		Simeticona Sistema	Simeticona Método
		Peso recuperado (mg)	Peso recuperado (mg)
1	70	137,70	143,50
	70	133,90	138,60
	70	135,80	141,30
2	85	164,50	167,20
	85	163,70	170,80
	85	169,40	168,80
3	100	200,20	202,90
	100	194,00	203,00
	100	197,80	193,90
4	115	235,50	233,60
	115	241,10	240,80

	115	234,80	242,40
5	130	273,00	258,10
	130	274,30	262,00
	130	279,00	270,30

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Los test estadísticos realizados a los datos obtenidos del ensayo de linealidad de estándares Magaldrato y Simeticona para el sistema y método son:

- Determinación de la ecuación de la recta para cada uno de los estándares o principios activos.
- Representación gráfica
- Coeficiente de correlación r y determinación r^2
- Características de la varianza residual para cada estándar o principio activo
- Análisis de varianza, según la homogeneidad
- Proporcionalidad test
- Comparación de las medias entre placebo cargado y estándares combinados

Tabla 3-3 Resultados del análisis de linealidad de los estándares Magaldrato y Simeticona. Laboratorios NEOFARMACO. Ambato, 2021

CRITERIO DE ACEPTACIÓN		RESPUESTA		
		Magaldrato	Simeticona	DECISION
Coeficiente de correlación	de $r \geq 0,99$	Estándar 0,997224 Placebo cargado 0,999449	Estándar 0,996803 Placebo cargado 0,994645	CUMPLE
Coeficiente de determinación	de $r^2 \geq 0,99$	Estándar 0,994456 Placebo cargado 0,998898	Estándar 0,989319 Placebo cargado 0,9946	CUMPLE
Coeficiente de variación de los factores respuesta	de El coeficiente de variación de los factores respuesta debe ser $\leq 5\%$	Estándar 1,1337 Placebo cargado 1,8621	Estándar 1,4892 Placebo cargado 1,9493	CUMPLE
Pendiente	Correlación lineal significativa $b \neq 0$	Estándar Y = 94,5586	Estándar Y = 13,9405	INFORMATIVO

		- 0,803041*X Placebo cargado Y = 95,2774 - 0,813723*X	+ 425,349*X Placebo cargado Y= 4,50979 + 471,603*X	
Intercepto informativo	Comprobación que la recta pasa por el origen a=0	Estándar Y = 94,5586 - 0,803041*X Placebo cargado Y = 95,2774 - 0,813723*X	Estándar Y= 13,9405 + 425,349*X Placebo cargado Y= 4,50979 + 471,603*X	INFORMATIVO
Regresión lineal	Ecuación de la recta.	Estándar Y = 94,5586 - 0,803041*X	Estándar Y= 13,9405 + 425,349*X	CUMPLE

		Placebo cargado $Y = 95,2774$ $- 0,813723 * X$	Placebo cargado $Y = 4,50979$ $+ 471,603 * X$	
Homogeneidad de varianzas	$p(\text{valor}) \geq 0,05$ TEST COCHRAN	Estándar 0,558773 Placebo cargado 0,123077	Estándar 1,00000 Placebo cargado 0,653668	CUMPLE
HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS	El/los principio/s activo/s deben presentar un $p(\text{valor}): \geq 0.05$	Estándar 0,558773 Placebo cargado 0,346716	Estándar 1,00000 Placebo cargado 0,653668	CUMPLE
Homocedasticidad Revisión de residuos	Constante			
ANOVA	ANOVA para la regresión: $F1 \text{ exp} > F1 \text{ tablas}$. La regresión es	Estándar $P(\text{valor}) 0,0000$	Estándar $P(\text{valor}) 0,0000$	Informativo

	estadísticamente representativa, la pendiente es distinta de 0. p (valor): ≤ 0.05 (Informativo) ANOVA para la linealidad: $F2_{exp} < F2_{tablas}$. Demuestra la linealidad entre los resultados obtenidos p (valor): ≥ 0.05 (Informativo)	Placebo cargado P (valor) 0,0000	Placebo cargado P (valor) 0,0000	
El factor concentración no influye en la variabilidad de los resultados	p(valor) $\geq 0,05$ TEST COCHRAN	Estándar 0,558773 Placebo cargado 0,123077	Estándar 1,00000 Placebo cargado 0,653668	CUMPLE

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

En la tabla 4-4., se detalla los resultados obtenidos de linealidad y rango; Se determina la ecuación de la recta entre el placebo cargado vs el nivel y el estándar vs nivel y su representación gráfica como se detalla en las figuras 4-4, 4-5. 4-6. El coeficiente de correlación entre las muestras analizadas oscila entre $r= 0,999649$ a $r= 0,996803$ para estándares Magaldrato y Simeticona, (linealidad del sistema) y entre $r=0,999449$ a $r= 0,994645$ para el placebo cargado (linealidad del método); determinando la existencia de una relación lineal con una elevada probabilidad entre la variable concentración y la variable respuesta El ensayo de coeficiente de determinación indica la proporción de la variación total de la variable respuesta tanto para estándar Magaldrato y Simeticona; las muestras analizadas en este ensayo oscila entre $r=0,999298$ a $r= 0,989319$ para estándares combinados (linealidad del sistema) y entre $r=0,998898$ a $r= 0,9946$ para el placebo cargado (linealidad del método), las cuales cumplen con el criterio de $r^2 \geq 0,990$.

El coeficiente de variación del factor respuesta se halla mediante un rango de aceptación menor o igual al 5%, considerándose que se puede ocasionar una falta de linealidad de las respuestas aquellos que excedan este rango; todas las respuestas obtenidas se encuentran dentro del rango menor a 5%, observándose que los valores más elevados son los de placebo cargado $CV= 1,8621$ para Magaldrato y $CV= 1,9493$ para Simeticona esto debido a las distintas condiciones operacionales desarrollados para cada uno de los Estándares analizados, el placebo cargado respectivamente, valores que son aceptables y se encuentran dentro del rango especificado anteriormente de 5%. (AEFI 2001).

Uno de los puntos evaluados es el intercepto del estimador de la pendiente (b) y la coordenada de origen, donde la pendiente está relacionada con la sensibilidad del método, por lo que a mayor pendiente, mayor sensibilidad, este valor proviene de lineal regresión y debe ser significativamente diferente de cero. Los resultados obtenidos con el análisis de linealidad para todos los principios activos (Magaldrato Y Simeticona) analizados tanto para estándar combinado y placebo cargado dan resultados de p (valor): 0,00 dando a entender que el resultado es estadísticamente diferente a cero AEFI 2001.

Para determinar la uniformidad de la varianza se aplica la prueba de Cochran, que determina si el factor de concentración tiene algún efecto sobre la variabilidad de los resultados obtenidos. La prueba es aplicable tanto al producto estándar como al placebo cargado, y cuando p (valor) >0.05 (es decir, no hay una diferencia significativa entre las desviaciones estándar detalladas en la tabla 4-4), la prueba se considera aceptada.

La varianza residual (homocedasticidad) nos aporta información sobre la validez del método empleado y las condiciones empleadas para cada principio activo, en este parámetro se evaluó la distribución aleatoria de los puntos representados en el gráfico de residuos los cuales no reflejan ninguna tendencia, demostrando que son datos reales en un tiempo de ejecución, en las figuras 4-4,4-5,4-6 se presenta cada gráfico de residuos de los estándares y los placebos cargados por cada principio activo Magaldrato y Simeticona.

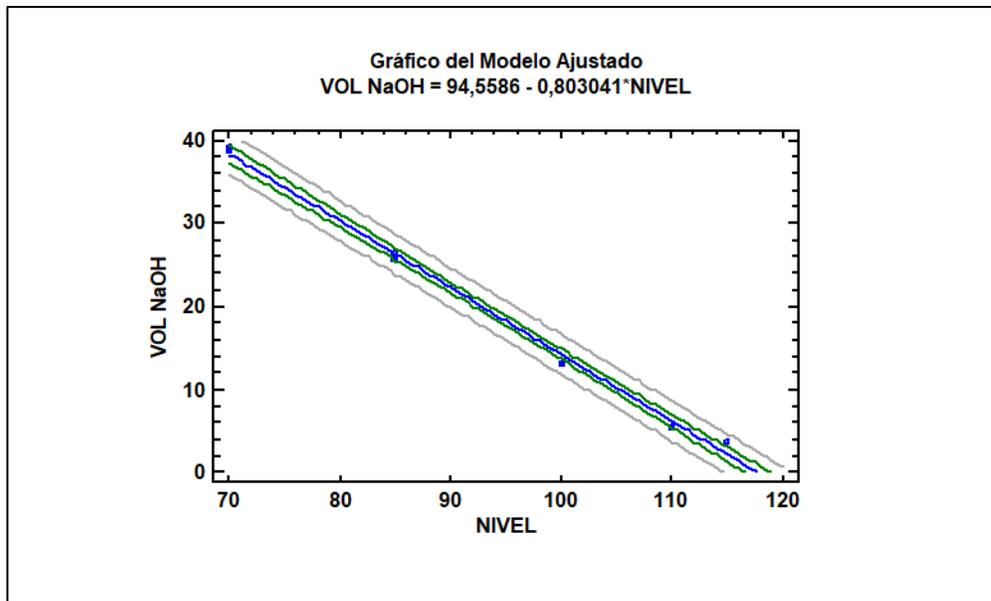


Figura 3-3 Linealidad estándar Magaldrato.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

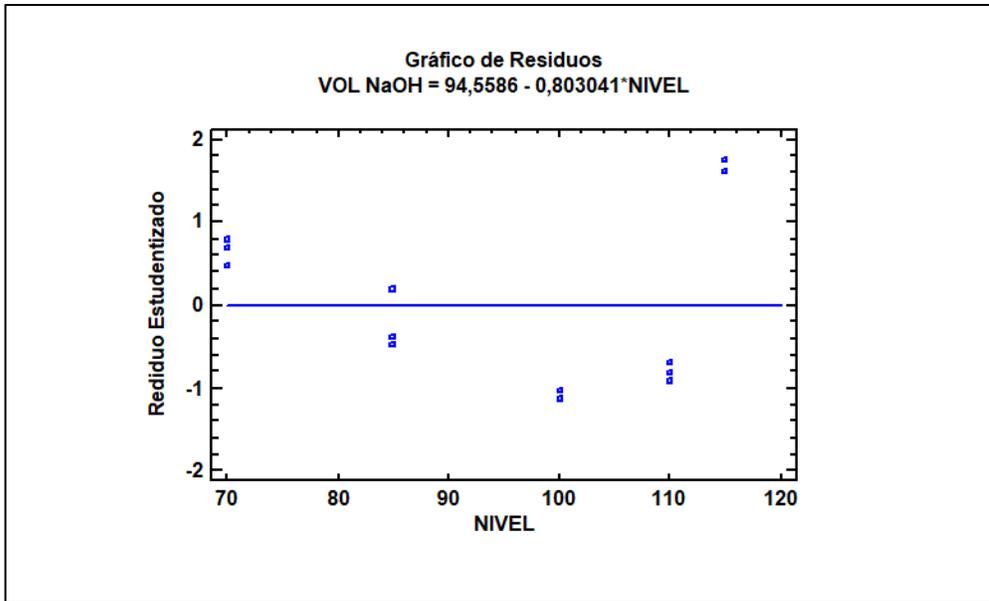


Figura 5-3 Gráfico de residuos estándar Magaldrato.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco- Statgrafic.

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

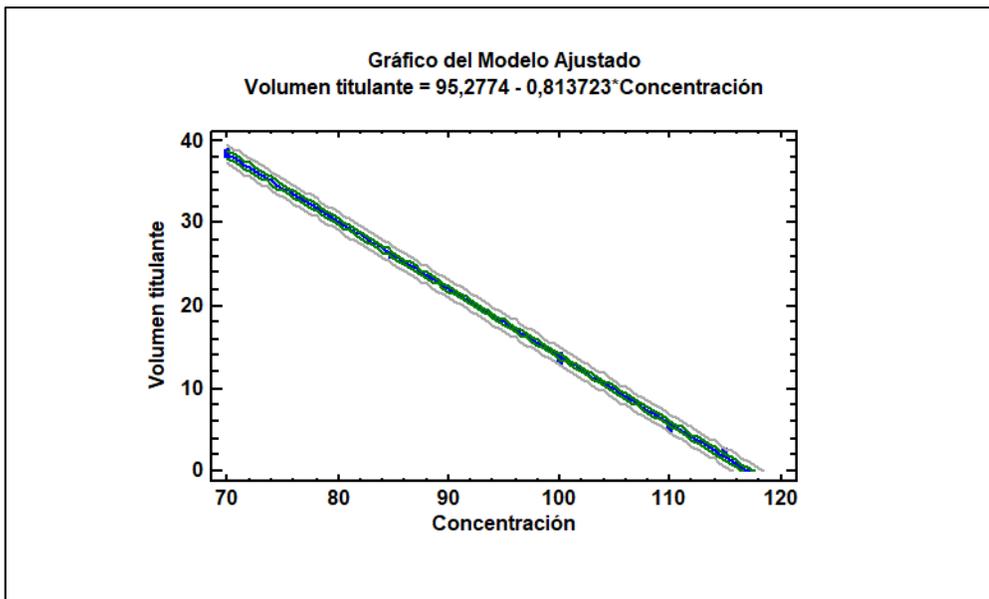


Figura 6-3 Linealidad placebo cargado Magaldrato.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco- Statgrafic.

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

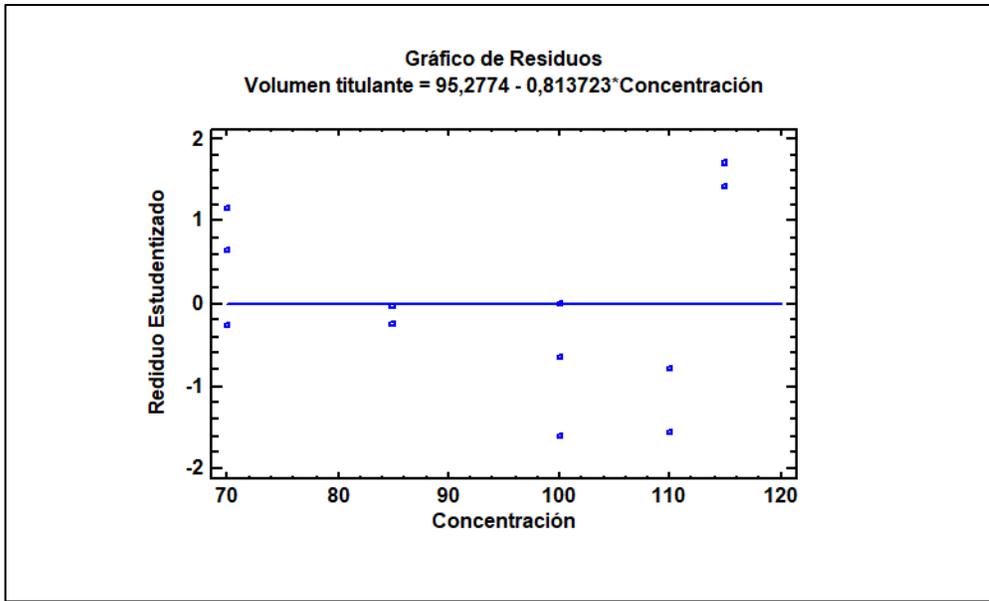


Figura 7-3 Gráfico de residuos placebo cargado Magaldrato.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco-Statgrafic.

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

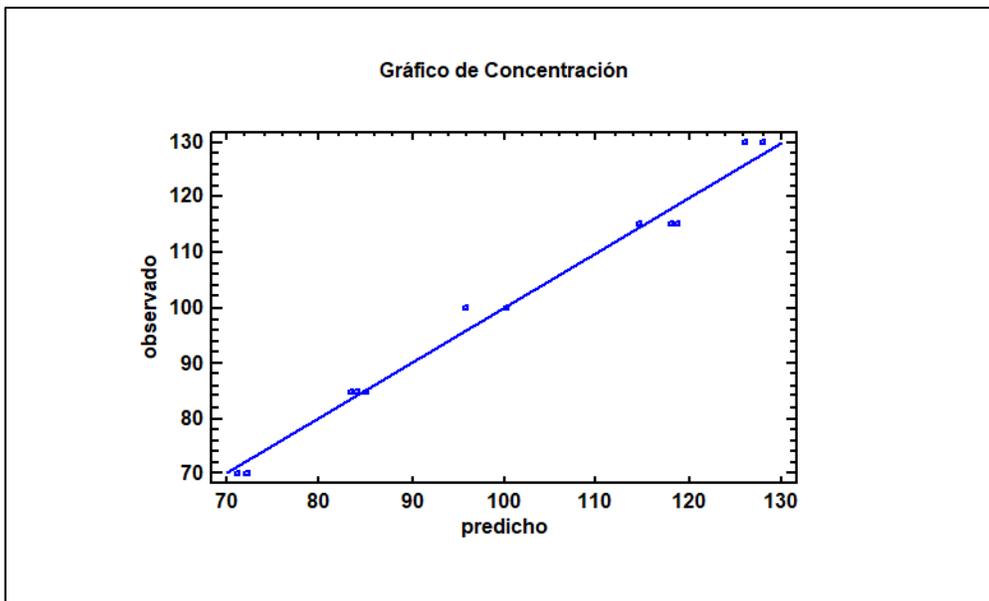


Figura 8-3 Linealidad placebo cargado Simeticona.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmac-Statgrafic.

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

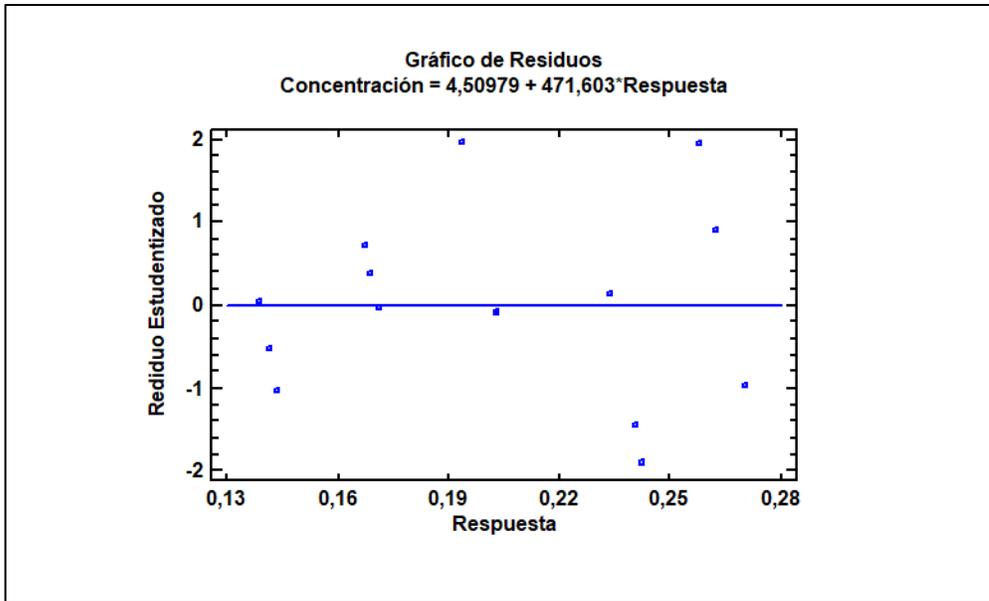


Figura 9-3 Gráfico de residuos placebo cargado Simeticona

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco-Statgrafic.

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

En la tabla 4-4, podemos detallar un análisis en base a los resultados obtenidos en el ensayo de linealidad y rango; Se determina la ecuación de la recta en base a un análisis potencio-métrico planteado en el análisis de Magaldrato

3.1.2. Exactitud

Tabla 5-3 Resultados del análisis de linealidad de los estándares Magaldrato y Simeticona Laboratorios NEOFARMACO. Ambato, 2021.

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	EXACTITUD		
		MAGALDRAT O	SIMETICONA	DECISIÓN

PORCENTAJE DE	De 97% a 103% de la cantidad de principio activo evaluado en el ensayo	102,73%	100,46%	Cumple
----------------------	--	---------	---------	--------

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

En el ensayo de exactitud se determina el porcentaje de recuperacion del estándar en el placebo cargado a distintos niveles. (AEFI 2001) Para formas farmacéuticas se determinó un porcentaje de recuperacion de 97% - 103% en cada uno de los principios activos analizados. El cual se lo detalla en la Tabla 4-5 donde podemos manifestar que el porcentaje de recobro para cada unos de los Esrtandares o Principiso activos, se encuentran dentro de la especificicación declarada.

3.1.2.1. Precisión

Tabla 6-3. Resultados del ensayo de Repetibilidad del sistema y método para Estándares de Magaldrato y Simeficono, Precisión Intermedia de los estándares evaluados. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	DECISIÓN		
		Magaldrato	Simeficono	DECISIÓN

REPETIBILIDAD DEL SISTEMA	Coeficiente de variación menor o igual a 2%	Promedio 102,7054 CV 0,2601%	Promedio 97,8285 CV 0,9562%	Cumple
REPETIBILIDAD DEL MÉTODO	Coeficiente de variación menor o igual a 2%	Promedio 103,4786 CV 0,2070%	Promedio 97,6851 CV 1,4219%	Cumple
PRECISIÓN INTERMEDIA	Coeficiente de variación menor o igual a 4%	Coeficiente de variación 0,4235	Coeficiente de variación 0,2721	Cumple

	Los análisis en laboratorio por diferentes analistas no deben tener efecto estadístico significativo	Estándar	Estándar	
	p (valor): $\geq 0,05$	0,527158	0,364503	
	comparación de medias	Placebo	Placebo	Cumple
		0,530696	0,775417	

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

En el ensayo de Precisión, se evaluó la Repetibilidad, precisión intermedia del sistema y del método para cada uno de los estándares en distintas etapas, los resultados obtenidos en este ensayo se encuentran plasmados en la tabla 4-6. El coeficiente de variación para Magaldrato presente en el sistema 0,2601% y en el método 0,2070% se encuentran dentro de la especificación declarada. Sin embargo, El coeficiente de variación para Simeticona presente en el sistema 0,9562% y en el método 1,4219%, son valores que de igual manera no se encuentran fuera del rango establecidos por la especificación antes declarada, estos valores un tanto elevados se deben al comportamiento del método gravimétrico efectuado en cada análisis frente a las condiciones variantes dentro del laboratorio.

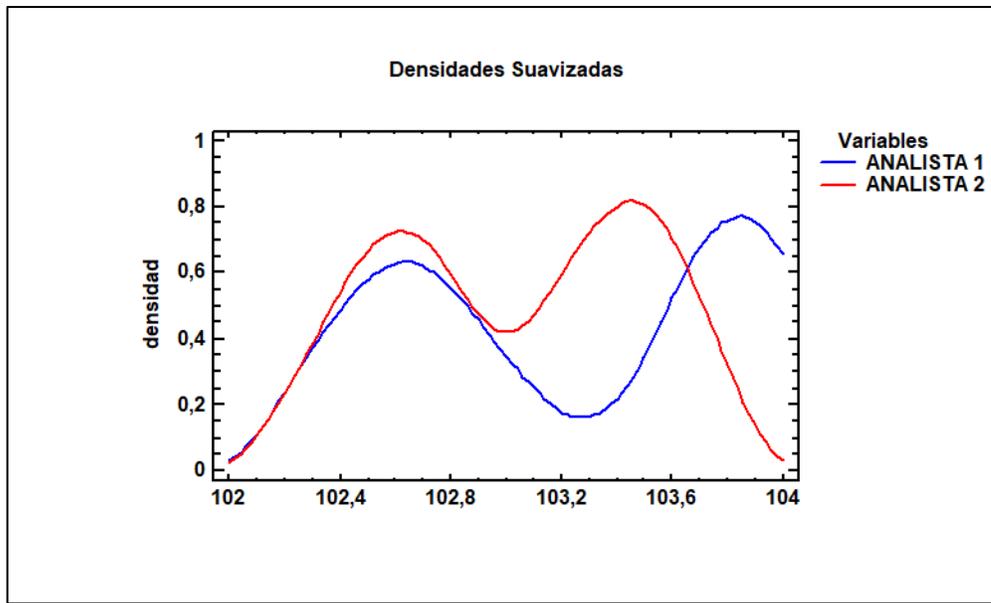


Figura 10-3 Densidades suavizadas estándar Magaldrato

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Comparación de Medias

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de ANALISTA 1: $103,258 \pm 0,70193$ [102,556; 103,96]

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de ANALISTA 2: $103,04 \pm 0,49111$ [102,549; 103,531]

Intervalos de confianza del 95,0% intervalo de confianza para la diferencia de medias

Suponiendo varianzas iguales: $0,218333 \pm 0,742553$ [-0,52422; 0,960886]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: $media1 = media2$

Hipótesis Alt.: $media1 \neq media2$

Suponiendo varianzas iguales: $t = 0,655143$ valor-P = 0,527158

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

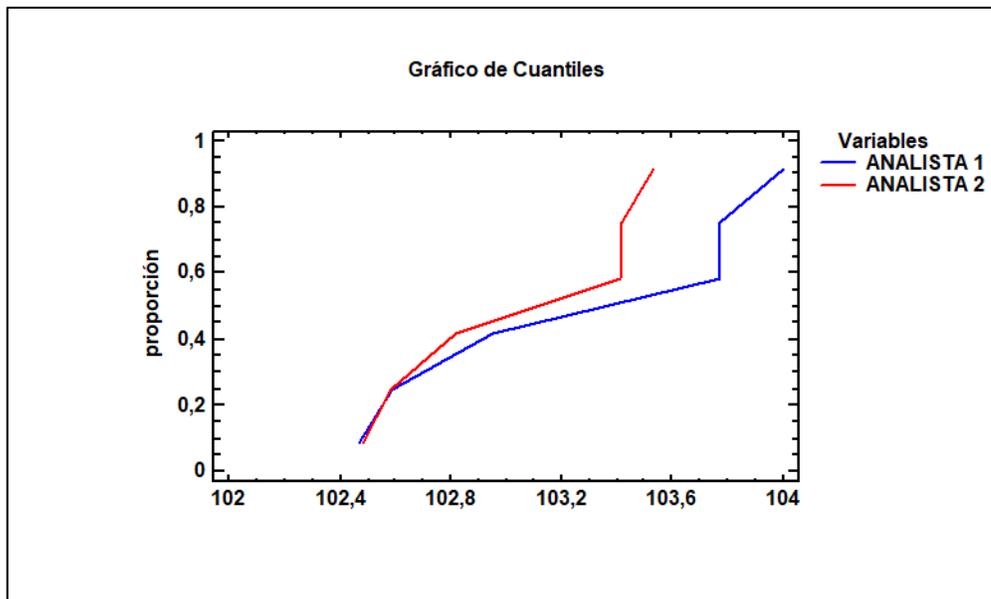


Figura 11-3 Gráfico de cantiles estándar Magaldrato.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

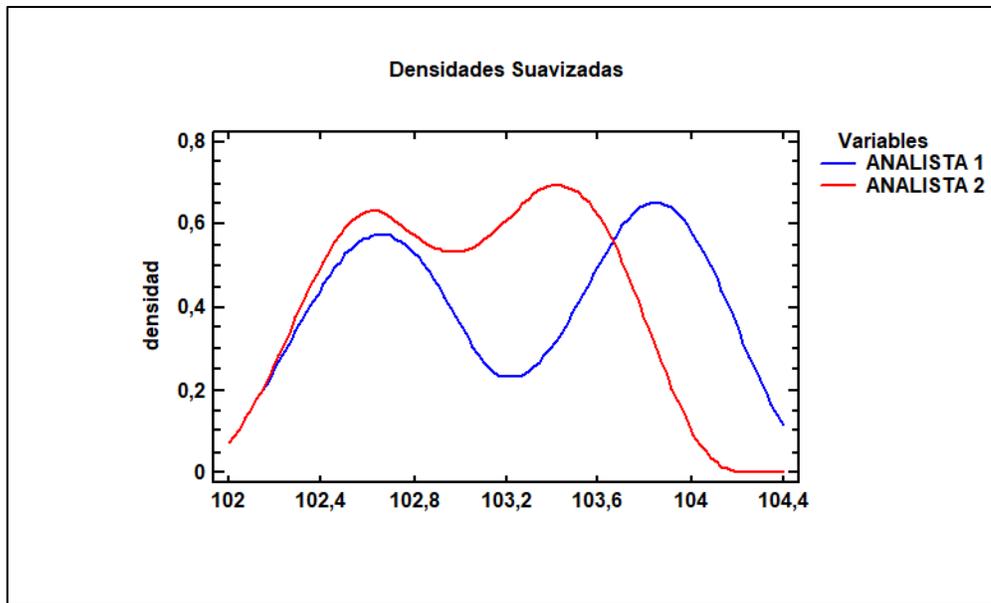


Figura 12-3 Densidades Suavizadas placebo cargado Magaldrato

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Comparación de Medias

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de ANALISTA 1: $103,262 \pm 0,701804$ [102,56; 103,963]

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de ANALISTA 2: $103,045 \pm 0,492935$ [102,552; 103,538]

Intervalos de confianza del 95,0% intervalo de confianza para la diferencia de medias suponiendo varianzas iguales: $0,216667 \pm 0,743372$ [-0,526705; 0,960038]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: $media1 = media2$

Hipótesis Alt.: $media1 \neq media2$

Suponiendo varianzas iguales: $t = 0,649426$ valor-P = 0,530696

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

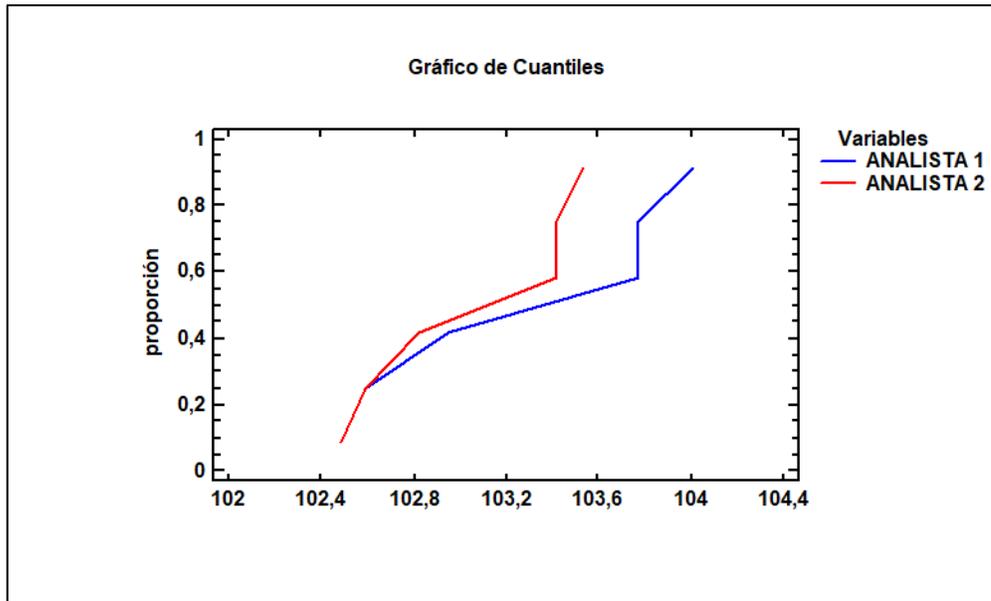


Figura 13-3 Gráfico de cantiles placebo cargado Magaldrato.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

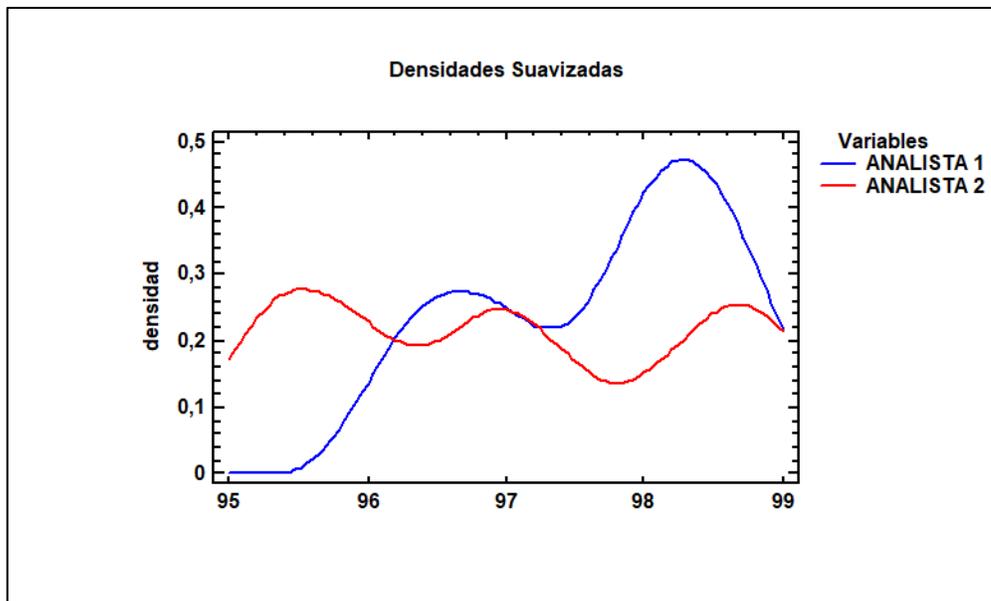


Figura 13-3 Densidades suaves estándar Simeticona

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Comparación de Medias

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de ANALISTA 1: 97,7017 +/- 0,941585 [96,7601; 98,6433]

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de ANALISTA 2: 97,045 +/- 1,50685 [95,5381; 98,5519]

Intervalos de confianza del 95,0% intervalo de confianza para la diferencia de medias suponiendo varianzas iguales: 0,656667 +/- 1,54014 [-0,883475; 2,19681]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: $\text{media1} = \text{media2}$

Hipótesis Alt.: $\text{media1} \neq \text{media2}$

Suponiendo varianzas iguales: $t = 0,950008$ valor-P = 0,364503

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

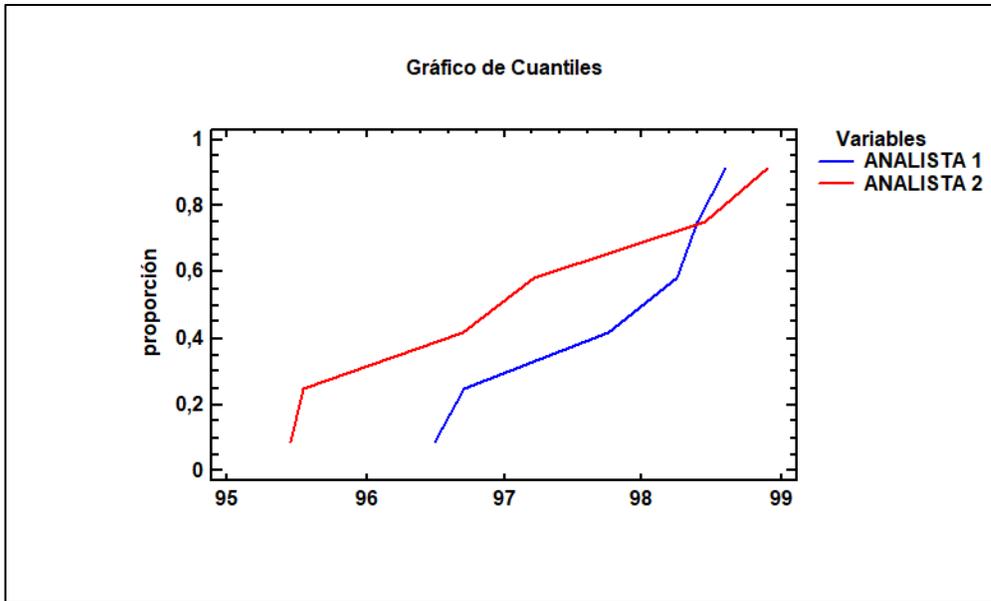


Figura 15-3 Gráfico de cantiles estándar Simeticona.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

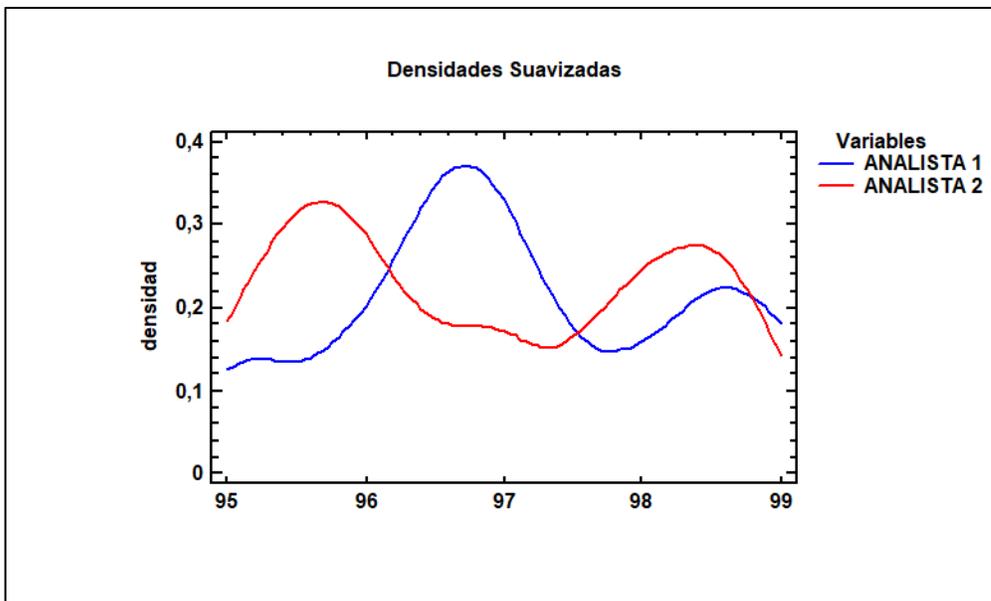


Figura 16-3 Densidades Suavizadas placebo cargado Simeticona.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Comparación de Medias

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de ANALISTA 1: 97,1083 +/- 1,39003 [95,7183; 98,4984]

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de ANALISTA 2: 96,8817 +/- 1,42092 [95,4607; 98,3026]

Intervalos de confianza del 95,0% intervalo de confianza para la diferencia de medias suponiendo varianzas iguales: 0,226667 +/- 1,72296 [-1,49629; 1,94962]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: $\text{media1} = \text{media2}$

Hipótesis Alt.: $\text{media1} \neq \text{media2}$

Suponiendo varianzas iguales: $t = 0,293128$ valor-P = 0,775417

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

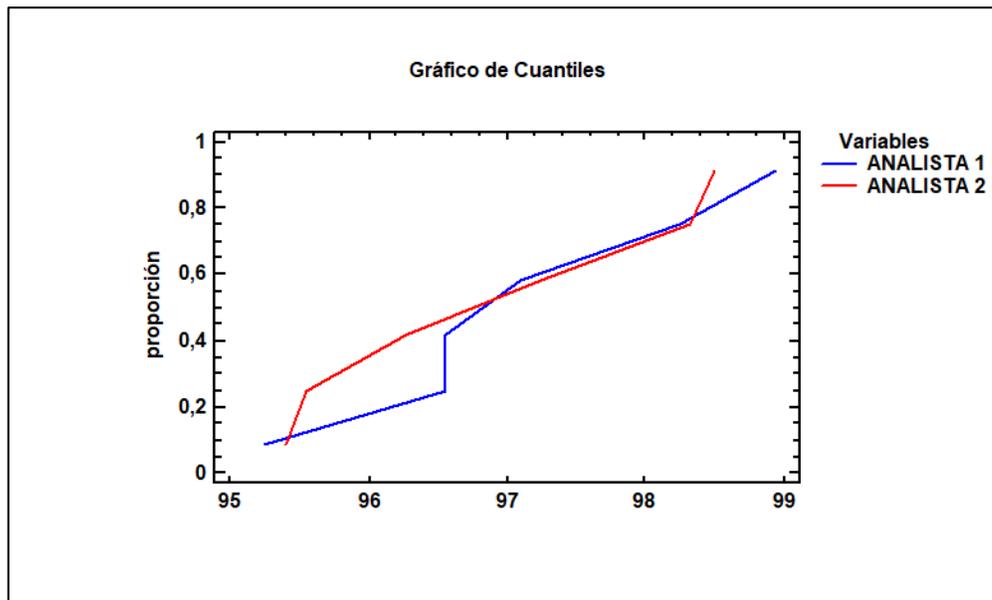


Figura 17-3 Gráfico de cantiles placebo cargado Simeicona.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

En el ensayo de precisión intermedia los resultados obtenidos entre los distintos analistas (2) otorgan un coeficiente de variación dentro del rango establecido, demostrando que no existe una diferencia significativa entre los resultados de los distintos analistas empleados a las mismas condiciones y en el mismo periodo de tiempo establecido para cada uno de los estándares o principios activos, como se lo detalla en la figura 4-16 y 4-17. Puesto que el intervalo contiene un valor mayor o igual a 0,05% no hay diferencia significativa entre las medias de las dos muestras de datos, con un nivel de confianza del 95,0%, a estos resultados se asumen que las varianzas de las dos muestras son iguales, cumpliendo con el criterio establecido y demostrando que el método es reproducible para el uso rutinario.

3.1.3. Estabilidad

3.1.3.1. Estabilidad de la muestra.

Tabla 7-3 Resultados del parámetro de estabilidad de la muestra para estándares Magaldrato y Simeticona. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2020.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN		CONDICIONES DEL ENSAYO				
		RANGO	0 HORAS	24 HORAS	48 HORAS	DECISIÓN
MAGALDRATO	VOLÚMENES	RSD \leq 2%	1,7142%	0,2227 %	1,2935 %	Cumple
	PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO	RSD \leq 2%	0,1550%	0,0248 %	0,1550%	Cumple

SIMETICONA	CANTIDAD DE ROCOBRO (g)	RSD $\leq 2\%$	0,6543%	1,3340%	1,2522%	Cumple
	PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO	RSD $\leq 2\%$	0,6540%	1,3233%	1,2415%	Cumple

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

En la tabla 7-4. se evidencian los resultados del ensayo de Estabilidad de la muestra, el cual muestra que las condiciones operativas para cada método (gravimétrico, potenció-métrico), son los más óptimos y apropiados para cumplir con la determinación lo cual se observa en la tabla mencionada. Para evaluar este ensayo se tomaron como referencia los datos del primer caso de Magaldrato los (mL) consumidos en la valoración con 1,7142%, 0,2227 %, 1,2935 % de variación para volúmenes, 0,1550%, 0,0248 %, 0,1550% de variación para porcentaje de principio activo y en el caso de la Simeticona la variación del peso recuperado con 0,6543%, 1,3340%, 1,2522.% de variación para cantidad de recobro y 0,6540%, 1,3233%, 1,2415% mismos que cumplen con las especificaciones establecidas, además representan una estabilidad óptima ya que permiten conocer si la muestra es estable a distintos tiempos de valoración y poder conocer un tiempo máximo de conservación para su respectivo análisis, se habla de una alta concordancia entre los distintos ensayos a distintos tiempos, sin embargo la tiamina presenta de algunos valores elevados esto debido a que las condiciones de operación suelen variar al colocar las muestras a distintas condiciones.. (AEFI 2001)

3.1.3.2. Robustez

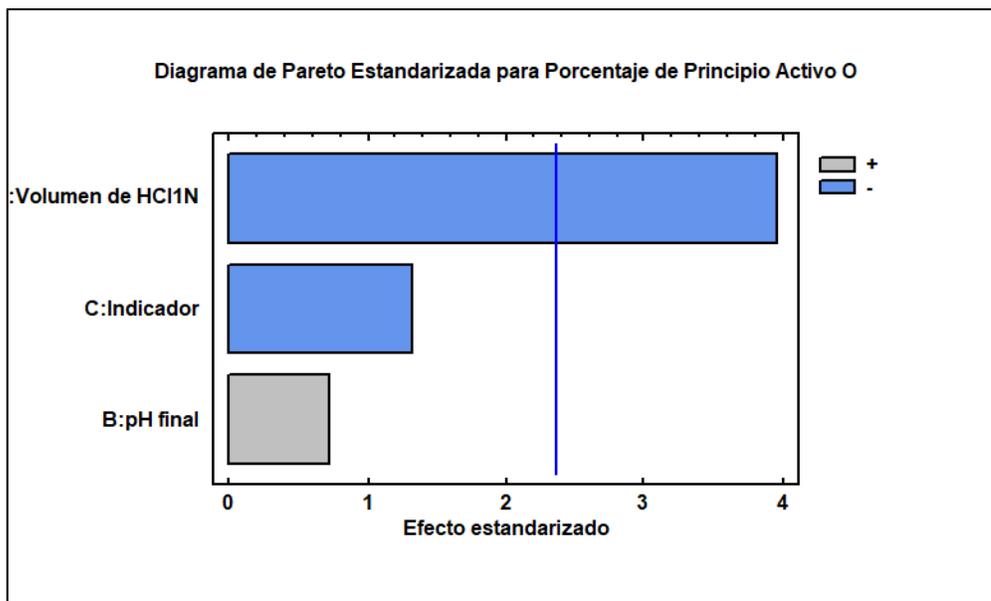


Figura 18-3 Esquema de Pareto Estandarizado para la cantidad de principio activo obtenido en los factores evaluados Magaldrato.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco-Statgrafic.

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

Tabla 8-4 Condiciones óptimas alcanzadas en base al ensayo de Robustez para estándar Magaldrato Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

Factor	Bajo	Alto	Óptimo
Volumen de HCl1N	95,0	105,0	95,0
pH final	2,8	3,2	3,2
Indicador	1,0	5,0	1,0

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco-Statgrafic.

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

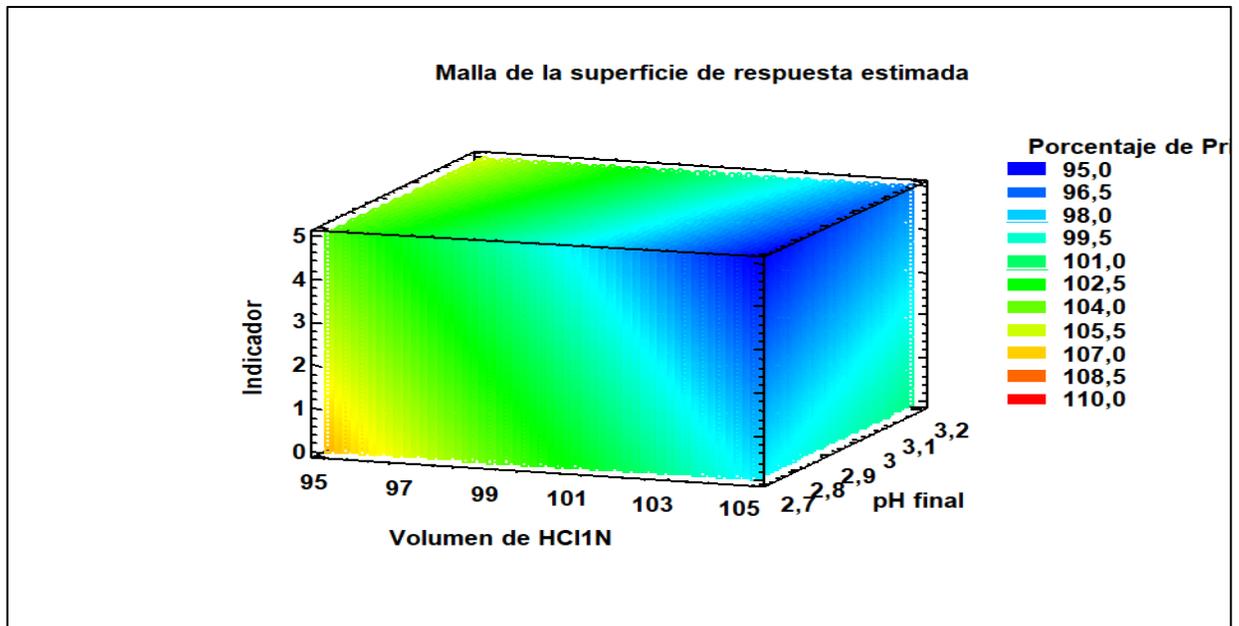


Figura 19-3 Superficie-respuesta estimada para estándar Magaldrato.

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco-Statgrafic.

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

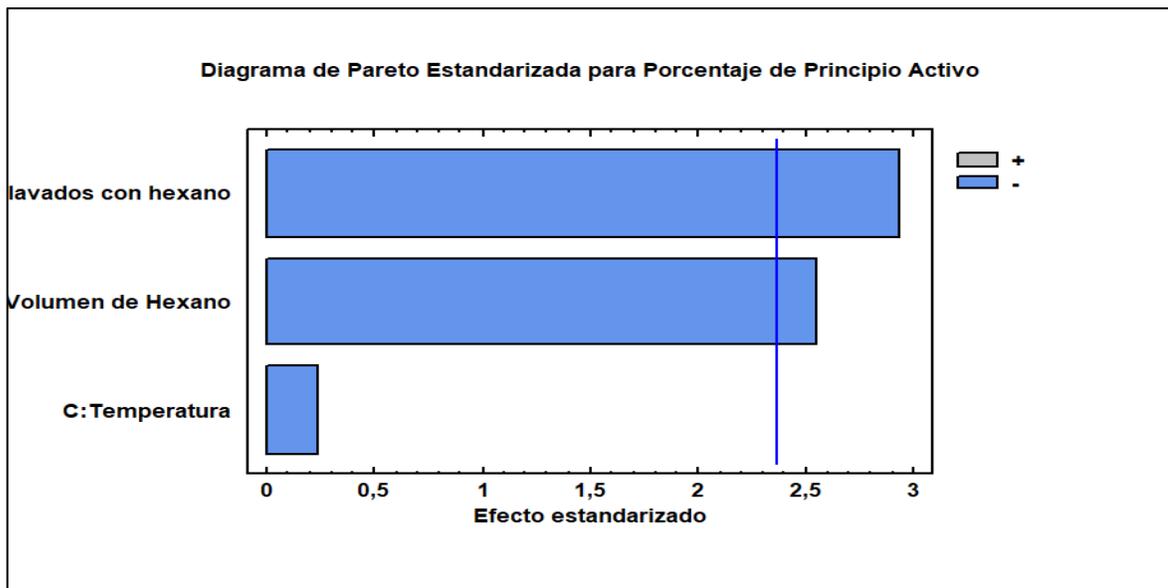


Figura 20-3 Diagrama de Pareto Estandarizado para la cantidad de principio activo obtenido en los factores evaluados Simeticona.

Realizado por: Laguna, Juan. (2021).

Tabla 9-3 Condiciones óptimas alcanzadas en base al ensayo de Robustez para estándar Simeticona Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021.

Factor	Bajo	Alto	Óptimo
Volumen de Hexano	7,0	13,0	7,0
N.º lavados con hexano	3,0	7,0	3,0
Temperatura	53,0	57,0	53,0

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

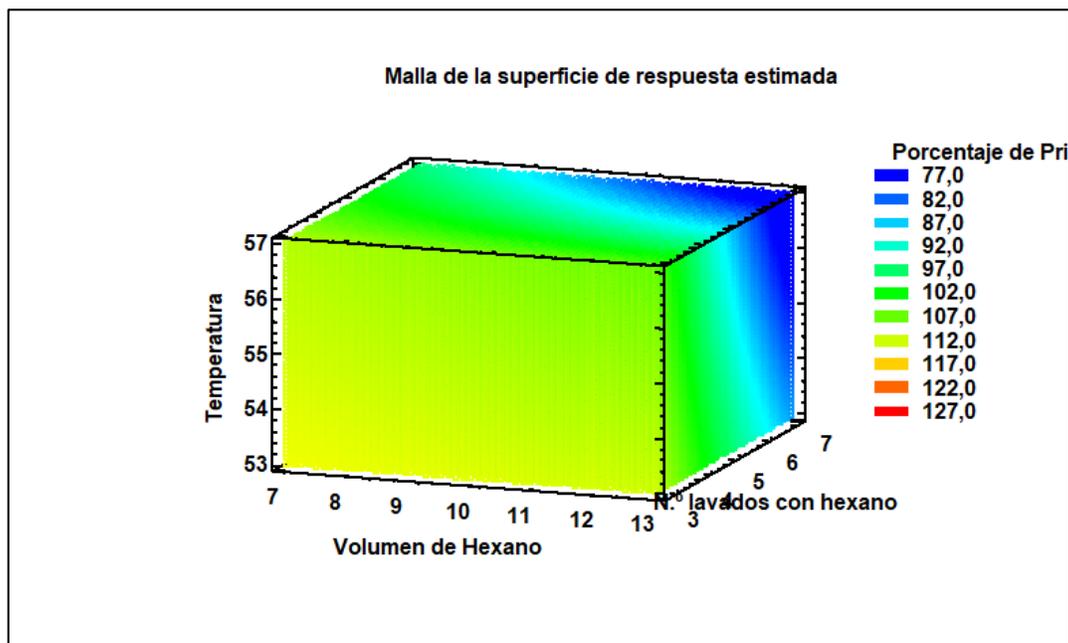


Figura 21-4 Superficie-respuesta estimada para estándar Simeicona.

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

En base al ensayo de robustez se estableció a las muestras a condiciones diferentes tanto para el principio activo Magaldrato y Simeicona, mediante las tablas 21-4 , 22-4se demuestra la comprobación de factores maximizando el principio activo, en cada uno de los principios activos, para Magaldrato detallamos que las condiciones más apropiadas para obtener un porcentaje de principio activo dentro de rango (90%-110%), para cada ensayo un volumen de 95 mL de Ácido

clorhídrico, pH 3,2 y una gota de indicador (Naranja de metilo), podemos demostrar que las condiciones más apropiadas para obtener un porcentaje de principio activo dentro de rango (85%-115%), son aquellas manifestadas en la 21-4 el cual establece utilizar para cada ensayo un volumen de 7 mL de Hexano, 3 Lavados de Hexano y una temperatura de 53°C, siendo estos métodos los más apropiado para una cantidad de recobro optima y segura en cada ensayo empleado dentro de las condiciones de Laboratorio.

3.1.3.3. Degradación Forzada

3.1.3.3.1. Solución estándar Magaldrato y Simeticona

En el ensayo de degradación forzada se puede argumentar el distinto comportamiento del estándar de principio activo frente a distintas soluciones, los cuales fueron sometidos en un periodo de tiempo establecido y comparados con un blanco como referencia, como se detalla en la tabla 20-4.

Tabla 10-4 Resultados del ensayo de Degradación Forzada de la muestra para estándares Magaldrato y Simeticona. Laboratorio NEOFARMACO. Ambato, 2021

DEGRADACIÓN FORZADA ANÁLISIS CUALITATIVO (VISUAL)				
TIEMPO DE EXPOSICIÓN	TIPO DEGRADACIÓN FORZADA	BLANCO	MAGALDRATO	SIMETICONA
0 horas	HCl 0.1M	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Ligera turbidez
0 horas	NaOH 0.1M	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Amarillenta

0 horas	H ₂ O ₂ 3%	Solución Transparente, Incolora	Leve precipitado Blanquecino	Solución Transparente, Incolora
1 hora	Luz Solar Directa	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora
1 hora	Luz Uv Corta	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora
1 hora	Temp. 60°C	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora
0 horas	Temp. 25°C	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora
24horas	HCl 0.1M	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora
24horas	NaOH 0.1M	Solución Transparente, Incolora	Precipitado Blanquecino	Solución Transparente, Incolora
24horas	H ₂ O ₂ 3%	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora

24horas	Luz Solar Directa	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora
24horas	Luz Uv Corta	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora
24horas	Temp. 60°C	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora
24horas	Temp. 25°C	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora	Solución Transparente, Incolora

Fuente: Departamento de Validaciones Neofarmaco

Realizado por: Laguna, Juan. (2021)

En este ensayo podemos observar cómo fue el comportamiento del estándar o principio activo Magaldrato, frente a distintos diluyentes en un periodo de tiempo establecido, conforme a la especificación declarada, las distintas soluciones fueron comparadas con un blanco de la misma dilución sin el estándar o principio activo con el fin de diferenciar y comparar el comportamiento de la solución muestra frente a la solución referencia.

En la tabla 4-10 podemos dar a conocer que en la solución NaOH 0.1M en presencia del estándar o principio activo Magaldrato, forma un precipitado blanquecino a diferencia del blanco el cual no presenta ninguna característica similar a la antes mencionada, este comportamiento se efectúa en un periodo de tiempo establecido (24 Horas) el cual da evidenciar una degradación Oxidativa que sufre la muestra, junto a esto, podemos presenciar un leve precipitado blanquecino de la solución H₂O₂ 3% más estándar o principio activo Magaldrato en un periodo de tiempo instantáneo (0 Horas) el cual da evidenciar una degradación Hidrolítica que sufre la muestra.

A diferencia de las soluciones antes mencionadas, las distintas soluciones no presentan ningún cambio significativo en su composición o consistencia al momento de incluir el estándar o principio activo Magaldrato durante los periodos de tiempos establecidos para cada una de ellas.

En comparación con el estándar o principio activo Simeticona podemos asumir que en presencia de la solución de HCl 0.1M se produce una ligera turbidez, en comparación con el blanco producto de una degradación hidrolítica durante un periodo de tiempo Instantáneo, así como se da a conocer con la solución NaOH 0,1 M el cual presenta una coloración amarillenta, en comparación con el blanco producto de una degradación Hidrolítica en un periodo de tiempo instantáneo.

CONCLUSIONES

Con el propósito de concluir el desarrollo de la investigación se puede determinar como conclusión que, al evaluar los principios activos de Magaldrato y Simeticona presentes en la forma farmacéutica de suspensión oral se encontró que para la forma farmacéutica de Suspensio Oral el análisis se desarrolló mediante porcentajes de discrepancia tanto para Magaldrato estándar vs Placebo cargado (Magaldrato más excipientes) 4,4233%, Magaldrato con principios activos 1,4744% y Simeticona con placebo cargado 4,1899%, Simeticona con principios activos 1,9130%. En base a los resultados obtenidos podemos afirmar que los porcentajes de Discrepancia de los principios activos se encuentran dentro del rango de aceptación, en base a la especificación antes declarada.

Así también, al verificar la selectividad, exactitud, precisión, robustez, estabilidad, incertidumbre de la medición, linealidad y rango de la metodología analítica desarrollada se determinó que en relación a la selectividad el parámetro de porcentaje fue de 4,4233% en el Magaldrato STD vs Placebo cargado y de 1,4744% en Magaldrato STD vs Simeticona STD lo cual señala el cumplimiento, así también con el 4,1899% en Simeticona STD vs Placebo cargado y 1,9130% en Simeticona STD vs Magaldrato STD señalo cumplimiento, en relación a la exactitud se determinó un porcentaje de recuperación de 97% - 103% en cada uno de los principios activos analizados es decir cumplió su fin.

Para la precisión este evaluó la Repetibilidad, precisión intermedia del sistema y del método para cada uno de los estándares en distintas etapas encontrando un coeficiente de variación para Magaldrato presente en el sistema 0,2601% y en el método 0,2070% se encuentran dentro de la especificación declarada donde también se cumple. Sobre la estabilidad se evidenciaron los resultados del ensayo de Estabilidad de la muestra, el cual muestra que las condiciones operativas para cada método (gravimétrico, potenció-métrico), son los más óptimos y apropiados para cumplir con la determinación.

La robustez por su parte estableció a las muestras a condiciones diferentes tanto para el principio activo Magaldrato y Simeticona se pudo demostrar que las condiciones más apropiadas para obtener un porcentaje de principio activo dentro de rango (85%-115%), son aquellas manifestadas en la 21-4 el cual establece utilizar para cada ensayo un volumen de 7 mL de Hexano, 3 Lavados de Hexano y una temperatura de 53°C, siendo estos métodos los más apropiado para una cantidad de recobro óptima y segura en cada ensayo empleado dentro de las condiciones de Laboratorio. Es decir que se

dio la validación del método analítico para la determinación de Magaldrato y Simeticona en Suspensión Oral en el Laboratorio NEOFÁRMACO Cía. Ltda.

RECOMENDACIONES

Como recomendaciones del trabajo de investigación desarrollado se puede considerar que a pesar del cumplimiento de las consideraciones expuestas dentro del trabajo se recomienda realizar más investigaciones acordes a la realidad de la empresa Laboratorio NEOFÁRMACO Cía. Ltda.

De igual forma se recomienda que la empresa establezca protocolos de seguimiento a las investigaciones acorde a las materias primas que se implementen pues la realidad de una empresa farmacéutica puede variar acorde a condicionantes externos o internos lo cual debe ser estipulado dentro de las investigaciones futuras.

Así también se recomienda a la universidad fomentar este tipo de investigaciones que ayudan al desarrollo del sector industrial y ayudan al bienestar de la población en general.

BIBLIOGRAFÍA

Aguirre, Emily. 2013. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO POR ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN ATÓMICA. *Repositorio Universidad Central del Ecuador*. [En línea] septiembre de 2013. <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/4375/1/T-UCE-0008-15.pdf>.

Antiflatulentos. **Benedí, Juan y Romero, Carmen. 2006.** 2006, Farmacia Espacio de Salud, págs. 44-47.

Benedí, Juana y Romero, Carmen. 2006. 2006, Espacio de Salud, págs. 44-47.

Bernal, César. 2010. *Metodología de la Investigación*. Colombia : Pearson, 2010.

Chonillo, Cecibel y Sánchez, Justina. 2018. Universidad de Guayaquil. [En línea] septiembre de 2018.

<http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/33369/1/TESIS%20MODELO%20DE%20GESTION%20FINANCIERA%20CHONILLO-SANCHEZ.pdf>.

Eurachem. 2005. MÉTODOS ANALÍTICOS ADECUADOS A SU PROPÓSITO. [En línea] Noviembre de 2005. http://cmap.upb.edu.co/rid=1SR8GPHG4-27FVCZV-15M/_Eurachem-Guia-Validacion-CNM-MRD-030-2da-Ed.pdf.

Faife, Adinia. 2009. Validación del método analítico por cromatografía líquida de alta presión para la cuantificación de mupirocina 2% unguento en Laboratorio Ceguel en el período comprendido de Mayo a Noviembre 2009. *Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*. [En línea] 2009. <https://repositorio.unan.edu.ni/20/1/42251.pdf>.

FAO. 2005. *FAO Procurement*. 2005.

Gallegos, Jesica y Mena, Anabell . 2009. Propuesta de actualización de una guía de prácticas de laboratorio de análisis químico cuantitativo. *Universidad de El Salvador*. [En línea] Septiembre de 2009. <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/2622/1/16101213.pdf>.

Murillo, Javier. 2016. Métodos de investigación de enfoque experimental. <http://www.postgradoune.edu.pe/>. [En línea] 2016. <http://www.postgradoune.edu.pe/pdf/documentos-academicos/ciencias-de-la-educacion/10.pdf>.

NEOFÁRMACO. 2019. Laboratorio Neofármaco. [En línea] 2019. <http://www.neofarmaco.com/quienes-somos/>.

Quishpe, Magaly. 2017. Repositorio Universidad Central del Ecuador. [En línea] 2017. <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/11532/1/T-UCE-0017-0037-2017.pdf>.

Quito, Mary. 2015. Validación de método analítico de cuantificación de pregabalina 150mg cápsulas, por cromatografía de alta resolución en el Laboratorio Farmacéutico Qualipharm. *Repositorio Epoch.* [En línea] 2015. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/5042/1/56T00642%20UDCTFC.pdf>.

Salguero, Ebelyn. 2016. Repositorio Espoch. [En línea] 2016. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/5718/1/56T00650.pdf>.

Servicios para el Acompañamiento y la Permanencia . 2016. Guía de ejercicios métodos gravimétricos. *Universidad de Santiago de Chile.* [En línea] 2016. www.udesantiagovirtual.cl.

Soledispa, Pilar. 2017. Análisis del cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura en la elaboración de un medicamento de Simeticona y Magaldrato suspensión. *Universidad de Guayaquil.* [En línea] 2017. <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/19425/1/BCIEQ-T-0181%20Dur%c3%a1n%20Alvarez%20Victoria%20Adriana%3b%20Romero%20Campoverde%20Alvaro%20Efra%c3%adn.pdf>.

Solís, Yadira. 2013. Repositorio Universidad Central del Ecuador. [En línea] enero de 2013. <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/1524/1/T-UCE-0008-02.pdf>.

Suárez, Jacqueline. 2015. Repositorio esPOCH. [En línea] 2015. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4417/1/56T00556%20UDCTFC.pdf>.

Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. **Remes, J.M. 2010.** 2010, Revista de Gastroenterología de México, págs. 42-66.

Vaca, Rodrigo. 2013. Repositorio Universidad Central deEcuador. [En línea] abril de 2013.
<http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/1867/1/T-UCE-0008-11.pdf>}.

Vargas, Luz y Camargo, Jaime. 2012. Manual 4: Prácticas de Laboratorio de análisis químico I.
<http://matematicas.uis.edu.co/>. [En línea] 2012.
http://matematicas.uis.edu.co/9simposio/sites/default/files/V00Man04AnalQcoI-MFOQ-AQ.01_14122012.pdf.

Velastegui, Jorge. 2011. Repositorio espoch. [En línea] 2011.
<http://dspace.espoch.edu.ec/bitstream/123456789/1584/1/56T00267.pdf>.