Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Universidad Nacional De Trujillo

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

INFORME DE INTERNADO REALIZADO EN EL AREA:

"DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO POR ESPECTROFOTOMETRÍA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE MEBENDAZOL SUSPENSIÓN"

PARA OPTAR EL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORA: Gutierrez Castro, Jhemifer Paola

ASESOR: Dr. Pedro Marcelo Alva Plasencia

TRUJILLO – PERÚ

2008

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

A ti Señor, Dios Padre Todo Poderoso

Por que Contigo, todo es posible.

Gracias por estar entre los míos, iluminar mi camino

y permitirme lograr el más grande de mis objetivos,

"Culminar y a la vez empezar un largo camino

en mi vida profesional".

Gracias por tu bondad, tu sabiduría, tu fortaleza y por la vida.

Gutierrez Castro, Jhemifer Paola

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Con gratitud y eterno amor a mis padres:

VICTOR y JULIA

Quienes con su gran ejemplo, aliento, sacrificio, paciencia, comprensión, supieron orientarme en el camino del bien e hicieron posible la culminación de un proyecto hecho realidad.

Con mucho cariño y amor a mi hermanita:

EVELIN

Que con su amor, paciencia, cariño, solidaridad y comprensión fue una de los pilares para el logro de una meta más en mi vida profesional.

Que siempre sigamos unidas.

Con mucho cariño y amor a mis hermanos:

RONALD y JHONY

Quienes con su modelo, consejos, cariño, comprensión y entusiasmo constante, hicieron posible que día a día me esmere por ser la primera y llegar hacía la meta más importante en mi vida profesional.

Que siempre sigamos unidos.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Con mucho cariño y amor a toda mi familia, en general:

Abuelitas, tíos, primos y sobrinos.

Por el gran apoyo, entusiasmo, admiración y sacrificio brindado en cada momento, a ellos que espiritualmente son mis angelitos y que gracias a sus oraciones me iluminaron para llegar a una meta más en mi vida profesional.

Que siempre estemos unidos.

Con gratitud y eterno amor a:

"Mi Cielo"

Quien con su gran ejemplo, aliento, amor, paciencia, comprensión, y preocupación en todo momento hizo que este camino sea más fácil y así llegar a la culminación de un sueño hecho realidad.

Que día a día crezca el sentimiento más transparente y estemos juntos

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

PRESENTACIÓN

Dando cumplimiento a las disposiciones establecidas en el reglamento para obtener el TÍTULO de Químico Farmacéutico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo - La Libertad, presento a vuestra consideración y elevado nivel de criterio profesional, el presente Trabajo intitulado:

"**DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO POR ESPECTROFOTOMETRÍA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE MEBENDAZOL SUSPENSIÓN**", con el que pretendo obtener el TÍTULO de Químico Farmacéutico.

Es propicia esta oportunidad para hacer extensivo mi más profundo sentimiento de agradecimiento a nuestra Alma Mater y toda su plana docente que lo conforma, por su meritoria labor de educadores y por la formación profesional que nos han brindado a través de sus enseñanzas y experiencias. De manera muy especial agradezco la valiosa colaboración de los señores Miembros del Jurado.

Trujillo, Junio del 2008

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

JURADO EVALUADOR

_ _

Dra NELLY JAVE

PRESIDENTE

_ _

YURI KURO

MIEMBRO

_ _

Dr. Alva Plasencia, Pedro Marcelo

MIEMBRO

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

ÍNDICE

ABSTRACT……..... **i**

RESUMEN……..... **ii**

I. INTRODUCCIÓN…….... **1**

II. OBJETIVO…….. **17**

III. MATERIAL Y MÉTODO…….. **18**

IV. RESULTADOS……..... **30**

V. DISCUCIÓN……..... **34**

VI. CONCLUSIÓN……..... **40**

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS…….. **41**

VIII. ANEXOS…… **46**

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

ABSTRACT

In the present study parameters for validation of analytical method spectrophotometric to quantifying Mebendazole Suspension was carried. We performed an analysis of Mebendazole 100 mg/5ml Suspension, lot 00202027 (Instituto Quimioterápico S.A. - IQFARMA). Formic acid were used as solvents and isopropyl alcohol. The method used in this report proved to be selective in determining the analyte between the excipients, the samples were subjected to degradation by UV getting 99,932% for the sample and radiated 100,016% for non-irradiated sample. The test Linearity introduced a correlation coefficient of 0.9998; Test Statistical Linearity and Response Factor, expressed conformity. For the study of Accuracy, the percentage of recovery was 100736. In Test G Cochran was lower than G Experimental Tables (0,4315 <0,8709). For statistical Student t test was smaller than t Experimental Table (1,861 <2,306), so that the accuracy is correct according to their specifications. In assessing the accuracy, repeatability of the test showed a concentration averaged 99,917 mg/5ml a CV% of 0,467. The intermediate Accuracy In the coefficient of variation between the average values of an analyst and the other was 1,480%, being acceptable for validation. The parameters allow certain validation as validated analytical method TPT077 to review 06 proposed by the laboratory Instituto Quimioterápico S.A. (IQFARMA), for quantifying Mebendazole Suspension.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

RESUMEN

En el presente trabajo se determinaron los parámetros para la validación del método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de Mebendazol Suspensión. Se realizó el análisis de Mebendazol 100 mg/5mL Suspensión, lote 00202027 (Instituto Quimioterápico S.A. - IQFARMA). Se utilizaron ácido fórmico y alcohol isopropílico como disolventes. El método utilizado en el presente informe fue selectivo para el analito entre los excipientes, las muestras fueron sometidas a degradación por UV, obteniendo 99,932% para la muestra irradiada y 100,016% para la muestra no irradiada. El ensayo de Linealidad presentó un coeficiente de correlación de 0,9998; el Test Estadístico de Linealidad y el Factor Respuesta, expresaron conformidad. Para la Exactitud, el porcentaje de Recuperación fue 100,736. En el Test G de Cochran se obtuvo G Experimental menor que G Tablas (0,4315 < 0,8709). Para el ensayo estadístico t de Student se obtuvo t Experimental menor que t Tabla (1,861 < 2,306), por lo que la exactitud es correcta según sus respectivas especificaciones. Para la repetibilidad se obtuvo una concentración promedio de 99,917 mg/5mL un C.V. % de 0,467. El coeficiente de variación entre los promedios de los valores de un analista y el otro fue de 1,480%; precisión intermedia, siendo aceptable para la validación. Los parámetros de validación determinados permiten dar como validado al método analítico TPT077 revisión 06 propuesto por el laboratorio Instituto Quimioterápico S.A. (IQFARMA), para la cuantificación de Mebendazol Suspensión.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

I. INTRODUCCIÓN

El fin de la industria farmacéutica desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. Desde el "hágase según arte" hasta el cumplimiento de las ICH, con los años, se han ido desarrollando recomendaciones e incorporando requerimientos que han evolucionado hasta una reglamentación estricta. La garantía de la calidad de un producto (farmacéutico o no) deriva de una cuidadosa (y sistemática) atención a todos aquellos factores que pueden influir en su calidad: selección de sus componentes y materiales, diseño (de producto y proceso) adecuado y control (estadístico) del proceso.[16, 17, 21]

Debido a ésto, en los últimos años ha tomado fuerza el concepto de "Aseguramiento de la Calidad", que no es otra cosa que demostrar que lo que declara calidad, efectivamente la posea[17].

La industria farmacéutica disfruta de una imagen de calidad excelente. Al elaborar sus productos destinados a curar enfermedades, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, no puede haber el mínimo margen de error. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de control y fabricación, se exige una mejora continua y máximas garantías de la calidad. Y es en el avance para conseguir un total dominio de la calidad, cuando surge el concepto de validación. [8, 22]

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Una de las prácticas que se menciona en las Guías de las Normas GMP (Good Manufacturing Practices) para desarrollar estos procesos de calidad en la industria farmacéutica es a través de la validación, herramienta que nos da la certeza de tener un proceso más eficiente y con menor ocurrencia de reprocesos y pérdidas. La validación es, por lo tanto, un procedimiento claramente diseñado para establecer en forma documentada que un sistema, un equipo, un proceso de producción o una metodología analítica de control de un producto cumplen con los parámetros de calidad especificados. [11, 29]

Actualmente en la industria farmacéutica, se desarrolla la calidad de los productos de tal manera que cumplan con las características esperadas para satisfacer las necesidades del consumidor.

El control de cómo se aplica en la Industria Farmacéutica, es el esfuerzo organizado en diseñar, mantener y asegurar la calidad de cada uno de los productos que se fabrica. Este esfuerzo se traduce en las Buenas Practicas de Manufactura cuya finalidad es unificar criterios orientados a obtener la calidad del producto, verificar su excelencia paso a paso y reproducibilidad lote a lote.[6, 18]

La validación es uno de los objetivos de las Buenas Practicas de Manufactura y es considerada como un concepto avanzado que trata de

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

conseguir un total dominio de la calidad. No aumenta la calidad pero si garantiza la fiabilidad y uniformidad de la misma.[5, 8]

Para sustentar la validación es necesario conocer la terminología utilizada, como:

GESTIÓN DE CALIDAD

Es la organización estructurada y funcional de recursos humanos y materiales que tiene por objeto la mejora continua en todas las áreas productivas y de soporte de una empresa, teniendo como meta final proporcionar la satisfacción total del cliente.

Para conseguir el objetivo de calidad de forma fiable es necesaria la existencia de un aseguramiento de la calidad diseñado globalmente y aplicado de forma adecuada, según las normas de las Buenas Practicas de Manufactura y de control de calidad.[19]

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

Es un amplio concepto que se refiere a todos los temas que afectan, individual o colectivamente, a la calidad de un producto. Consiste en la suma total de las actividades organizadas con el objeto de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso provisto.[4]

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

CONTROL DE CALIDAD

Es parte de las Buenas Practicas de Manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, y a los procedimientos de organización, documentación y aprobación que garantizan la ejecución real de los ensayos necesarios y pertinentes, y que las materias primas y material de su acondicionamiento no quedan aprobados para su uso ni los productos aprobados para su distribución y venta, hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.[3,8]

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

Son parte del aseguramiento de la calidad que garantizan que los productos se producen de forma homogénea y se controlan para conseguir niveles de calidad adecuados a su uso previsto, de acuerdo a los requerimientos de la autorización de comercialización. [5, 16, 29]

Las Buenas Prácticas de Manufactura son en general el conjunto de normas que el laboratorio debe poner en práctica con el fin de asegurar la calidad de los productos que fabrique, debiendo para ello tomar todas las medidas oportunas para garantizar que los medicamentos posean la calidad necesaria según el uso a que se destinen.[11]

ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE NORMALIZACIÓN (ISO)

En la actualidad a nivel mundial las normas ISO 9000 y ISO 14000 son requeridas, debido a que garantizan la calidad de un producto mediante la

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

implementación de controles exhaustivos, asegurándose de que todos los procesos que han intervenido en su fabricación operan dentro de las características previstas. La normalización es el punto de partida en la estrategia de la calidad, así como para la posterior certificación de la empresa. Estas normas fueron escritas con el espíritu de que la calidad de un producto no nace de un proceso productivo y de soportes que operan adecuadamente.

Son normas que se aplican a la empresa y no a los productos de ésta. Su implementación asegura al cliente que la calidad del producto que él está comprando se mantendrá en el tiempo. En la medida que existan empresas que no hayan certificado, constituye la norma una diferenciación en el mercado. Sin embargo, con el tiempo se transformará en algo habitual y se comenzará la discriminación hacia empresas no certificadas. Ésto ya ocurre hoy en países desarrollados en donde los departamentos de abastecimiento de grandes corporaciones, exigen la norma a todos sus proveedores.[20]

MÉTODO ANALÍTICO

Aquel método de investigación que consiste en la desmembración de un todo, descomponiéndolo en sus partes o elementos para observar las causas, la naturaleza y los efectos. El análisis es la observación y examen de un hecho en particular. Es necesario conocer la naturaleza del fenómeno y objeto que se estudia para comprender su esencia. El método analítico nos permite conocer más del objeto de estudio, con lo cual se puede: explicar,

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

hacer analogías, comprender mejor su comportamiento y establecer nuevas teorías. Una vez que se ha desarrollado un método analítico, es conveniente validarlo.[4, 23]

VALIDACIÓN

La validación ha sido un concepto amplio y comúnmente definido. Sin embargo, los múltiples artículos publicados por expertos y estudiosos, poco han aportado a las ideas de Nash[6], quien en 1979 concluía en un artículo pionero, ya clásico en la materia, que la validación tendría su apogeo y reconocimiento dentro de al menos 15 años 1. Hoy, 29 años después, resulta que ha sido así: **la validación es una especificación que se sobreentiende cuando se está desarrollando cualquier procedimiento farmacéutico, ya sea de análisis o de producción**. Incluso los pasos y fases citados para desarrollar una validación, no difieren de algunas validaciones que se llevan a cabo hoy en día. Nash planteaba como parámetros básicos a asegurar la calibración de los equipos y el mantenimiento del proceso y de los equipos, la cualificación de equipos y productos y una atención especial a los cambios: deberán ser auditados y monitorizados los pasos claves en el proceso.[2, 7]

El concepto de validación, en concordancia con la fabricación de medicamentos, surgió hace 29 años. [10] Fue cuando la FDA (Food and Drug Administration) revisó las normas relativas al control de la fabricación de

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

los productos farmacéuticos. Estas normas son conocidas como las GMP (Good Manufacturing Practices) o cGMP (current Good Manufacturing Practices).[13] En 1978, la palabra validación apareció por vez primera en algunas secciones de las GMP. Sin embargo, en el capítulo de definiciones, el término no aparecía. Más tarde en un documento interno de la FDA se definía validación de forma sencilla: **un proceso de fabricación validado es uno que ha sido comprobado que hace lo se proponía o intentaba hacer.**[14] En este momento destacan las aportaciones que hizo Loftus, como inspector de la FDA, a su entendimiento y difusión. Se deben destacar tres aspectos principales:

-Necesidad de documentar el proceso de validación, es decir disponer de todo por escrito.

-Necesidad de que provea un alto grado de seguridad de proceso, es decir la certeza de que el sistema trabajará correctamente.

-Necesidad de que el proceso producirá repetidamente productos aptos, es decir que cumplan las especificaciones.

Finalmente, cabe destacar la definición de validación promulgada por las autoridades oficiales de la FDA:[13, 25]

"Establishing documented evidence wich provides a high degree of assurance that a specific process hill consistently produce a product meeting its pre-determinated specifications and quality attributes":

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

"Validación es la obtención de pruebas, con arreglo a las Normas de Correcta Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto".[10, 20]

En el estado español, la validación ha sido también motivo de trabajos y revisiones de expertos, entre los cuales cabe destacar los trabajos y publicaciones llevados a cabo por AEFI [VI Jornadas Nacionales de AEFI [5] (Pamplona, 1985) y X Encuentro de AEFI [10] (Toledo, 1989)]. Donde contemplan que: **"Validación es el acto documentado de probar que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce realmente al resultado esperado".**

Quizás no existe otra definición más clara y a la vez sencilla que la que hizo Chapman [27] hace ya algunos años: **"La validación es el sentido común organizado y documentado"**. En esta frase vuelven a estar resumidos los pilares básicos de la validación: la organización y la necesidad de documentar resultados, es decir disponer de documentación que demuestre lo que se afirma. Si no existe una estructura clara que marque qué hacer, cómo y para qué se hace cada paso, la validación puede resultar no válida o incluso liosa. Mucho más sencillo resulta el tema de la documentación o registro; la frase "lo que no se escribió no se hizo, lo que no está escrito no se ha hecho" es un clásico en la terminología de la validación y todo el mundo la corrobora, ya que cuando se lleva a cabo un

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

ensayo, lo que menos cuesta es registrarlo. Finalmente, el programa de validación queda formalizado con la documentación que demuestra que las pruebas realizadas dan una uniformidad entre lotes y éstos cumplen los criterios de calidad (entre límites definidos).[1, 7]

La validación se lleva a cabo contra un conjunto de criterios que se definen con antelación. Estos criterios se detallan en los documentos de protocolos predefinidos.

OBJETIVOS DE LA VALIDACIÓN: [2]

- Confiabilidad, en todos los factores que directa o indirectamente influyen en la calidad del producto
- Seguridad, eliminando todo tipo de riesgo o de confusión
- Efectividad, basada en la reproducibilidad de productos y controles.

TIPOS DE VALIDACIÓN [21, 25]

Validación Retrospectiva

Consiste en establecer una evidencia documentada de la idoneidad de un producto o proceso basándose en la evaluación de los datos históricos acumulados existentes del mismo, siempre y cuando no se hayan modificado los procedimientos, maquinarias, tamaño de lote y características de las sustancias empleadas.[2, 5, 6]

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Validación Prospectiva

Se realiza cuando la verificación del cumplimiento de las condiciones establecidas para un método analítico, se llevan a cabo antes de la comercialización del producto.

Revalidación

La introducción de un cambio que pueda afectar la idoneidad del método analítico establecido por la validación, es decir una revalidación total o parcial de dicho método analítico.[1, 6]

Entre los motivos que exigen una nueva validación tenemos:[1, 5, 23, 27]

- Cuando ha pasado varios años, se tiene que demostrar que el método sigue siendo válido.
- Con el cambio de muestra.
- Cuando se produzcan cambios sustanciales en los instrumentos o materiales utilizados.
- Al aplicar la técnica analítica en diferente laboratorio.
- Modificaciones de parámetros analíticos como los tiempos de agitación, proceso de extracción, concentración, etc.

PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Las características de desempeño del método se expresa en función de los siguientes parámetros analíticos: **[4, 5, 9, 10]**

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Selectividad

Es la capacidad del método para evaluar únicamente el principio activo integro de forma exacta y específico, en presencia de los componentes que puedan esperar estar presentes, como por ejemplo: impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.[20]

Linealidad

La linealidad de un método analítico es la capacidad del método analítico para obtener resultados directamente proporcionales a la concentración o cantidad del analito en un rango definido.[2] Se determina mediante el tratamiento matemático de los resultados obtenidos en el análisis del analito a diferentes cantidades o concentraciones. La selección del rango y del número de puntos experimentales está estrictamente relacionado con la aplicación del método.[1]

Precisión

Refleja la medida en que los valores de una serie repetida de ensayos analíticos que se realizan sobre una muestra homogénea son semejantes entre sí.[1] Aunque la USP XXII[2] expresa que la precisión es la expresión del grado de la reproducibilidad, *Calpena*[1] incluye dentro de este acápite la repetibilidad, la reproducibilidad y la robustez del método analítico, mientras que la Norma Británica[17] incluye sólo la repetibilidad y la reproducibilidad.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

a) *Repetibilidad.* Refleja la precisión de un método, cuando se desarrolla bajo las mismas condiciones, utilizando la misma muestra, analizada por el mismo analista, en el mismo laboratorio, con los mismos equipos y reactivos y durante una misma sesión de trabajo en un período corto.[1]

b) *Precisión Intermedia.*. Es la medida de la precisión de los resultados de ensayos realizados sobre la misma muestra homogénea, pero ejecutados por diferentes analistas en días diferentes[1] y se expresa con los mismos parámetros matemáticos que la repetibilidad.

b) *Reproducibilidad.* Estudia la variabilidad del método bajo condiciones operativas diferentes en diferentes laboratorios.[5, 10, 20]

Exactitud

Indica la capacidad del método analítico para obtener resultados lo más próximos posibles al valor verdadero.[1,2]

A diferencia de la precisión, que refleja el error aleatorio, la exactitud refleja el error sistemático o la tendencia a él.[7, 12]

Límite de Detección

Es la menor cantidad que puede ser distinguida del fondo con cierto nivel de confianza especificado. Para un resultado analítico que es muy cercano al valor del blanco, se plantea la duda de si el valor corresponde a valores aleatorios del blanco o a la presencia real del analito. La señal del fondo es producida es producida por el blanco y exhibe ruido.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Límite de cuantificación

Es la menor cantidad que puede ser determinada cuantitativamente con una incertidumbre asociada, para un dado nivel de confianza. Para el análisis cuantitativo debe quedar absolutamente claro que sólo se emplean valores atribuibles al analito.

Robustez

Medida de la capacidad de un procedimiento analítico de permanecer inafectado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método y provee una indicación de su fiabilidad en condiciones de uso normales.

CALIFICACIÓN DEL INSTRUMENTO

La calificación es una premisa necesaria para poder validar. Es la comprobación formal, sistemática y documentada de que el equipo es el más adecuado para los fines previstos. Para llevar a cabo la misma se procede a la calibración del equipo y la comprobación de métodos y sistemas. [23]

Calibración de Equipos

Los instrumentos de medida deben aportar datos fiables, la calibración de los instrumentos de control se establece frente a estándares oficiales o de carácter privado de solvencia reconocida. Los datos de calibración deben

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

reflejar la precisión y exactitud del aparato de medida, incluyendo además los factores de corrección adecuados.[6, 22]

Verificación o Comprobación de Equipos

Es el examen a un instrumento para verificar el cumplimiento de sus especificaciones.

¿PORQUÉ VALIDAR? [1, 20, 21]

La validación de un método analítico, contribuye a garantizar la calidad del medicamento, y es necesaria porque:

- Proporciona un alto grado de confianza, seguridad en el método analítico y en la calidad de los resultados.
- Permite un conocimiento profundo del método, así como de sus características de funcionamiento. Este conocimiento y seguridad en el método analítico que ha sido validado, se traduce en: disminución en el número de fallas y repeticiones, con el consiguiente ahorro de los costos asociados y consecuentemente cumplir con los plazos previstos de análisis.

Los criterios a estudiar se deciden en función del tipo de cambio efectuado, relacionado muchas veces con el cambio de fórmula, el equipo utilizado, etc. [2, 9] Es por eso que el método analítico para la cuantificación de Mebendazol Suspensión fabricado en el Laboratorio

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Quimioterápico S. A. (IQFARMA) tendrá que ser validado porque se realizó un cambio en su formulación (Anexo 2), en el cual para 1 000 Litros se incorpora Polisorbato 80 (2,5 L), y se aumentó la esencia de Plátano (2,25L) y Glicerina (77,5Kg).[5]

Por todo lo antes mencionado, en el presente trabajo se diseñó y validó un método de análisis por espectrofotometría para su aplicación en Laboratorios Instituto Quimioterápico S.A. (IQFARMA).

El estudio se realizó durante el año de prácticas pre profesionales, cumpliendo con una de las principales actividades del Químico Farmacéutico en el área industrial, ya que como profesionales de la Salud relacionados con el medicamento, nos sentimos comprometidos con la satisfacción de las necesidades de la sociedad relativas a la salud y a la calidad de vida de sus integrantes, contribuyendo a asegurar la calidad de los medicamentos.

PROBLEMA:

¿Cumple con los criterios de validación el método analítico espectrofotométrico (TPT077 revisión 06) diseñado y propuesto por el laboratorio Instituto Quimioterápico S.A. (IQFARMA), para la cuantificación de Mebendazol Suspensión?

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

HIPÓTESIS:

El método analítico espectrofotométrico (TPT077 revisión 06) propuesto por el laboratorio Instituto Quimioterápico S.A. (IQFARMA), para la cuantificación de Mebendazol suspensión, cumple con los criterios de validación.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

II. OBJETIVO

- Demostrar que el Método Analítico diseñado para la cuantificación de Mebendazol Suspensión, ha cumplido con los parámetros de revalidación (linealidad, exactitud, precisión y especificidad) para el uso específico previsto.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

III. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 MATERIAL:

- *Mebendazol 100 mg/5mL Suspensión del Laboratorio Instituto Quimioterápico S.A. (IQFARMA) – Lima. Lote 00202027*

- Material de vidrio:

De uso común en el laboratorio

5.1.2 REACTIVOS:

- *Ácido Fórmico*
- *Alcohol Isopropílico*
- *Mebendazol Estándar Secundario.*

  Tipo de estándar: Secundario tipo B

  Proveedor: Chemo S.A.

  N° Análisis: S-68/05

  Potencia: 99,547 % tal cual

  Fecha de expira: Octubre 2007

5.1.3 EQUIPOS:

Los equipos utilizados en el presente trabajo han sido calibrados y verificados.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú. Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

- *Espectrofotómetro Perkin Elmer UV/VIS LAMBDA 12, Marca Orion*
  - *CÓDIGO : CC-EP-15*
  - *Certificado de Verificación : Mayo 2007 (anual)*

- *Baño de Ultrasonido Marca Branson3510.*
  - *CÓDIGO : CC-BU-21*
  - *Verificación de Funcionamiento : Agosto 2006 (anual)*

- *Balanza Analítica OHAUS ADVENTURER, Marca Sartorius*
  - *CÓDIGO : CC-BL-58*
  - *Certificado de calibración : Marzo 2007 (semestral)*

- *Estufa Marca Precisión*
  - *CÓDIGO : CC-EP-12*
  - *Certificado de calibración : Febrero 2007 (semestral)*

5.2 METODO: [3, 5, 9, 10, 20]

La técnica analítica propuesta por el Laboratorio IQFARMA (TPT 077 revisión 06 - Anexo 1), es un método alternativo espectofotométrico, que se fundamenta en la solubilidad de mebendazol en Ácido Fórmico y alcohol isopropílico, solución de mebendazol que tiene una máxima absorción 310 nm.

5.2.1 ESTUDIO DE LA SELECTIVIDAD:

Se analizó por separado el estándar, placebo y cada uno de los excipientes según Técnica Analítica TPT077 revisión 06, en la proporción indicada en la orden de manufactura del producto.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Preparación del estándar: Se pesó una cantidad exacta de aproximadamente 50 mg de Mebendazol estándar en una fiola de 100 mL, se adicionó 20 mL de ácido fórmico, se agitó hasta disolver, se llevó a volumen con alcohol isopropílico, y se mezló. Se transferió 1,0 mL de la solución anterior a una fiola de 50mL y se llevó a volumen con alcohol isopropílico, se homogenizó. (Concentración aproximada 0,01mg/mL)

Preparación de la muestra: Se pesó el equivalente a 100 mg Mebendazol (aproximadamente 5 mL de suspensión) en una fiola de 100 mL, se adicionó 20 mL de ácido fórmico, se mezcló, luego se sonicó por 15 minutos. Se llevó a temperatura ambiente y se completó a volumen con alcohol isopropílico, se homogenizó. Se filtró a través de un portafiltro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio , descartando los primeros mililitros. Se transferió 1,0 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL y se completó a volumen con alcohol isopropílico. (Concentración aproximada 0,01 mg/mL)

Las muestras fueron sometidas a condiciones de degradación (Irradiación UV por 24 horas).

Preparación del placebo: Se mezcló cada uno de los excipientes en la proporción indicada en la orden de manufactura del producto. (VER ANEXO N °3)

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

5.2.2 LINEALIDAD DE MEBENDAZOL

El estudio de linealidad del método se realizó con soluciones preparadas a partir del principio activo Mebendazol, a concentraciones de 50%, 75%, 100%, 125% y 150% de la concentración final (0,01 mg/mL) indicada en la técnica analítica elaborada por el laboratorio IQFARMA (TPT 077 revisión 06 -Anexo 1).

Preparación de la solución Stock de Mebendazol: Se Pesó un equivalente a 25 mg de principio activo de Mebendazol y se trasvasó a una fiola de 200 mL de capacidad, adicionando 10mL de ácido fórmico y se sonicó por 10 minutos. El enrasado de la fiola se hizo con alcohol isopropílico, agitando para homogenizar la solución. Se obtuvo una concentración final de 0,125 mg de Mebendazol / mL.

Preparación de las muestras:

Muestra 50%: En una fiola de 50 mL de capacidad se adicionaron 2 mL de la solución stock de Mebendazol y se enrasó con alcohol isopropílico, se agitó y la lectura se realizó por duplicado.

Muestra 75%: En una fiola de 50 mL de capacidad se adicionaron 3 mL de la solución stock de Mebendazol y se enrasó con alcohol isopropílico, se agitó y la lectura se realizó por duplicado.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Muestra 100%: En una fiola de 50 mL de capacidad se adicionaron 4 mL de la solución stock de Mebendazol y se enrasó con alcohol isopropílico, se agitó y la lectura se realizó por duplicado.

Muestra 125%: En una fiola de 50 mL de capacidad se adicionaron 5 mL de la solución stock de Mebendazol y se enrasó con alcohol isopropílico, se agitó y la lectura se realizó por duplicado.

Muestra 150%: En una fiola de 50 mL de capacidad se adicionaron 6 mL de la solución stock de Mebendazol y se enrasó con alcohol isopropílico, se agitó y la lectura se realizó por duplicado.

Procedimiento de análisis: Se Prepararon las muestras por triplicado y se leyeron por duplicado, según las condiciones indicadas en la Técnica Analítica TPT 077 revisión 06.

5.2.3 Estudio de la Exactitud del Método:

Se añadió una concentración conocida del principio activo Mebendazol a un placebo (Corresponde a los excipientes utilizados en la manufactura del producto, con materias primas aprobadas, pero sin la adición del principio activo Mebendazol).

Preparación del estándar:

Se Procedió según Técnica Analítica TPT077 revisión 06.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Concentración final: 0,01 mg de Mebendazol / mL.

Preparación de la solución Stock II de Mebendazol

Se pesó 20 mg de principio activo Mebendazol y se trasvasó a una fiola de 100 mL de capacidad, se adicionó 20 mL de ácido fórmico y sonicó por 15 minutos. Se enrasó la fiola con alcohol isopropílico, se agitó para homogenizar la solución. Concentración final: 0,2 mg/mL.

Preparación de las muestras:

Muestra 80%: En una fiola de 100 mL de capacidad se adicionaron 4 mL de la solución stock II de Mebendazol y 5mL de placebo. Se procedió según técnica analítica TPT077 revisión 06. Se preparó por triplicado.

Muestra 100%: En una fiola de 100 mL de capacidad se adicionaron 5 mL de la solución stock II de Mebendazol y 5mL de placebo. Se procedió según técnica analítica TPT077 revisión 06. Se preparó por triplicado.

Muestra 120%: En una fiola de 100 mL de capacidad se adicionaron 6 mL de la solución stock II de Mebendazol y 5mL de placebo. Se procedió según técnica analítica TPT077 revisión 06. Se prepararon por triplicado.

Procedimiento de análisis: Las muestras fueron leídas por duplicado, según las condiciones indicadas en la Técnica Analítica TPT 077 revisión 06.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

5.2.3 PRECISIÓN DEL MÉTODO

5.2.3.1. ENSAYO DE REPETIBILIDAD

Preparación del estándar:

Se procedió según Técnica Analítica TPT 077 revisión 06.

Concentración final de Mebendazol: 0,01 mg/mL.

Preparación de las muestras:

Se realizó según Técnica Analítica TPT077 revisión 06, preparando 6 muestras.

5.2.3.2 ENSAYO PRESICIÓN INTERMEDIA

Preparación del estándar:

Se Procedió según Técnica Analítica TPT 077 revisión 06.

Concentración final de Mebendazol: 0,01 mg/mL.

Preparación de las muestras:

Se procedió según Técnica Analítica TPT077 revisión 06, Preparando 6 muestras.

5.3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico de regresión lineal, T - Student y ANOVA con un nivel de significancia del 5%. (α = 0,05).[6]

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

5.3.1 ESTUDIO DE LA LINEALIDAD: [2, 5, 10]

a) Cálculo de la recta de Regresión

$$y = b\ x + a$$

x = Concentración (mg/mL)

y = Absorbancia (Abs)

Siendo: a=Valor de la pendiente

b=Termino independiente

b) Fórmula para hallar:

$$a = \frac{SY - b\ S\ X}{N}$$

$$b = \frac{nS\ XY - S\ XSY}{nS\ X^2 - (S\ X)^2}$$

b.1) Coeficiente de correlación:

$$R = \frac{nS\ XY - S\ XSY}{[nS\ X^2 - (S\ X)^2][\ nS\ Y^2 - (S\ Y)^2]}$$

b.2) Coeficiente de Determinación:

$$R^2$$

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

b.3) Test Estadístico de Linealidad

Significación estadística de la varianza (S^2) de la pendiente b:

$$S^2_{X,Y} = \frac{S\,Y^2 - a\,SY - b\,SXY}{n-2}$$

$$S^2b = \frac{S^2_{X,Y}}{S\,X^2 - (S\,X)^2/n}$$

1. Desviación estándar relativa (S rel.) de la pendiente b:

- Límites de confianza de la pendiente:

$$B = b \pm t\,Sb$$

b.4) Test de T:

$$t_{exp} = \frac{|\,b\,|}{Sb}$$

2. Desviación estándar relativa (S rel.) del término independiente a:

- Límites de confianza del intercepto:

$$A = a \pm t\,Sa$$

b.5) Test estadístico del coeficiente de correlación (R):

$$t_R = \frac{|\,R\,|\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-R^2}}$$

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

b.6) Factor respuesta:

$$C\ Vf\ (\%) = \frac{Sf}{Prom\ f}\ X\ 100$$

Donde: Desviación Estándar: Sf

Coeficiente de Variación: f

5.3.2 ESTUDIO DE LA EXACTITUD: [1, 10, 20]

a) Cantidad de Insumo Agregado (CIA):

$$\mathbf{CIA = PMt\ x\ \frac{Pot\ St}{100}}$$

Donde:

PMt : Peso de muestra (mg)

Pot St : Potencia de estándar % (tal cual)

b) Determinación del porcentaje teórico de Insumo Agregado:

$$\%\ Teorico\ De\ Insumo = \mathbf{\frac{PMt}{100}\ x\ \frac{Pot\ St}{100}\ x\ \frac{1}{50}\ x\ 100}$$

c) Muestra Recuperada (CMR):

$$\mathbf{mg/tab = \frac{Ab\ Mt}{Ab\ St}\ x\ FSt}$$

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Donde:

mg/mL : Miligramos de mebendazol por mL de solución muestra.

Ab Mt : Absorbancia de la muestra

Ab St : Absorbancia promedio del estándar = 0.48741

d) Porcentaje de Recuperación (% Rec):

$$\% \text{ Rec} = (\text{CMR} / \text{CIA}) \times 100$$

5.3.3 ESTUDIO DE LA PRECISIÓN, REPETIBILIDAD: [5, 10]

a) Determinación de la cantidad en mg/tab:

$$\textbf{mg/tab} = \frac{\text{Ab Mt}}{\text{Ab St}} \times \frac{\text{Peso Mt}}{\text{Peso St}} \times \text{Pot}$$

Donde:

Mg/mL : Cantidad en mg/mL de Mebendazol

Ab Mt : Absorbancia de la muestra.

Ab St : Absorbancia promedio del estándar = 0,47383

Peso Mt : Peso de la muestra (mg).

Peso St : Peso de la estándar (mg).

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

Pot : Potencia del estándar

b) Determinación del coeficiente de variación:

$$CV = \frac{S \times 100}{\overline{X}}$$

Donde:

Desviación estándar : (s)

Coeficiente de variación : (CV)

Promedio : (x)

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

IV. RESULTADOS

FIGURA 1: Curva de calibración de Mebendazol Suspensión

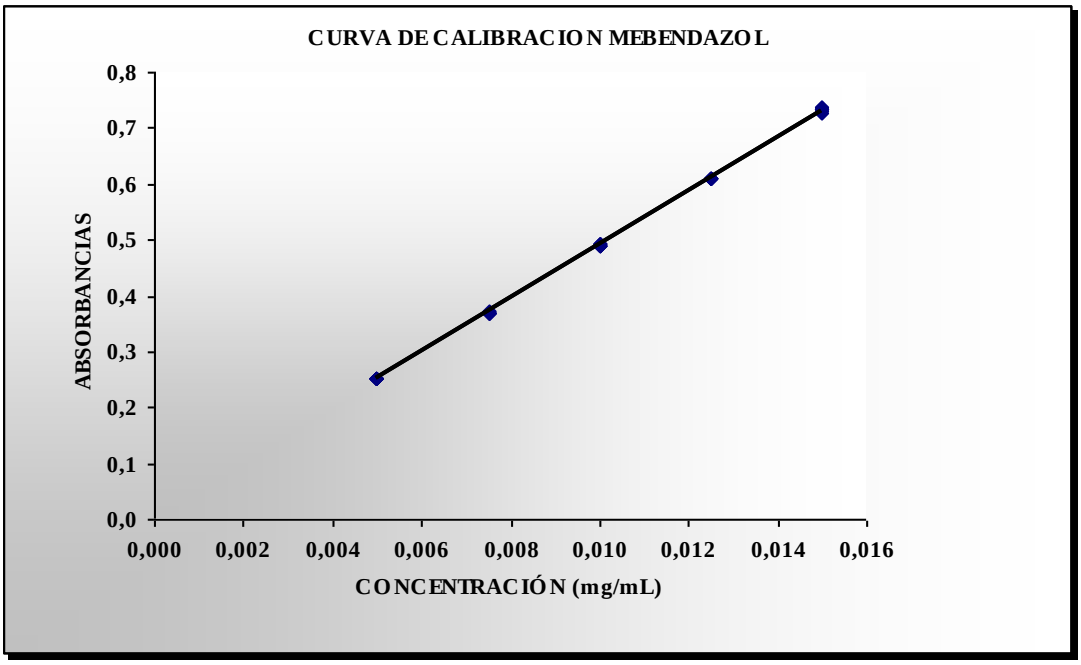


TABLA 1: Selectividad del Mebendazol Suspensión considerando los componentes de su formulación

MATERIA PRIMA	CONCENTRACION (mg/mL)	VALOR ACEPTABLE	RESULTADO
Sacarina Sódica	0.00000	Ninguna Lectura	Conforme
Glicerina	0.00000	Ninguna Lectura	Conforme
Metil Parabeno	0.00000	Ninguna Lectura	Conforme
Propil Parabeno	0.00000	Ninguna Lectura	Conforme
Carboximetilcelulosa	0.00000	Ninguna Lectura	Conforme
Esencia de Plátano	0.00000	Ninguna Lectura	Conforme
Colorante Amarillo FD&C Nº 6 Naranja	0.00000	Ninguna Lectura	Conforme
Alcohol Etílico	0.00000	Ninguna Lectura	Conforme
Polisorbato 80	0.00000	Ninguna Lectura	Conforme

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

TABLA 2: Porcentaje de Mebendazol en muestras irradiadas y no irradiadas al UV de Mebendazol Suspensión.

MUESTRA	PORCENTAJE (%)
STANDAR (NO IRR) + PLACEBO (NO IRR)	100,016
STANDAR (IRR) + PLACEBO (IRR)	99,932

TABLA N ° 3: Resultados de las pruebas estadísticas utilizados para evaluar la Linealidad del método para la validación de Mebendazol Suspensión

Linealidad		Valor obtenido	Valor aceptable	Resultado
Coeficiente de Correlación (R)		0,9998	>= 0,9990	Conforme
Coeficiente de determinación (R^2)		0,9996	>= 0,9990	Conforme
Test Estadístico de Linealidad	Significación Estadística de la Varianza (S^2)	264,531 > 2,048	t exp > t tabla para p = 0,05	Conforme
	Factor Respuesta	0,918 %	< 5%	Conforme
Test de Proporcionalidad Significación Estadística del Intercepto		1,828< 2,306	t exp < t tabla para p = 0,05	Conforme

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú. Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

TABLA Nº 4: Resultados de los ensayos estadísticos utilizados para evaluar la Exactitud del método para la valoración de Mebendazol Suspensión.

Porcentaje de Recuperación	Valor obtenido	Valor normal	Resultado
Recuperación Promedio (Rprom)	100,736	98% a 102%	Conforme
Test G de COCHRAN	0,4315 (Gexp) < 0,8709 (Gtab)	G exp < G tablas	Conforme
Test estadístico t de STUDENT	1,861 (t exp) < 2,306 (t tabla)	t exp < t tabla	Conforme

TABLA N° 5: Resultados de la evaluación de los parámetros Precisión – Repetibilidad del método de cuantificación de Mebendazol Suspensión.

N°	PESO MUESTRA (g)	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (mg/tab)
1	4,7281	100.400
2	4,7234	99,708
3	4,7375	99,974
4	4,7388	100,081
5	4.9029	99,094
6	4,9508	100,243
PROMEDIO		**99,917**
CV (%)		**0,467**
Intervalo de confianza Individual		**98,716% - 101,117%**
Intervalo de confianza Media		**99,427% - 100,407%**

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

TABLA N° 6: Resultados de la evaluación de los parámetros de Precisión Intermedia del método de Valoración de Mebendazol Suspensión

	CANTIDAD EN PORCENTAJE (%)	PROMEDIO EN PORCENTAJE (%)	CV (%)
ANALISTA 1	100,686 100,781	100,734	0,067
ANALISTA 2	98,636 98,664	98,650	0,020
PROMEDIO		99,692	------
CV (%)		1,478	------
Valor aceptable de CV %		------	< 2%
Resultado		Conforme	Conforme

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

V. DISCUSIÓN

En la Figura Nº 1, se evidencia que existe linealidad entre las concentraciones del mebendazol y las absorbancias registradas por el espectrofotómetro, que determina la región de la curva respuesta o de cuantificación en que hay relación directa entre la señal instrumental y la concentración del producto analizado, siendo un método lineal, la cual se considera como una comprobación estadística[1, 9, 16]

Uno de los parámetros de la validación del método, fue la selectividad. La Tabla N° 1, muestra que el método es selectivo frente a los excipientes incluidos en la formulación (Anexo N° 3), ya que no se obtuvo respuesta en el rango de interés analítico para el mebendazol.

Los mismos resultados con respecto a los valores de absorbancia se obtuvieron al dar lectura a los excipientes individualmente, por lo que tampoco existieron interferencias desde el punto de vista cualitativo. Desde el punto de vista cuantitativo, los resultados también fueron satisfactorios pues la cuantificación de cada excipiente junto con el placebo dio valores de 0%. De este forma se determinó la selectividad del método donde obteniéndose como resultado, que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de absorbancia de las sustancias de referencia y las muestras; y la del placebo con dichas sustancias; lo cual demuestra que el placebo no absorbió

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

significativamente en la longitud de onda de trabajo.[9, 10, 25] (Observar los Diagramas Espectrales -Anexo N ° 5)

La Selectividad del método analítico se debe determinar antes de iniciar el estudio de otros parámetros de validación, dado que así se conoce en que grado la respuesta del método es únicamente proporcionada por el analito, sin interferencia de otras sustancias relacionadas con el de una u otra forma, como son los excipientes, impurezas, productos de degradación; como podemos observar en la Tabla Nº 2 las muestras fueron sometidas a degradación, irradiación UV, éstas al ser analizadas, nos dieron como resultado 99,932% al compararlas con las que no fueron sometidas (100,016%). Por lo tanto, el método resultó ser selectivo para cuantificar el principio activo después de la degradación de éste, pues no existe interferencia alguna.[5, 28] (ver diagramas espectrales- Anexo N ° 5).

El grado de selectividad asociado a un método analítico adquiere mayor relevancia si su finalidad es evaluar la estabilidad del principio activo o de la fórmula farmacéutica; éste es él parámetro que debe revisarse en mayores ocasiones pues está vinculado al origen de la muestra, la optimización de la preparación, la especificidad de la medida y las condiciones instrumentales.[7, 12, 20]

La tabla N° 3 muestra los resultados obtenidos para el parámetro de linealidad. Al analizar los valores obtenidos se observó que el valor del coeficiente de correlación fue 0,9998; lo que indica que el método muestra una

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

proporcionalidad entre las concentraciones y las respuestas, señalando que el sistema conserva la linealidad esperada. De igual forma, el análisis estadístico de regresión ofreció al método un intercepto, donde el valor de t de Student experimental fue mayor que el t Tabla (264,531 > 2,048) para el p=0,05 % de confianza, por lo que el intercepto difiere significativamente de cero, lo que significa que el método a evaluar no está afectado por un error sistemático. [10, 12]

El resultado del factor Respuesta obtenido fue 0,918 %, lo cual expresó y confirmó la relación lineal entre la lectura de la absorbancia y la concentración, tomándose como una expresión aproximada de la sensibilidad de la calibración. Siendo recomendado como límite máximo 2%, por lo que el método cumplió con la especificación.[12]

Por otra parte, se muestra un Test de la variable independiente, denominado Test de Proporcionalidad, indicando si la linealidad esta calibrado, con t de Student , en la que t Exp es menor que el t Tablas (1,828 < 2,306) y valores de probabilidad (p= 0,05) establecido como límite, por lo que deducimos que el valor observado no fue significativo, lo cual indicó la escasa variación entre la concentración y la respuesta del equipo.[1, 12, 20]

Otro de los parámetros evaluados es la exactitud, considerada en un procedimiento analítico como aquella que expresa la proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como valor verdadero o un valor de

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

referencia y el valor experimental encontrado. Como se puede observar en la Tabla Nº 4, el valor de los porcentajes promedio de muestra recuperada de Mebendazol fue 100,736%, que se encuentra dentro de los límites de las especificaciones (98,0% - 102,0%) ; al aplicar el Test G de Cochran resultó que el G Experimental es menor que G Tablas (0.4315 < 0.8709) significa que las varianzas de las tres concentraciones son equivalentes, es decir, que la variable concentración no influyó en los resultados, la recuperación es satisfactoria.[5, 10, 12]

La exactitud se expresa como porcentaje de recuperación en la valoración de una cantidad conocida de analito. La recuperación esperada depende de la matriz de la muestra, del procedimiento de preparación de la muestra y de la concentración del analito en la misma.[1, 5]

En el Test estadístico t de Student observado en la tabla Nº 4, al ser T Experimental menor que t Tabla (1,861 < 3,256), refiere a que no existe diferencia significativa entre la recuperación media y el 100%, por lo que la exactitud es correcta según sus respectivas especificaciones. [9, 18] Este resultado nos condujo a considerar que los errores sistemáticos del método no fueron significativos, por lo que éste puede considerarse exacto.[3, 10]

Con respecto al parámetro de Precisión, cuyo objetivo es conocer la variabilidad o el más o menos del método, en el primer caso evaluada como repetibilidad, mostró resultados satisfactorios, pues el coeficiente de variación

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

determinado fue 0,467% (Ver Tabla N ° 5). La estimación de éste parámetro se realiza con el cálculo del coeficiente de variación de las respuestas obtenidas y con los intervalos de confianza para cada nivel de concentración estudiado.[1, 12]

El cálculo coeficiente de variación permite deducir el número de replicados que se deben realizar en el ensayo para un determinado intervalo de aceptación.[1] Según la Guía ICH Q2B recomienda introducir los intervalos de confianza en el estudio de precisión – repetibilidad.[14, 10, 19] Se obtuvo el intervalo de confianza individual de 98.716% a 101.117% y un intervalo de confianza de la media de 99.427% a 100.407%; siendo nuestro resultado conforme por encontrarse dentro de la especificación.[1, 5, 9]

En la tabla N ° 6 se muestran los resultados del ensayo Precisión- P. Intermedia, como se observa el coeficiente de variación total (1,480%) es menor que el 2,0 %. Además se comprobó que no existen diferencias significativas desde el punto de vista estadístico entre los resultados obtenidos por ambos analistas. Con ésto se comprobó el grado de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de medidas de tomas múltiples a partir de una misma muestra homogénea en las condiciones establecidas en la técnica analítica aplicada.[1, 5, 9, 20]

De este modo, podemos constatar que el método fue repetible y reproducible, es decir, fue suficientemente preciso, por lo que no repercutieron apreciablemente los errores aleatorios en la determinación.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

La variabilidad del método puede deberse a errores aleatorios inherentes a todo método de ensayo. Los factores susceptibles a influir sobre los resultados de un ensayo no pueden ser siempre controlados como el analista, el equipo instrumental, los reactivos, el tiempo, etc., es por ello la importancia de este ensayo.[10, 17, 18]

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

VI. CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en la evaluación de los parámetros de linealidad, exactitud, precisión y especificidad, conducen a considerar a la Técnica Analítica TPT077 revisión 06 elaborado por el Laboratorio IQFARMA, VALIDADA para la cuantificación de Mebendazol Suspensión.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar G, Alcántara A, Chárvel A, García JL, Garzón A, Guerrero ME, et al. Validación de métodos analíticos. México: C.E.S.A.; 1992: 354-8.

2. Broker CG. Validation in perspectiva. Journal of parental sciencie and tecnology, 1981; 35(4): 167-9

3. Calpena AC, Escribano E, Fernández C. Validación de los métodos analíticos. España: F.C.N.; 2001: 749-758.

4. Castillo B, González R. Protocolo de validación de Métodos Analíticos para la cuantificación de fármacos. Cuba: R.C faro; 1996: 43-51.

5. Castro M, Gascón S, Pujol M, Sans JM, Vicente L. Validación de Métodos Analíticos. Catalana: AEFI; 2003: 48-100.

6. Cemeli J. Validación de procesos y análisis de medicamentos. En: Faulí Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Ed Luzán; 1993: 115-123.

7. Concepts for the process validation of bula pharmaceutical chemicals. Washington, DC; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America; 1993: 34-40

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

8. Dalmau R, Suñé Negre JMª, Cemeli J. Control de calidad en la industria farmacéutica: Concepto de validación. Industria Farmacéutica. España; 1989; IV (3): 85-91.

9. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures ICH-Q2B. Geneva: 1996.

10. La Validación de la teoría a la práctica. Actas del X Encuentro de AEFI. Toledo, 1998: p. 9-20, p. 79-101.

11. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Ministerio de Salud. DIGEMID. 1999: 26-9.

12. Montgomery, Douglas. Introducción al Control Estadístico de la Calidad. Grupo Editorial Ibeoamerica. México DF; 1994: 65-112.

13. Motise PJ. What to expect when FDA. Audits computer- control Jed processes Pharmaceutical manufacturing, 1992, 16(3): 112-124.

14. Organización Mundial de la Salud. Practica adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. En: 34º Informe. Ginebra. OMS. 1996: 58-93.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

15. Practica adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. En: 32º Informe. Ginebra. OMS. 1992: 15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823)

16. Rudolph JS. Validation of solid dosage forms. En: Berry IR yNash R, editores. New York, 1993: 167-190.

17. Salazar R. Aplicación del concepto de Calidad Total a la Industria Farmacéutica. Real Academia de Farmacia de Barcelona, discurso de recepción. Barcelona: Romargraf S.A., 1998; 1: 991.

18. Salazar R. Normas de Correcta Fabricación de medicamentos y normas de Buenas Prácticas de Laboratorios. En: Faulí C. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Ed Luzán; 1993: 105- 113.

19. Salazar R. Introducción al estudio de la validación: concepto y generalidades. Validación Industrial. Barcelona: Romargraf. 1999: 9-70.

20. United States Pharmacopeia 30. En: Validation of compendial Methods Ed. 30. EE.UU. Rockville (General Chapters<125>). Inc.; 2008: 387-393

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

21. Ylla-Català M. La validación un reto actual. Normas para la práctica de una correcta validación. Ciencia e Industria Farmacéutica 1983; 2(2ª época) (1): 25-28.

22. Analytical Procedures and Methods Validation Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation.2004 [Fecha de Acceso 16 de abril de 2008] URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid

23. Desarrollo y validación de metodologías analíticas utilizadas en el análisis de fármacos medicinales: materias primas, productos intermedios y preparaciones. 2004 [Fecha de Acceso 28 de mayo de 2008]
URL disponible en:
http://betafm.ceride.gov.ar/Sitio%20UNL/Proyectos/caid%202000/Desarrollo%20y%20validaci%F3n%20de%20metodolog%EDas.htm

24. Instituto Nacional de Salud. Estandarización de metodologías analíticas en el laboratorio de salud pública. 2003 [Fecha de Acceso 05 de Febrero de 2008]
URL disponible en:
http://www.fepafem.org.ve/investigaciones/investigaciones2003/art4.htm

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

25. Fernández, A.; Serret, Y.; Morales, I. y Jiménez, E.. Centro de investigación y desarrollo de medicamentos. Validación de los métodos analíticos para la identificación y cuantificación del dextrometorfano jarabe. 2002 [Fecha de Acceso 20 de mayo de 2008] URL disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol36_1_02/far04102.htm

26. Introducción a la metodología analítica. 2002 [Fecha de Acceso 28 de mayo de 2008]
URL disponible en:
http://www.ugr.es/~clinares/webfarm/transparencias1.ppt.

27. Recomendaciones armonizadas para la validación de métodos de análisis en el laboratorio. París. 2005 Julio [Fecha de Acceso 24 de mayo de 2008] URL disponible en:
http://news.reseau-concept.net/images/oiv_es/Client/
resolution_OENO_ES_2005_08.pdf.

28. Validación de métodos analíticos. 2000 [Fecha de Acceso 28 de MAYO de 2008] URL disponible en: http://gonza.us.es/spanish/validar.htm

29. Validación. principios básicos de las BPM. 1995 [Fecha de Acceso 01 de junio de 2008] URL disponible en: http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/M04-espanol.ppt.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1:

TÉCNICA ANALÍTICA TPT077 REVISIÓN 06.

LABORATORIO IQFARMA

	IQFARMA **Instituto Quimioterápico S.A.**	**T.A. Nº** **TPT077**	**Pág.:** **1 de 2**
Sustituye a: **05**	**TECNICA ANALITICA DE PRODUCTO TERMINADO**	**Nº Versión:** **06**	
Vigente desde: **Marzo 2006**	**MEBENDAZOL 100 mg/5 mL Suspensión**	**Fecha de Próxima Revisión:** **Marzo 2008**	

Elaborado por:	**Revisado por:**	**Aprobado por :**
A.: Nelson Bellido	J.A.: Vivian Mego	J.D.: Juana Huayhua

1. **ASPECTO**
   Agitar la suspensión, verter en una placa petri y observar sobre fondo blanco y con luz blanca. Efectuar la misma operación haciendo uso de tubos de Nessler.

   Especificación: Debe corresponder a especificación.

2. **VOLUMEN VERTIDO**
   Obtener el promedio del volumen vertido de 10 unidades, medidas individualmente, según USP 29 Técnica General <698>.

   Especificación: Según se indique en la especificación del producto.
   Mínimo 30 mL/fco

3. **DETERMINACION DE pH**
   Determinar el pH según USP 29 Técnica General <791>.
   Equipo: Potenciómetro Orión Modelo 230A.

   Especificación: 6 – 7

4. **DETERMINACIÓN DE GRAVEDAD ESPECÍFICA (Referencial)**
   Determinar la Gravedad específica según USP 28Técnica General. <841>

   Especificación: 1,00 – 1,15

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

5. DETERMINACIÓN DE VISCOSIDAD (Referencial)

Determinar la viscosidad utilizando pool de muestras. Según USP 28Técnica General <911>

Condiciones : Spindle Nº 2 a 30 rpm durante 3 minutos
Equipo : Viscosímetro Brookfield LV DV

Especificación: Mínimo 300 cP

6. IDENTIFICACIÓN DE MEBENDAZOL

6.5 Método : Cromatografía en capa fina
Referencia: USP 29

6.6 Método : Espectrofotométrico (Alternativo)
Referencia: Técnica Propia
Identificación de Mebendazol: Positiva
Equipo: Espectrofotómetro UV/VIS Perkin Elmer Lambda 12

Especificación: La máxima absorbancia del principio activo en la muestra es semejante al estándar trabajando en las mismas condiciones de valoración.

7. VALORACION DE MEBENDAZOL

Declarado : Mebendazol 100 mg/5mL Suspensión (90 % – 110 %).
Método : Extracciones – Espectrofotométrico.
Referencia : USP 29

8. VALORACION DE MEBENDAZOL (Alternativo)

Declarado : Mebendazol 100 mg/5mL Suspensión (90 % – 110 %).
Método : Espectrofotométrico UV/VISIBLE
Referencia : Técnica Propia
Equipo : Espectrofotómetro Perkin Elmer UV/VIS LAMBDA 12

8.5 REACTIVOS

Ácido Fórmico
Alcohol isopropílico

8.6 PROCEDIMIENTO

Preparación del estándar: Pesar una cantidad exacta de aproximadamente 50 mg de Mebendazol estándar en una fiola de 100 mL, adicionar 20 mL de ácido fórmico, agitar hasta disolver, completar a volumen con alcohol isopropílico, mezclar. Transferir 1,0 mL de la solución anterior a una fiola de 50mL y completar a volumen con alcohol isopropílico, mezclar. (Concentración aproximada 0,01mg/mL)

Preparación de la muestra: Pesar el equivalente a 100 mg Mebendazol (aproximadamente 5 mL de suspensión) en una fiola de 100 mL, adicionar 20 mL de ácido fórmico, mezclar, sonicar por 15 minutos. Llevar a temperatura ambiente y completar a volumen con alcohol isopropílico, mezclar. Filtrar a través de un

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

portafiltro conteniendo papel de filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio , descartando los primeros mililitros. Transferir 1,0 mL de la solución anterior a una fiola de 100 mL y completar a volumen con alcohol isopropílico. (Concentración aproximada 0,01 mg/mL)

Solución Blanco: Transferir 1,0 mL de ácido fórmico en fiola de 500 mL, completar a volumen con alcohol isopropílico.

8.7 LECTURA

Determinar las absorbancias de las soluciones estándar y muestra en el espectrofotómetro adecuado a 310 nm de longitud de onda, llevando a cero el equipo con la solución blanco.

8.8 CALCULOS

$$X = \frac{Abs\ MP}{Abs\ St} \times \frac{Wst}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot\ t/c}{100} \times \frac{100}{Wmp} \times \frac{100}{1} \times 5 \times G.e.$$

Donde:

X : mg de Mebendazol/5mL
WSt : Peso estándar de referencia en mg
Pot% t/c: Potencia del estándar en porcentaje tal cual
Wmp : Peso de la muestra en gramos.
G.e. : Gravedad específica de la muestra
Abs MP : Lectura de absorbancia de muestra problema
Abs St : Lectura de absorbancia del estándar.

9. REFERENCIA : USP 29

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

ANEXO N°2:

IQFARMA
Instituto Quimioterápico S.A.

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

INFORME DE CAMBIO

Para: Control de Calidad

Mediante el presente se informa que el producto Mebendazol 100 mg / 5 mL Suspensión se cambió de fórmula el 28 de abril del 2005, en el cual para 1000 Litros se incorpora Polisorbato 80 (2,5 L), se aumentó la esencia de plátano a 2,25 L y la glicerina a 77,5 kg.

Dicha modificación originó la rev. 04, de fecha 05-04-28 de la Guía de Producción del producto en mención.

Es cuanto informo para los fines correspondientes.

Dr. Juan Lezama.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

ANEXO N° 3:

IQFARMA	PILOTO	PR/F-021.01
		VIGENTE: 06-08-20
		FECHA: 07-06-15

PRODUCTO: MEBENDAZOL 100 mg TABLETAS PLACEBO

CANTIDAD: 1,000 TABLETAS

LOTE: 00101567

O.P.109

CODIGO: IQ 56061

REGISTRO SANITARIO: NG - 1232

FÓRMULA

CÓDIGO	MATERIA PRIMA	Nº ANÁLISIS	CANT. TEÓRICA	u.m.
IMP00111	MEBENDAZOL MICRONIZADO		200,000	Kg
NAC00109	SACARINA SÓDICA		20 000	Kg
NAC00074	GLICERINA		77,500	Kg
IMP00090	METIL PARABENO		20 000	Kg
NAC00034	PROPIL PARABENO		0,7	Kg
NAC00064	CMC 10 000cp		40 000	Kg
NAC00016	ESENCIA DE PLÁTANO		22 500	L
NAC00094	COLORANTE AMARILLO		0,03	Kg
NAC00065	ALCOHOL ETÍLICO 96%		100 000	L
NAC00093	POLISORBATO 80		2,500	L
---	AGUA		1,000	L

DEVOLUCIÓN	CANT. USADA	ENTREGADO POR	RECIBIDO POR

DIRECCIÓN TÉCNICA	ALMACÉN MP/ME	JEFE DE AREA
FECHA: 07-06-15	FECHA: 07-06-15	FECHA: 07-06-15

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

ANEXO N°4

I. SELECTIVIDAD DEL MÉTODO

Se analizó por separado estándar, placebo y cada uno de los componentes de la formulaciòn de Mebndazol 100 mg/5 mL Suspensión.

Según Técnica Analítica TPT 077, en la proporción indicada en la Orden de Manufactura del producto.

ANÁLISIS DEL ESTÁNDAR:

Nombre : MEBENDAZOL

N° Anàlisis : S-68/05

Potencia : 99.547 % (t.c)

Peso : 50.4 mg

$$mg/mL = \frac{Pst}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot\ St}{100} \times 100 \times 50 \times PP$$

Donde: La concentración del estándar es 0.01 mg / mL . Concentraciòn según T. Analítica TPT 077.

N°	MATERIA PRIMA	ABSORBANCIA (Ab)	CONCENTRACION (mg/mL)
1	MEBENDAZOL	0.48771	0.0100

ANALISIS DEL PLACEBO:

El placebo se preparó según la proporción indicada en la Orden de Manufactura del producto.

Cantidad 5,0025 g de placebo.

N°	MATERIA PRIMA	ABSORBANCIA (Ab)	CONCENTRACION (mg/5mL)
1	Placebo	0	0.000

Ver en los reportes adjuntos correspondiente al placebo.

ESPECIFICACION: El método debe ser selectivo para diferenciar Mebendazol de sus demás excipientes.

RESULTADO: Conforme.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

ANALISIS DE LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN:

Se comprueba la capacidad de la técnica analítica para medir exacta y específicamente el analito sin interferencia de impurezas, excipientes u otras substancias presentes en la matriz.

N°	MATERIA PRIMA	N° ANALISIS	UNIDAD	CANTIDAD	ABSORBANCIA	CONCENTRACION (mg/5mL)
1	Sacarina Sódica	MP 142/07	g	0.06	0.0002	0.0000
2	Glicerina	MP 113/07	g	2.33	0.0019	0.0000
3	Metil Parabeno	MP 135/07	g	0.06	-0.0045	0.0000
4	Propil Parabeno	MP 766/06	g	0.02	-0.0048	0.0000
5	Carboximetilcelulosa	RMP 801-05/06	g	0.12	0.0006	0.0000
6	Esencia de Plátano	RMP 428-06/07	mL	0.07	0.003	0.0000
7	Colorante Amarillo FD&C N° 6 Naranja	MP 860/05	g	0.00	0.0049	0.0000
8	Alcohol Etílico	MP 306/07	g	3.00	0.0031	0.0000
9	Polisorbato 80	RMP 367-06/07	g	0.08	-0.0012	0.0000

Ver en los reportes adjuntos, correspondientes a los excipientes.

ESPECIFICACIÓN: El método debe ser selectivo para diferenciar Mebendazol de sus demás excipientes.

RESULTADO: Conforme.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

Determinación de la SELECTIVIDAD-IRRADIACIÓN del Método

* **Selectividad :** Las muestras fueron analizadas en las mismas condiciones que indica la Tècnica Analitica TMPT 077 revisión 06.

* Se analizò estandar de mebendazol y placebo de mebendazol por separado.

* **Selectividad - Degradación:** Las muestras fueron expuestas por un periodo de tiempo de 24 horas a irradiación UV tanto el estándar como el placebo por separado.

Se compara las curvas espectrales del estándar, placebo y muestra no expuestos con los expuestos.

Resultado: No se ha encontrado interferencia con la matriz (Ver Curvas Espectrales).

Conclusión: Por tal motivo el método es selectivo para diferenciar Mebendazol.

MUESTRA	PORCENTAJE (%)
ST(NO IRR) + PLACEBO (NO IRR)	100.016
ST(IRR) + PLACEBO (IRR)	99.932

CONCLUSION: Se indica que no se ha producido degradaciòn.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

PARTE EXPERIMENTAL DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

PRODUCTO : **MEBENDAZOL 100 mg/5 mL SUSPENSIÓN**

TÉCNICA ANALÍTICA : **TPT 077**

PARÁMETRO VALIDADO : **DOSAJE DE MEBENDAZOL**

ANALISTA : **JHEMIFER GUTIERREZ**

II. LINEALIDAD:

LINEALIDAD CON PATRÓN:

Insumo : Mebendazol
N° Anàlisis : S-68/05
Potencia : 99.547 % (t.c)
Fecha Exp .: Octubre 2007
Peso : 25.1 mg

% TEORICO	VOLUMEN (mL)	CONCENTRACION (mg/mL)
50	2	0.004997
75	3	0.007496
100	4	0.009995
125	5	0.012493
150	6	0.014992

$$(\text{mg/mL})_{\text{Mebendazol}} = \frac{25.1}{200} \times \frac{\text{Vol (mL)}}{50} \times \frac{99.547}{100}$$

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

CÁLCULOS:

Para cinco concentraciones crecientes de Mebendazol (K=número de series=5),que se analizan por duplicado (N=número de replicas =2), con un total de 30 determinaciones (n=30).

Siendo: x = Concentración (mg/mL)
y = Absorbancia (Abs)

MUESTRA	CONCENTRACION FINAL (X)	ABSORBANCIA (Y)	XY	X2	Y2	F (Y/X)
50-1	0.004997	0.25017	0.00125	0.000024970	0.062585	50.064038
50-1	0.004997	0.25060	0.00125	0.000024970	0.062800	50.150090
50-2	0.004997	0.25073	0.00125	0.000024970	0.062866	50.176106
50-2	0.004997	0.25041	0.00125	0.000024970	0.062705	50.112067
50-3	0.004997	0.25056	0.00125	0.000024970	0.062780	50.142085
50-3	0.004997	0.25094	0.00125	0.000024970	0.062971	50.218131
75-1	0.007496	0.37278	0.00279	0.000056190	0.138965	49.730523
75-1	0.007496	0.37264	0.00279	0.000056190	0.138861	49.711846
75-2	0.007496	0.37244	0.00279	0.000056190	0.138712	49.685165
75-2	0.007496	0.37241	0.00279	0.000056190	0.138689	49.681163
75-3	0.007496	0.37381	0.00280	0.000056190	0.139734	49.867930
75-3	0.007496	0.37322	0.00280	0.000056190	0.139293	49.789221
100-1	0.009995	0.48796	0.00488	0.000099900	0.238105	48.820410
100-1	0.009995	0.48803	0.00488	0.000099900	0.238173	48.827414
100-2	0.009995	0.49042	0.00490	0.000099900	0.240512	49.066533
100-2	0.009995	0.49088	0.00491	0.000099900	0.240963	49.112556
100-3	0.009995	0.48735	0.00487	0.000099900	0.237510	48.759380
100-3	0.009995	0.48800	0.00488	0.000099900	0.238144	48.824412
125-1	0.012493	0.61342	0.00766	0.000156075	0.376284	49.101097
125-1	0.012493	0.61357	0.00767	0.000156075	0.376468	49.113103
125-2	0.012493	0.61465	0.00768	0.000156075	0.377795	49.199552
125-2	0.012493	0.61430	0.00767	0.000156075	0.377364	49.171536
125-3	0.012493	0.61582	0.00769	0.000156075	0.379234	49.293204
125-3	0.012493	0.61532	0.00769	0.000156075	0.378619	49.253182
150-1	0.014992	0.74685	0.01120	0.000224760	0.557785	49.816569
150-1	0.014992	0.74650	0.01119	0.000224760	0.557262	49.793223
150-2	0.014992	0.74064	0.01110	0.000224760	0.548548	49.402348
150-2	0.014992	0.74144	0.01112	0.000224760	0.549733	49.455710
150-3	0.014992	0.74055	0.01110	0.000224760	0.548414	49.396345
150-3	0.014992	0.73968	0.01109	0.000224760	0.547127	49.338314
SUMA TOTAL	0.299838	14.81609	0.16646	0.0033713710	8.219001	1485.073253
PROMEDIO	0.009995	0.49387	-----	----	----	49.502442

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

II.1. CÁLCULO DE LA RECTA DE REGRESIÓN

$$y = b\ x + a$$

Siendo :

b= Valor de la pendiente
a= Termino independiente
n= 30

Fórmula para hallar :

$$a = \frac{SY - b\ S\ X}{n}$$

$$a = \frac{0.00004040}{0.01123830}$$

a = 0.004

$$b = \frac{nS\ XY - S\ XSY}{nS\ X2 - (S\ X)2}$$

$$b = \frac{0.55128388}{0.01123830}$$

b = 49.054

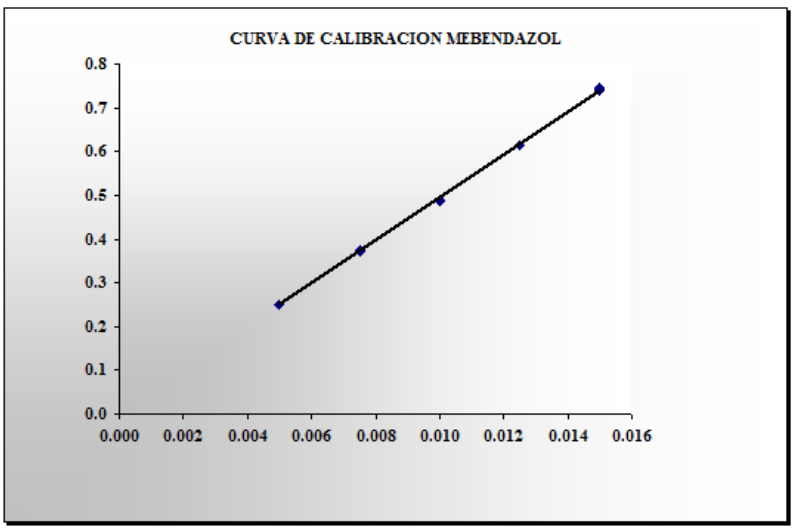
II.2. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA RECTA DE REGRESIÓN

Ecuaciòn de la Recta:

$$Y = bX + a$$

X = Concentraciòn (mg/mL)
Y = Absorbancias

Y = 49.054 X + 0.004)



(*) Ver hoja adjunta de càlculos

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

II.3. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN*

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN:

$$R = \frac{nS\,XY - S\,XSY}{[nS\,X^2 - (S\,X)^2][nS\,Y^2 - (S\,Y)^2]}$$

$$R = \frac{0.55128388}{0.30403552}$$

R= 0.9998

COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN:

$$R^2 = 0.9996$$

ESPECIFICACIÓN:

El coeficiente correlaciòn mìnimo es 0,9900

RESULTADO: Conforme

II.4. TEST ESTADÍSTICO DE LINEALIDAD

II.4.1. SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DE LA VARIANZA (S^2) DE LA PENDIENTE b:

$$S^2_{X,Y} = \frac{S\,Y^2 - a\,SY - b\,SXY}{n-2}$$

$$S^2_{X,Y} = \frac{0.0003607}{28} = 0.00001288$$

$$S^2b = \frac{S^2_{X,Y}}{S\,X^2 - (S\,X)^2/n} = \frac{0.000013}{0.00037461} = 0.034$$

Sb = 0.185

DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA (S REL.) DE LA PENDIENTE b :

Sb REL.% = (Sb/b)*100 = 0.378 %

Límites de confianza de la pendiente:

$$B = b \pm t\,Sb$$

Donde:

t_{tabla} = 2.048 para n-2 grados de libertad y p=0.05

B = Limites (inferior y superior, respectivamente)

B = 48.674 a 49.434

test de t :

$$t_{exp} = \frac{1\ b\ 1}{Sb} = 264.531$$

Por lo tanto : $t_{exp} > t_{tabla}$ para p = 0.05

Este valor tan alto indica que la prorcionalidad de ser b ≠ 0 es muy elevada superior al 99,95 %
Si fuera b = 0 significaria que la recta es paralela al eje de abscisas y no habria regresiòn.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

II.4.2. SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DEL INTERCEPTO (PROPORCIONALIDAD) a:

$$S2a = S^2b \times S X^2/n$$

S2a = 0.00000386

Sa= 0.00197

DESVIACIÓN ESTÁNDAR RELATIVA (S REL) DEL TERMINO INDEPENDIENTE a:

Sa REL. (%) = Sa/a *100 = 54.691

Límites de confianza del intercepto :

$$A = a \pm t\,Sa$$

Donde:

t_{tabla} = 2.306 para n-2 grados de libertad y p=0.05

A : Limite inferior y superior respectivamente.

A : -0.00093873 a 0.00812756

test de t : $t_{exp} = \frac{1 \text{ a } 1}{Sa}$ 1.828

Si a fuera igual a cero, significaría que la recta pasa por el origen coordenadas

II.4.3. TEST ESTADÍSTICO DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN (R):

Para :

Ho : R = 0 ; H1 : R = 1 ; n-2 grados de libertad

Si $t_R > t_{tabla}$ se rechaza Ho

$$t_R = \frac{|R|\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-R^2}}$$

$$t_R = \frac{5.29044429}{0.02828048}$$

$$t_R = 187.071$$

t de tabla para p=0,05 n-2 grados de libertad

$$t_{tabla} = 2.048$$

Por lo tanto, se acepta H1

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

II.5. FACTOR RESPUESTA

El coeficiente de variación de los factores de respuesta (n=30) para las concentraciones del 50% al 150%, se obtiene de la siguiente manera :

Promedio $f = 49.502442$

Desviaciòn estandar de $S f$ 0.454

Coeficiente de Variación de f 0.918

$$C\,Vf\,(\%) = \frac{Sf}{Prom\ f} \times 100$$

(*) Ver hoja adjunta de cálculos.

ESPECIFICACIÒN:
Coeficiente de variación de los factores de respuesta $\leq 5\%$
RESULTADO: Conforme

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

III. EXACTITUD DEL METODO

III.1 PORCENTAJE DE RECUPERACION

ESTANDAR:

Nombre : MEBENDAZOL
N° Anàlisis : S-68/05
Potencia : 99.547 % (t.c)
Peso : 50.5 mg

CANTIDAD DE INSUMO AGREGADO (CIA):

$$CIA = \frac{PMt}{100} \times \frac{Vol\ (mL)}{100} \times \frac{Pot\ St}{100}$$

Donde :

PMt : Peso de muestra (mg)

Pot St : Potencia de estándar % (tal cual)

DETERMINACION DEL PORCENTAJE TEORICO DE INSUMO AGREGADO:

$$\%\ TEORICO\ DE\ INSUMO = \frac{PMt}{100} \times \frac{Pot\ St}{100} \times \frac{100}{0.01}$$

Donde :

0.01 : Es la concentración teórica de Mebendazol en mg/mL, según Técnica Analítica TPT 077.

DETERMINACION DEL FACTOR ESTANDAR (FSt) :

$$FSt = \frac{Pst}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot\ St}{100}$$

Donde :

FSt : Factor de estándar

Pst : Peso de estándar (mg)

Pot St : Potencia de estándar % (tal cual)

$$FSt = \frac{50.3}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{99.547}{100}$$

Donde :

FSt = 0.010014

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

CANTIDAD DE MUESTRA RECUPERADA (CMR):

$$mg/5\ mL = \frac{Ab\ Mt}{Ab\ St} \times FSt$$

Donde :

mg/5 mL: Miligramos de Mebendazol en 5 mL de solución muestra

Ab Mt : Absorbancia de la muestra

Ab St : Absorbancia promedio del estándar = 0.49162

DETERMINACION DEL PORCENTAJE DE MUESTRA RECUPERADA:

$$\%\ MUESTRA\ RECUPERADA = CMR \times \frac{100}{0.01}$$

PORCENTAJE DE RECUPERACION (% Rec):

$$\%\ Rec = (CMR / CIA) \times 100$$

MUESTRA	PESO MUESTRA (mg)	CANTIDAD DE INSUMO AGREGADO (mg)	% TEORICO DE INSUMO AGREGADO	ABSORBANCIA MUESTRA	CANTIDAD MUESTRA (mg)	CANTIDAD MUESTRA RECUPERADA (mg)	% MUESTRA RECUPERADA	% REC
M 80%-1	20.8	0.008283	82.83	0.40635 0.40624	0.008073 0.008071	0.0083	82.749	99.902
M 80%-2	19.7	0.007844	78.44	0.39180 0.39376	0.008123 0.008123	0.0080	79.977	101.959
M 80%-3	20.0	0.007964	79.64	0.39815 0.39839	0.008151 0.008156	0.0081	81.125	101.865
M 100%-1	20.8	0.010353	103.53	0.50507 0.50603	0.010797 0.010787	0.0103	102.595	99.097
M 100%-2	19.7	0.009805	98.05	0.48859 0.48789	0.010288 0.010308	0.0099	99.450	101.428
M 100%-3	20.0	0.009955	99.55	0.48978 0.48906	0.010262 0.010267	0.0100	99.695	100.146
M 120%-1	20.8	0.012424	124.24	0.60424 0.60411	0.012642 0.012633	0.0123	123.060	99.050
M 120%-2	19.7	0.011767	117.67	0.58932 0.58918	0.012247 0.012244	0.0119	119.215	101.313
M 120%-3	20.0	0.011946	119.46	0.59956 0.59928	0.012213 0.012207	0.0122	121.685	101.863

RECUPERACIÓN PROMEDIO (R_{prom})	100.736
DESVIACION ESTANDAR (S)	1.195
COEFICIENTE DE VARIACION (CV)	1.186

Especificación:

Los límites del porcentaje recuperado debe ser de 98,0% a 102,0 %

Resultado : Conforme

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

III.2 TEST G DE COCHRAN

% TEORICO DE INSUMO AGREGADO	% MUESTRA RECUPERADA	MEDIA	S	S^2 Varianza
80%				
82.830	82.749			
78.440	79.977	81.284	1.393	1.941
79.640	81.125			
100 %				
103.530	102.595			
98.050	99.450	100.580	1.749	3.060
99.550	99.695			
120 %				
124.240	123.060			
117.670	119.215	121.320	1.948	3.796
119.460	121.685			

$$G\,exp = \frac{S^2\,max}{S^2_1 + S^2_2 + S^2_3} = \frac{3.796}{1.941+3.060+3.796} = \frac{3.796}{8.797}$$

G exp = 0.4315

G tablas = 0.8709

Al ser G exp < G tablas (0.4315< 0.8709) significa que el valor concentración no influye en los resultados.

ESPECIFICACIÓN:
El valor de G experimental debe ser menor que el valor de G tabla.

RESULTADO: Conforme

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

III.3 TEST ESTADISTICO t DE STUDENT

TEST DE t STUDENT

$$t_{exp} = \frac{|100 - R_{prom}|\sqrt{n}}{CV} < t_{tabla}$$

Donde :

R_{prom} : Recuperación promedio

CV : Coeficiente de variaciòn

n : Numero de datos = 9

n - 1 : Grados de libertad = 8

t_{tabla} : Dato teòrico de la tabla t Student

t_{exp} : Dato experimental

$$t_{exp} = \frac{|100 - 103.422|\sqrt{9}}{1.186} = 1.861$$

$t_{tabla} = 2.306$

$t_{exp} = 1.861$

Al ser t exp < t tabla no existe diferencia significativa entre la recuperaciòn media y el 100%, por lo que la exactitud es correcta.

ESPECIFICACIÓN:
El valor de t experimental debe ser menor que el valor de t tabla.

RESULTADO: Conforme.

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

IV. PRECISIÓN DEL MÉTODO

IV.1 ENSAYO DE REPETIBILIDAD

PRODUCTO: MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN
LOTE : 00202027

DETERMINACIÓN DEL FÁCTOR ESTÁNDAR (FSt) :

$$FSt = \frac{Pst}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot\ St}{100} \times 100 \times \frac{100}{1} \times G.E \times 5$$

Donde :

FSt : Factor de estándar.
Pst : Peso de estándar (mg)
Pot St : Potencia de estándar % (t.c)
G.E : Gravedad específica de la muestra.

$$FSt = \frac{50.7}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{99.547}{100} \times 100 \times 100 \times 1.004 \times 5$$

Donde :

FSt = 506.7221032

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN (mg/5mL):

$$mg/5mL = \frac{Ab\ Mt}{Ab\ St} \times \frac{FSt}{Peso\ Mt}$$

Donde :

mg/5mL mg de Mebendazol/ 5mL de muestra

Ab Mt : Absorbancia de la muestra.

Ab St : Absorbancia promedio del estándar = 0.47464

Peso Mt: Peso de la muestra (g).

N°	PESO (g)	ABSORBANCIA	CONCENTRACIÓN POR LECTURA (mg/5mL)	CONCENTRACIÓN POR MUESTRA (mg/5mL)
1	4.7281	0.44454 0.44475	100.376 100.423	100.400
2	4.7234	0.44174 0.44054	99.843 99.572	99.708
3	4.7375	0.44523 0.44205	100.332 99.616	99.974
4	4.7388	0.44462 0.44385	100.167 99.994	100.081
5	4.9029	0.45518 0.45499	99.114 99.073	99.094
6	4.9508	0.46593 0.46379	100.473 100.012	100.243
	PROMEDIO DSR (%)	---- ---	---- -----	**99.917** **0.467**

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

DETERMINACIÓN DE LOS INTERVALOS DE CONFIANZA:

t = 2,571, para 6-1 = 5 grados de libertad, con una significación del 95%.

* Intervalo de confianza individual

(95%)

$\bar{x} \pm ts = 245{,}980 \pm 2{,}571 (3{,}492$ = **98.716** a **101.117**

* Intervalo de confianza de la media

(95%)

$\bar{x} \pm ts / \sqrt{n} = 245{,}980 \pm 2{,}571($ = **99.427** a **100.407**

ESPECIFICACIÓN :

El coeficiente de variación máximo es 2 %

RESULTADO: Conforme

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

IV.2.2 PRECISIÓN INTERMEDIA

DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD (mg/5mL):

$$mg/5mL = \frac{A\,Mt}{A\,St} \times \frac{Peso\,St}{Peso\,Mt} \times Pot$$

Donde :

mg/5mL	:	Cantidad en mg por 5mL de Mebendazol
A Mt	:	Abasorbancia de la muestra*
A St	:	Absorbancia del estándar *
Peso Mt	:	Peso de la muestra (mg)
Pst	:	Peso de estándar (mg)
Pot St	:	Potencia de estándar % (t.c)

IV.2.2.1. DIFERENTE ANALISTA

ESPECTROFOTÓMETRO PERKIN ELMER
CODIGO: CC - EP - 15

Donde los datos del análisis para el Analista N° 2 son:
Producto Terminado= Mebendazol 100mg/5mL Suspensión, Lote:0020207

PSt	=	50.4	mg				
PotSt	=	99.547	% b.s.				
Abs St	=	0.48564					
Peso Mt 1	=	25.7	mg	Cantidad % Mt 1	=	98.636	%
Peso Mt 2	=	25.8	mg	Cantidad % Mt 2	=	98.664	%
				Promedio %	=	98.650	%

	CANTIDAD EN PORCENTAJE (%)	PROMEDIO EN PORCENTAJE (%)	CV (%)
ANALISTA 1	100.686 100.781	100.736	0.067
ANALISTA 2	98.636 98.664	98.650	0.020
	PROMEDIO CV (%)	99.693 1.480	------

ESPECIFICACIÓN:

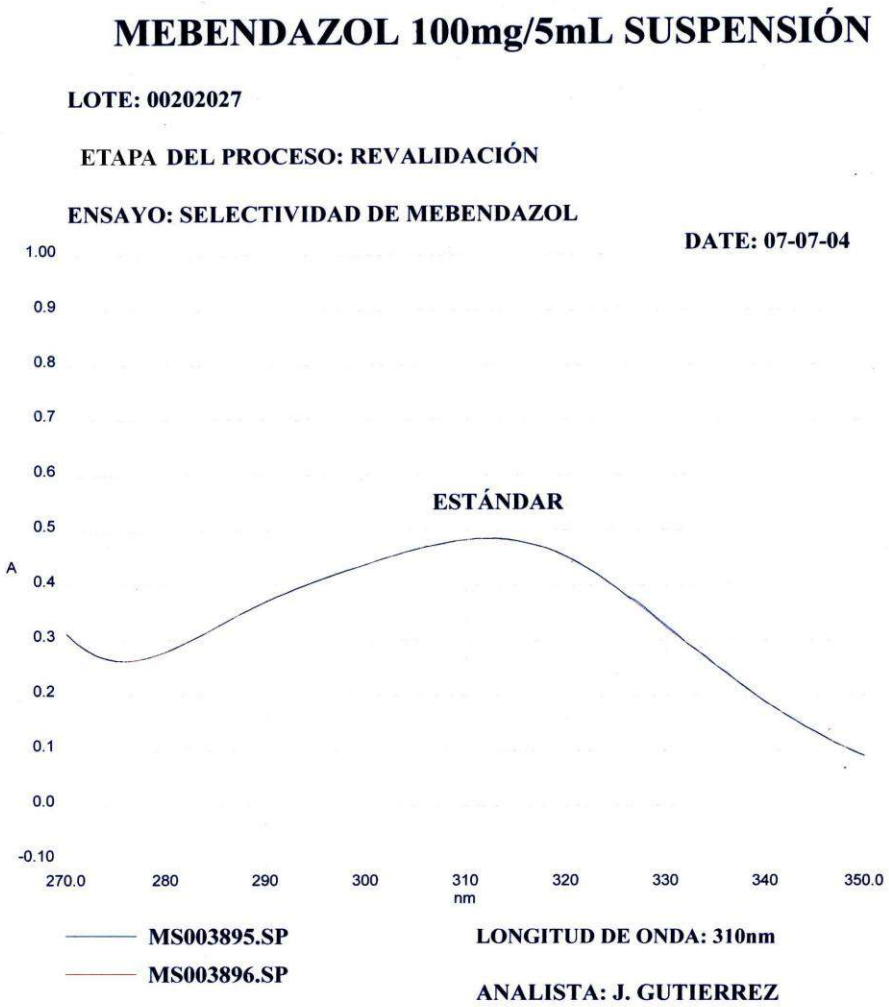
El coeficiente de variación entre los promedios de los valores de un analista y el otro debe ser máximo 2 %

RESULTADO: Conforme

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

ANEXO N 5



Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

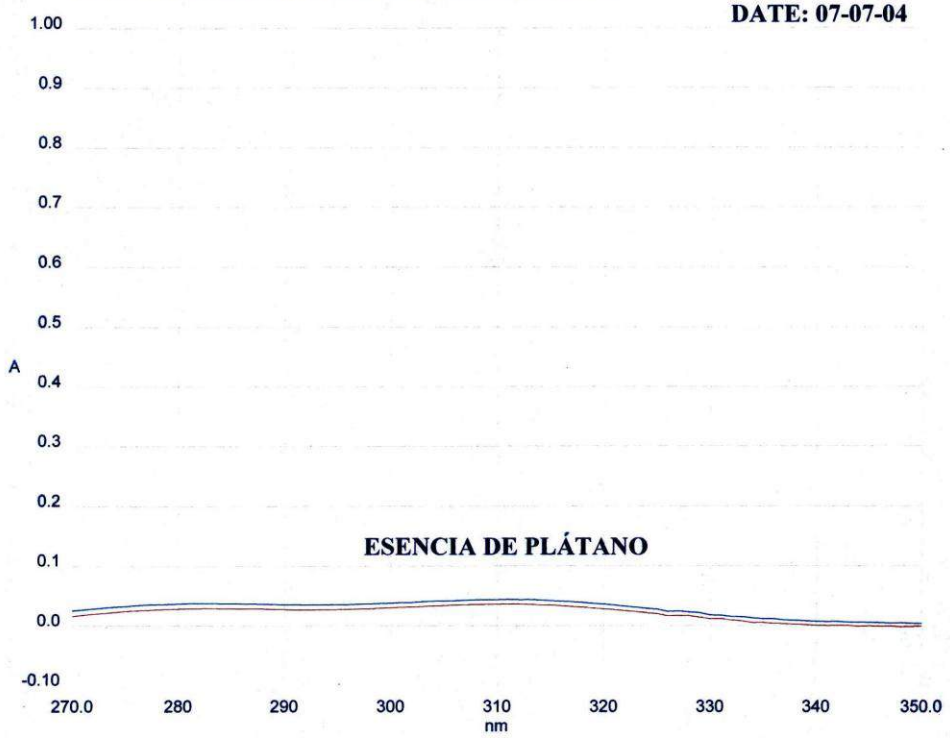
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

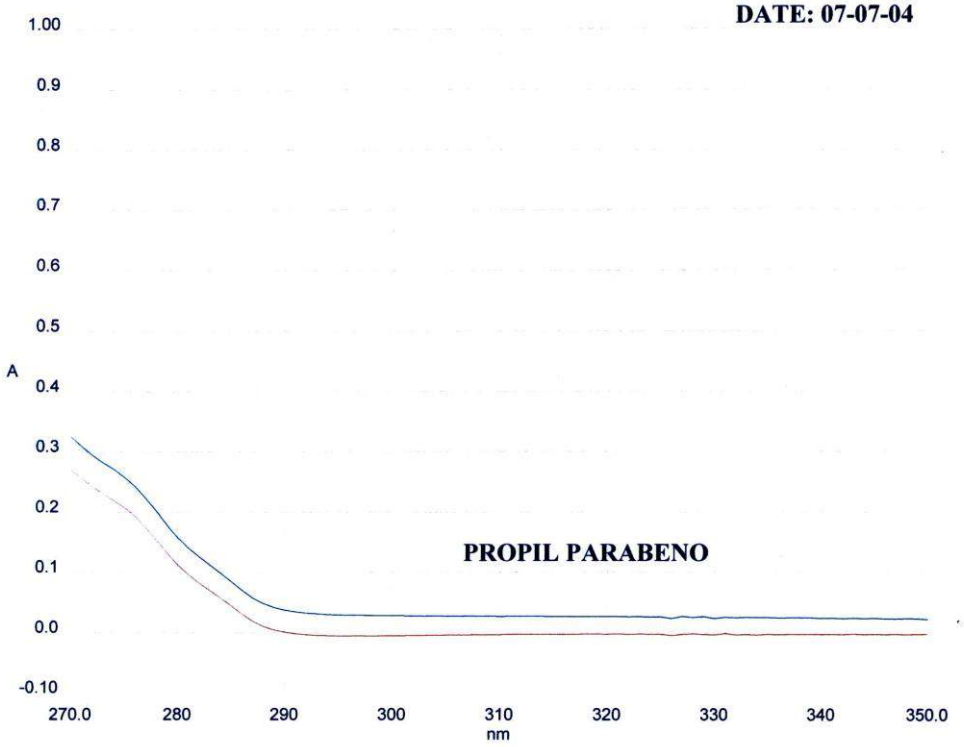
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



MS003898.SP

MS003907.SP

LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

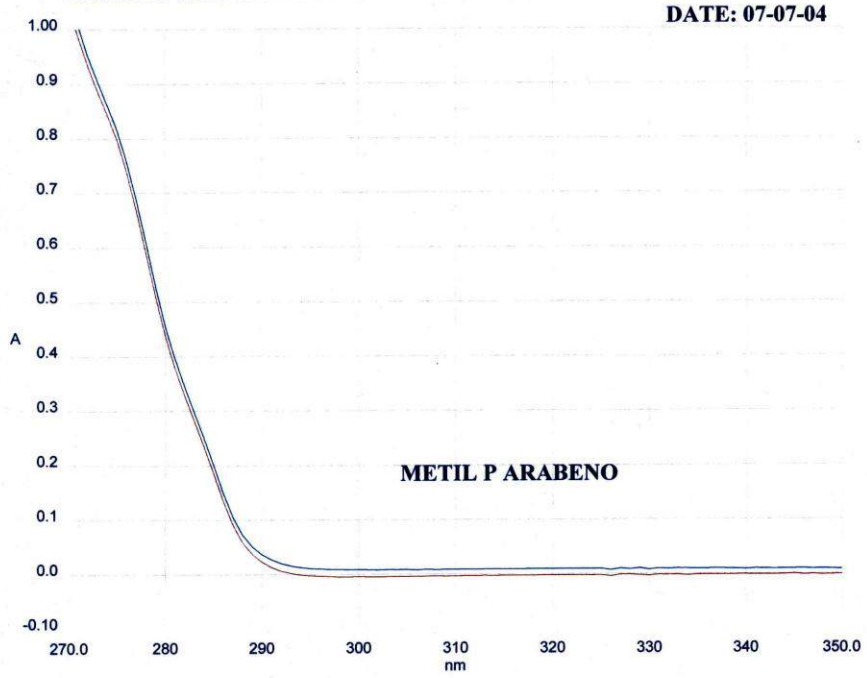
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ESTAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



MS003899.SP

MS003908.SP

LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

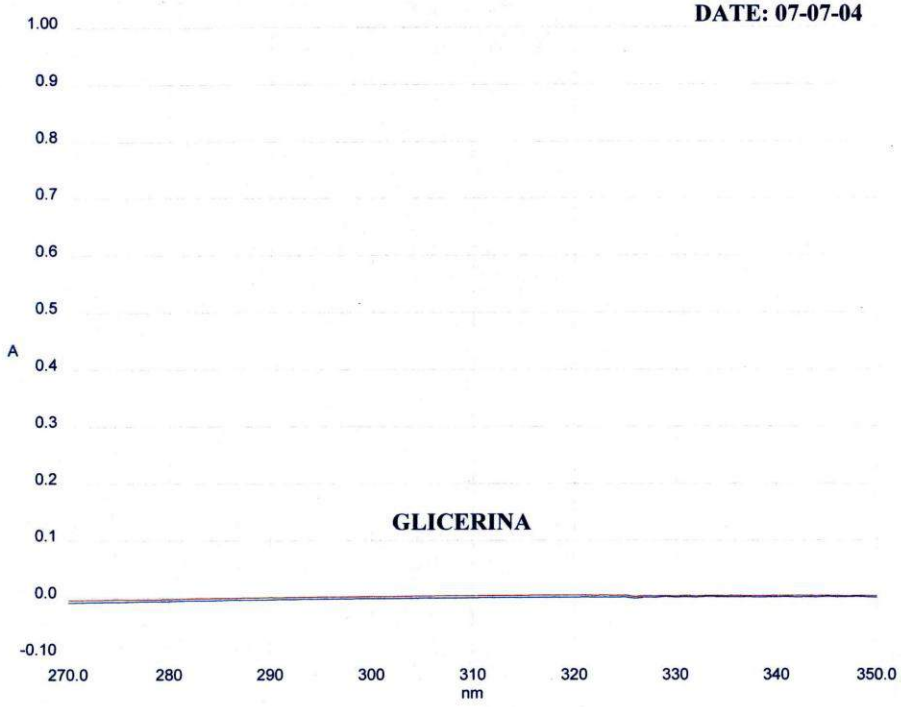
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

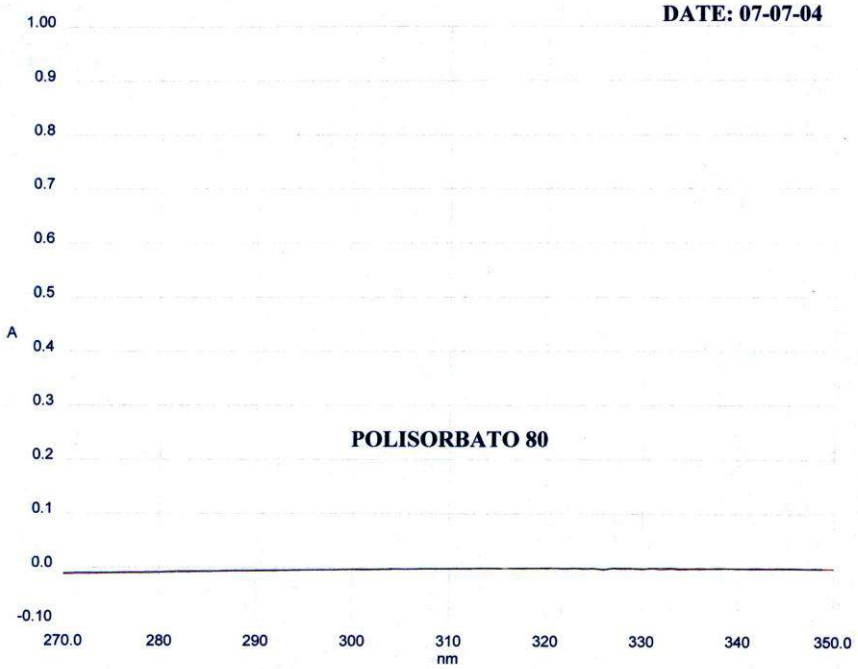
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

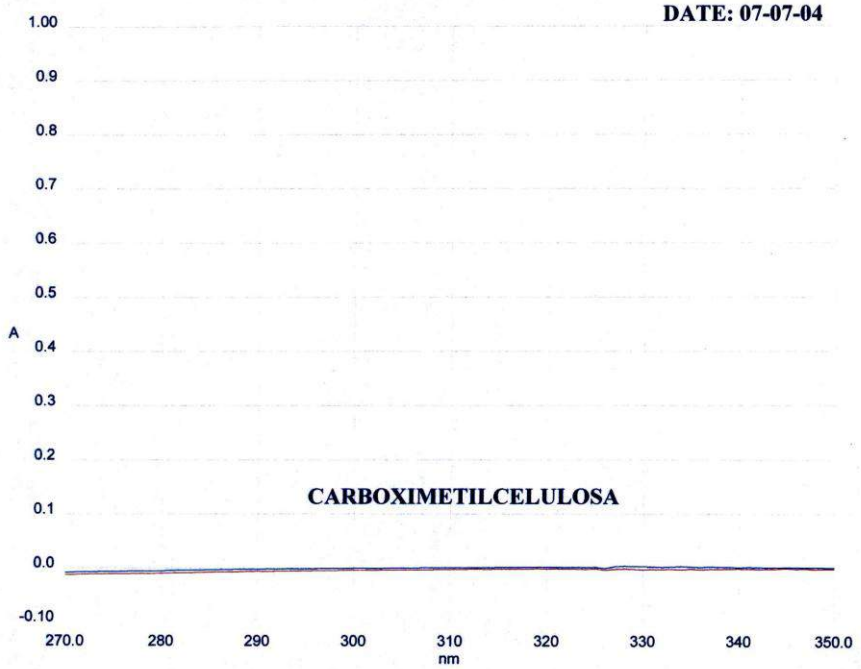
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

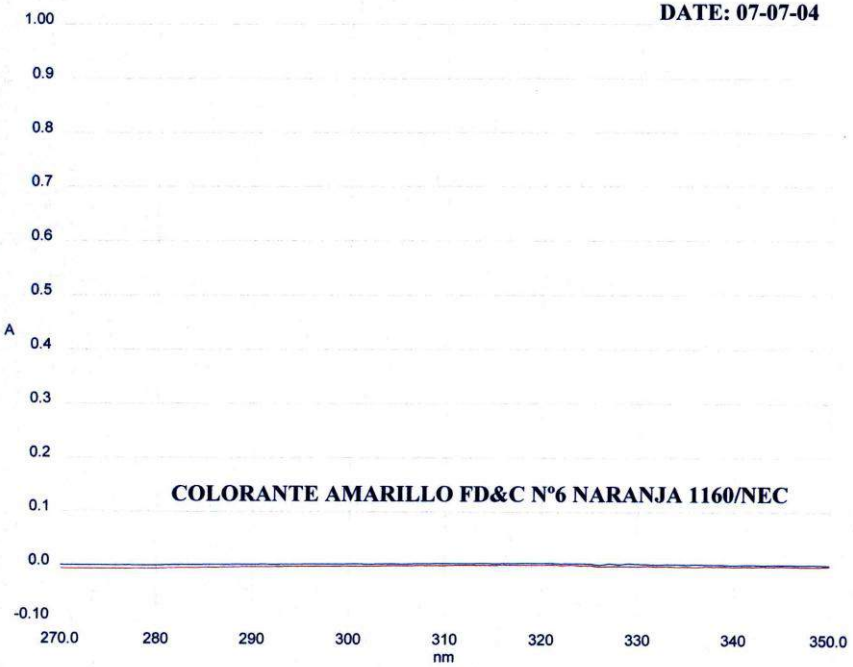
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



MS003905.SP

MS003914.SP

LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

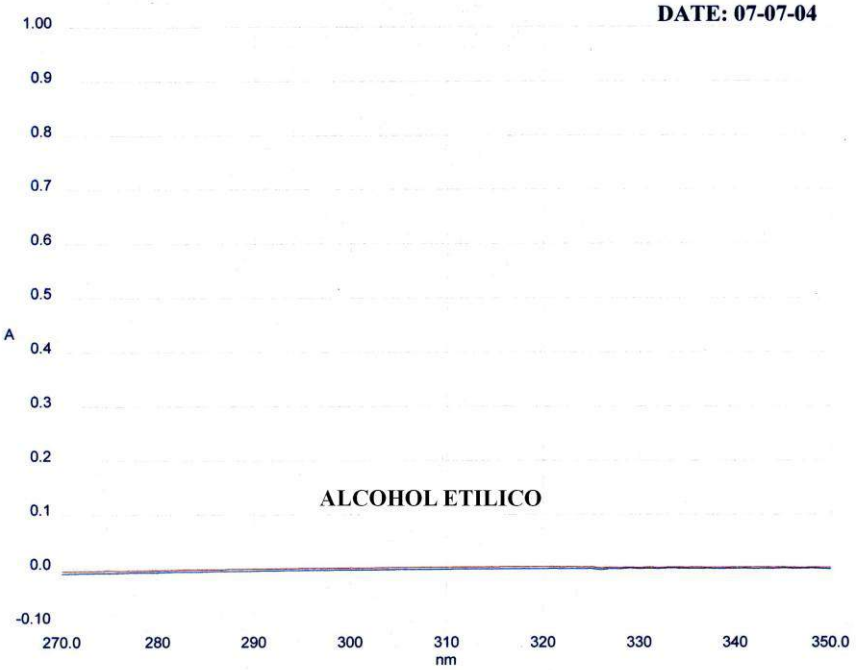
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

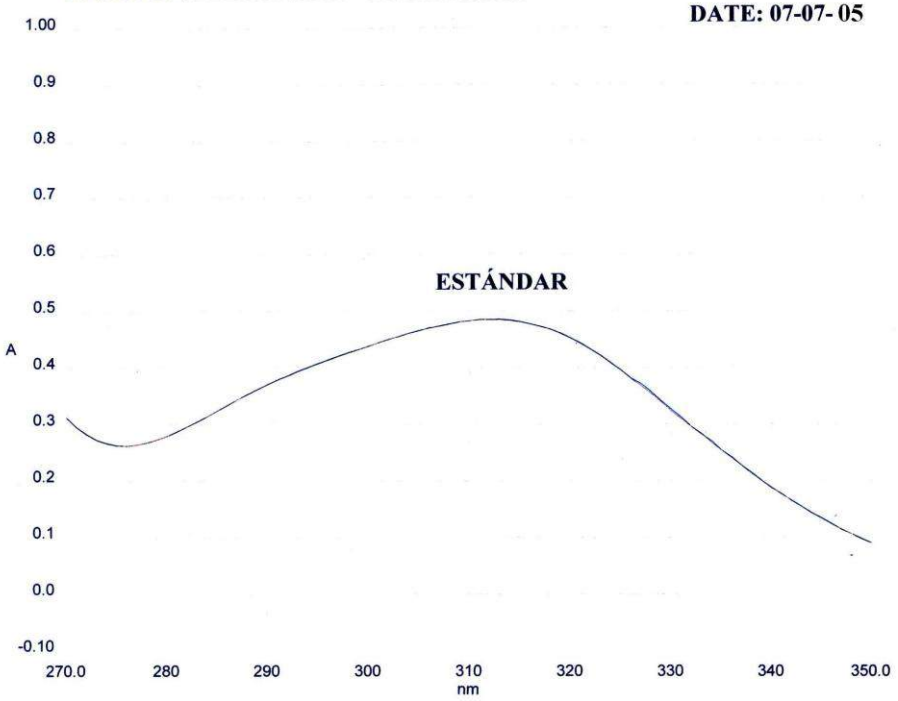
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD -IRRADIACION

DATE: 07-07- 05



MS003892.SP

MS003893.SP

LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD - IRRADIACION

DATE: 07-07-04

LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

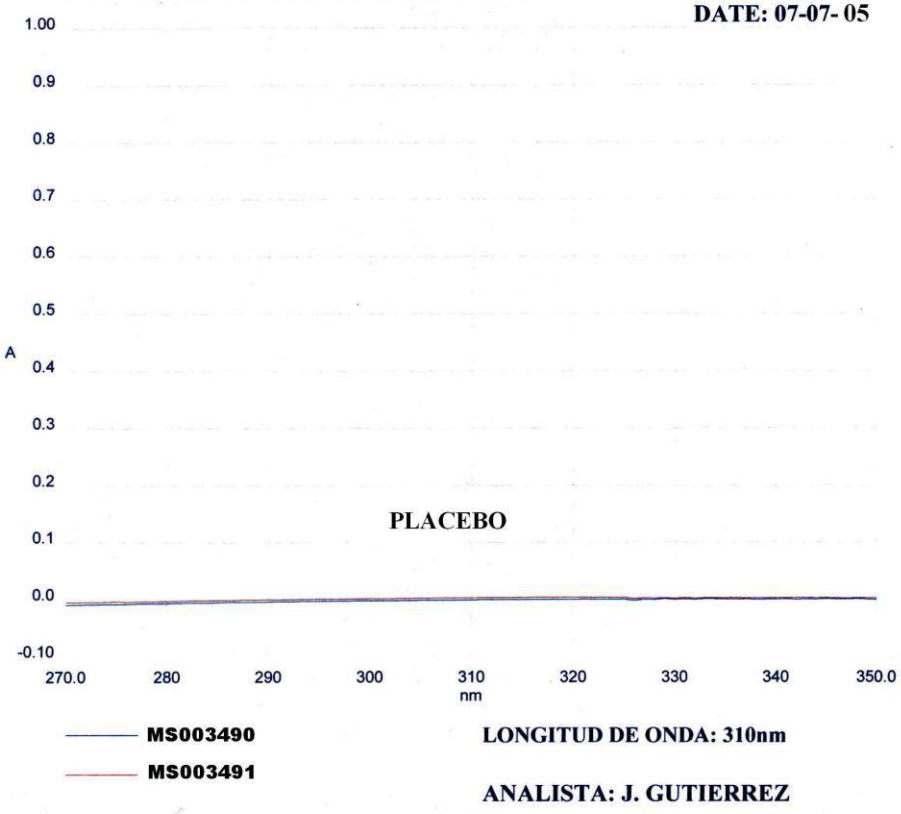
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD -IRRADIACION

DATE: 07-07- 05



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

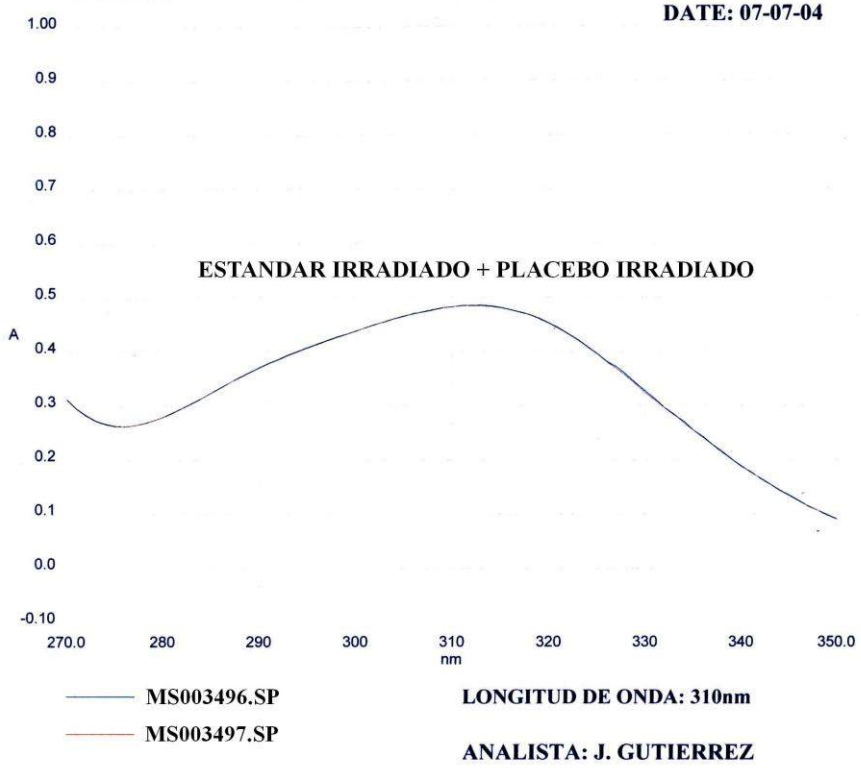
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: SELECTIVIDAD - IRRADIACION

DATE: 07-07-04



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

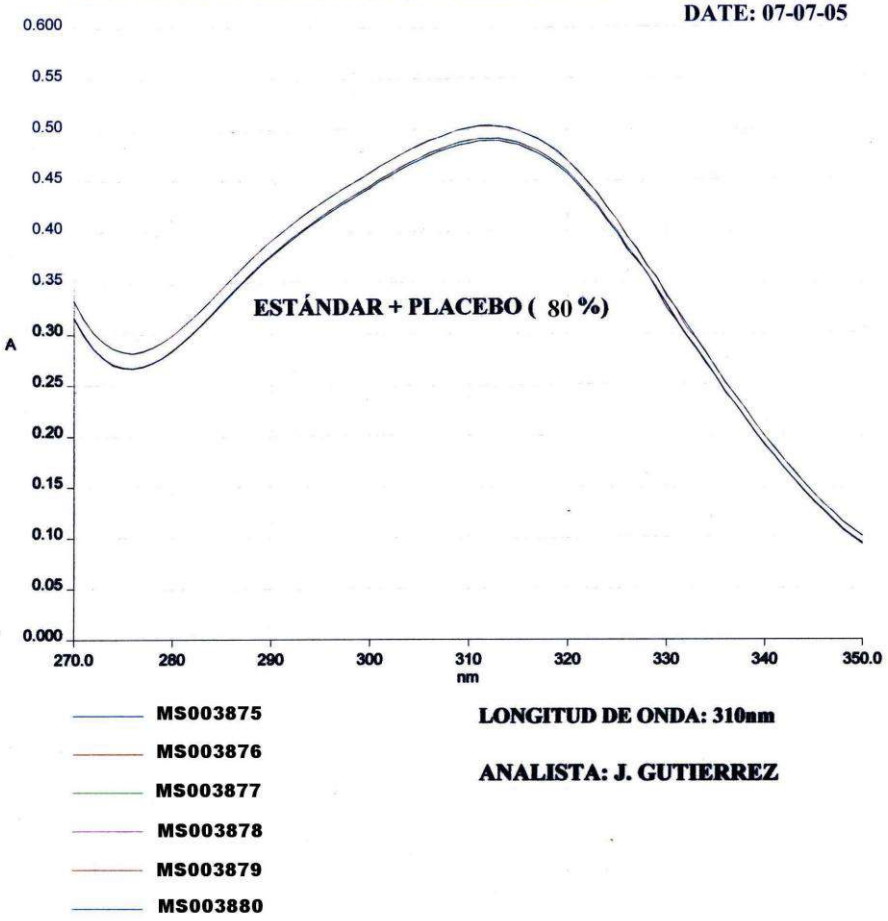
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO DE LA EXACTITUD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-05



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

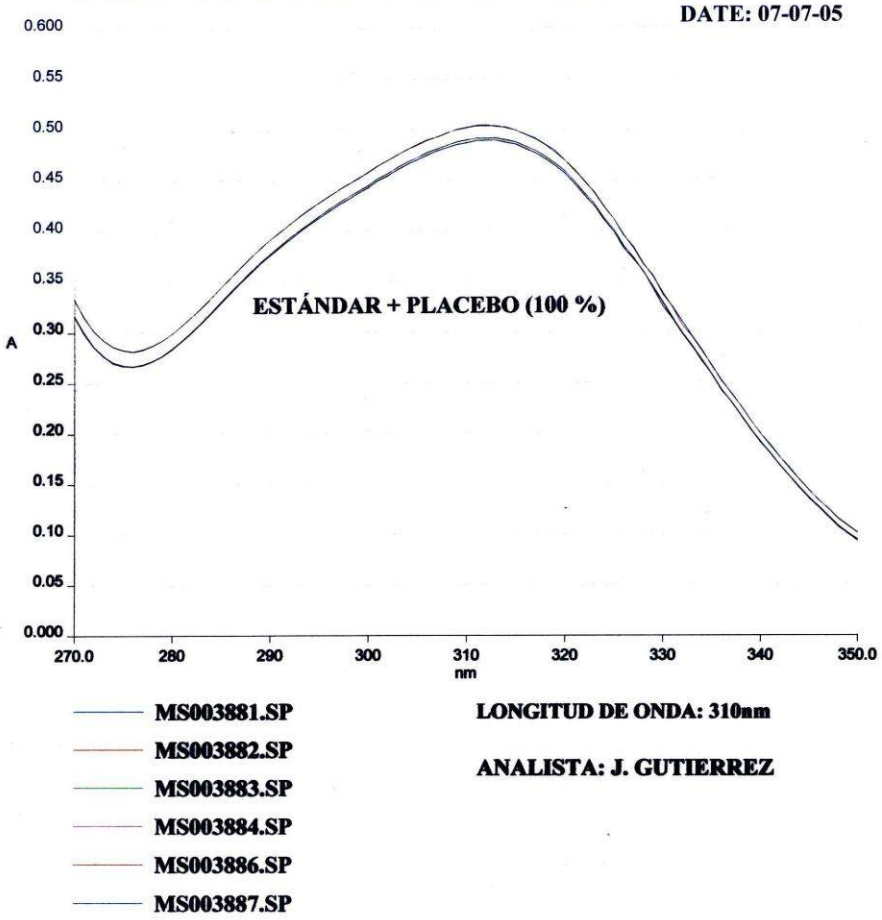
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO DE LA EXACTITUD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-05



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

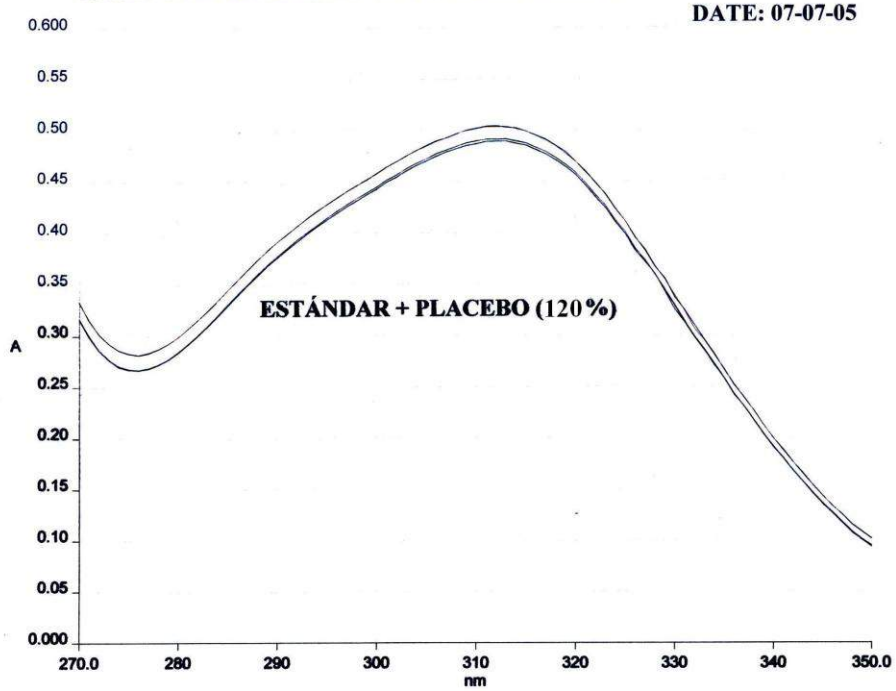
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO DE LA EXACTITUD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-05



MS003888
MS003889
MS003890
MS003891
MS003892
MS003893

LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

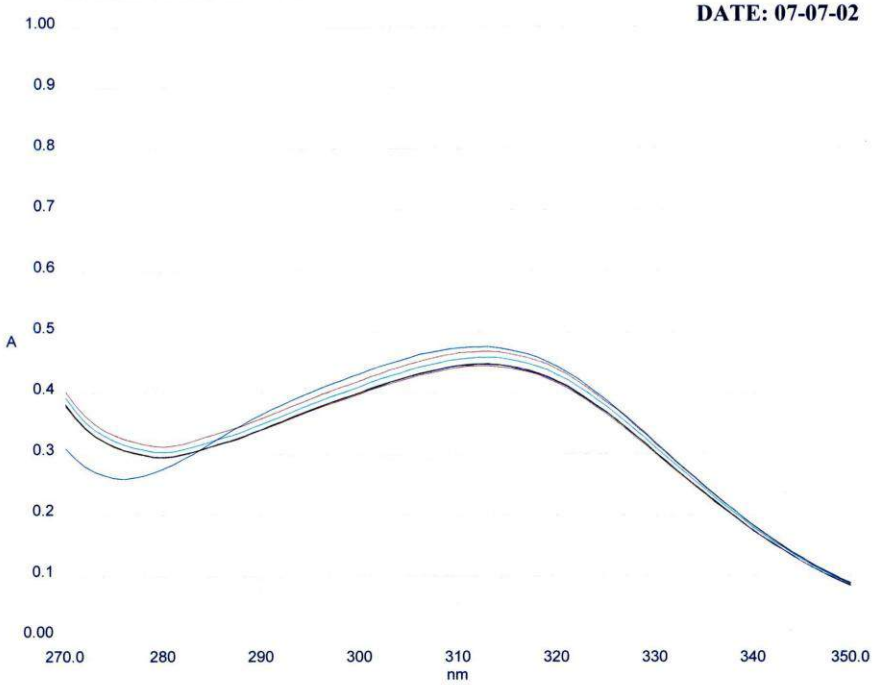
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: REPETIBILIDAD DE MEBENDAZOL

DATE: 07-07-02



MS003451.SP
MS003453.SP
MS003455.SP
MS003457.SP
MS003459.SP
MS003461.SP
MS003463.SP

LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

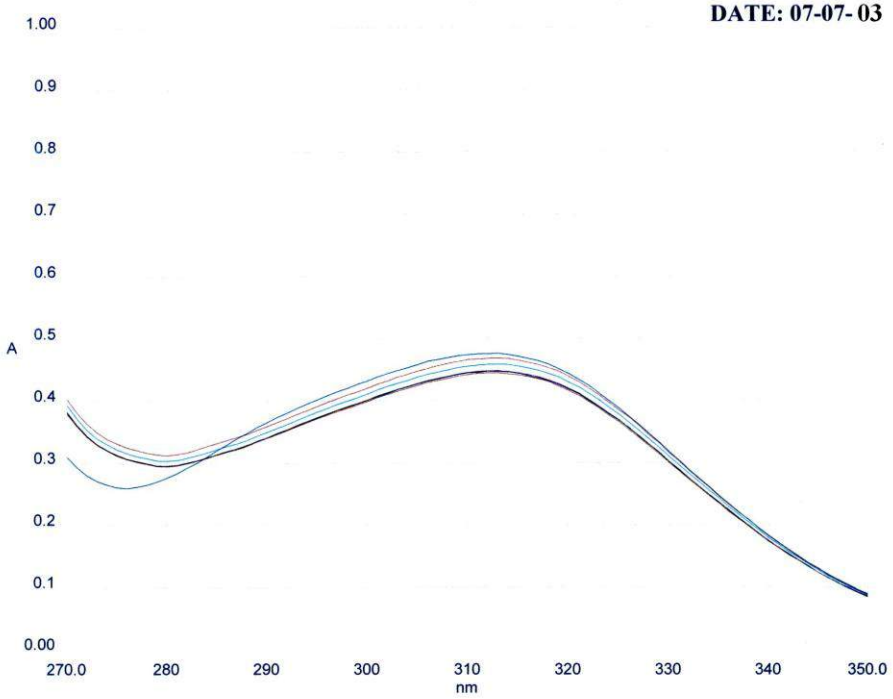
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: PRECISION INTERMEDIA (2º ANALISTA)

DATE: 07-07- 03



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

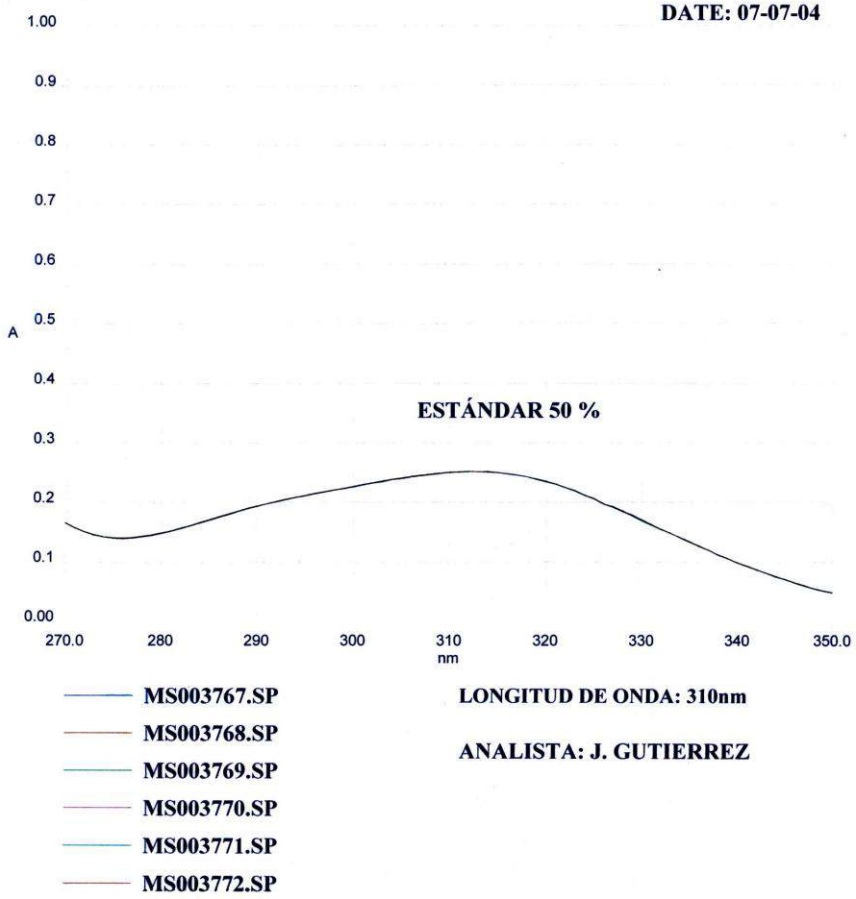
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: LINEALIDAD DEL MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

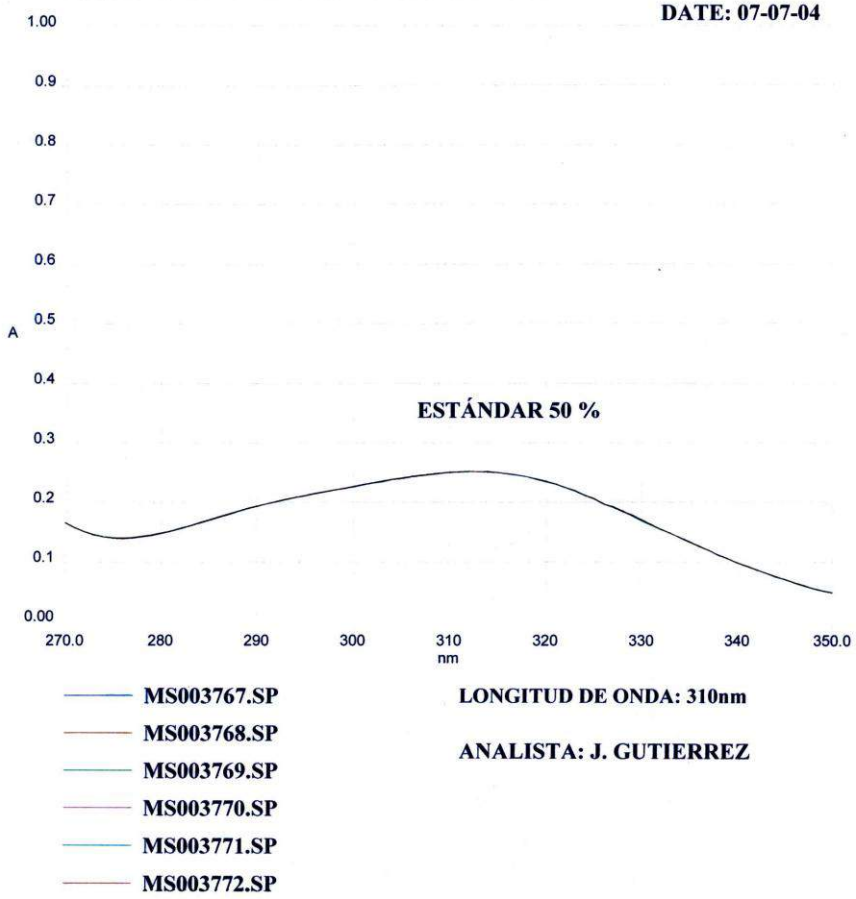
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: LINEALIDAD DEL MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

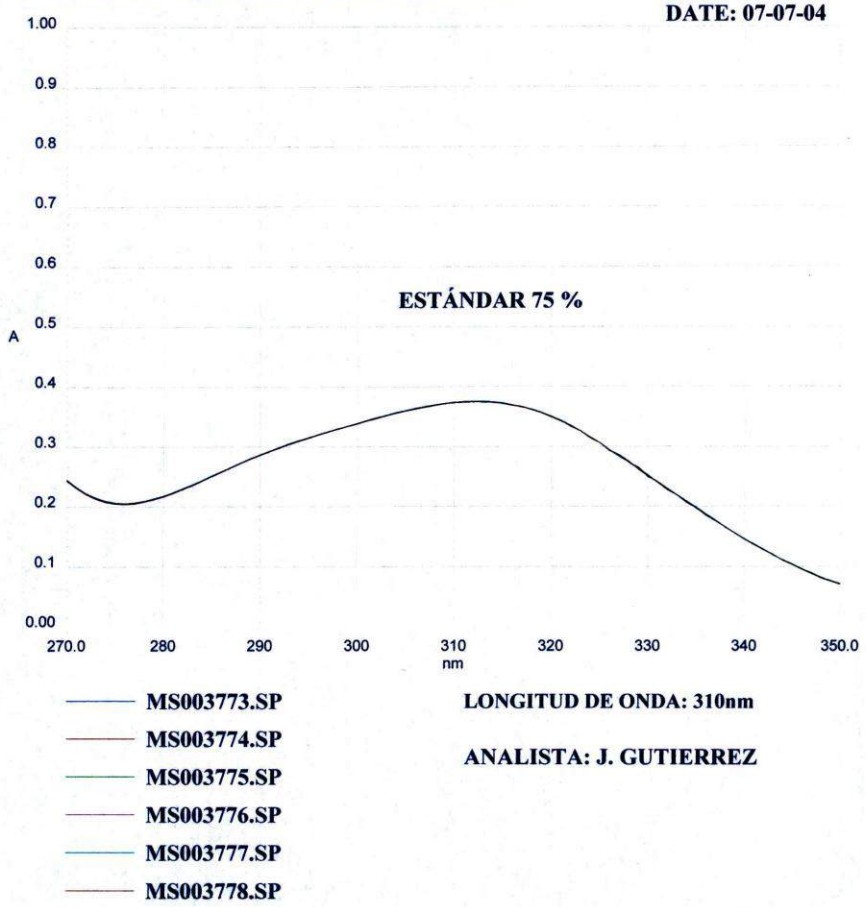
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: LINEALIDAD DEL MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

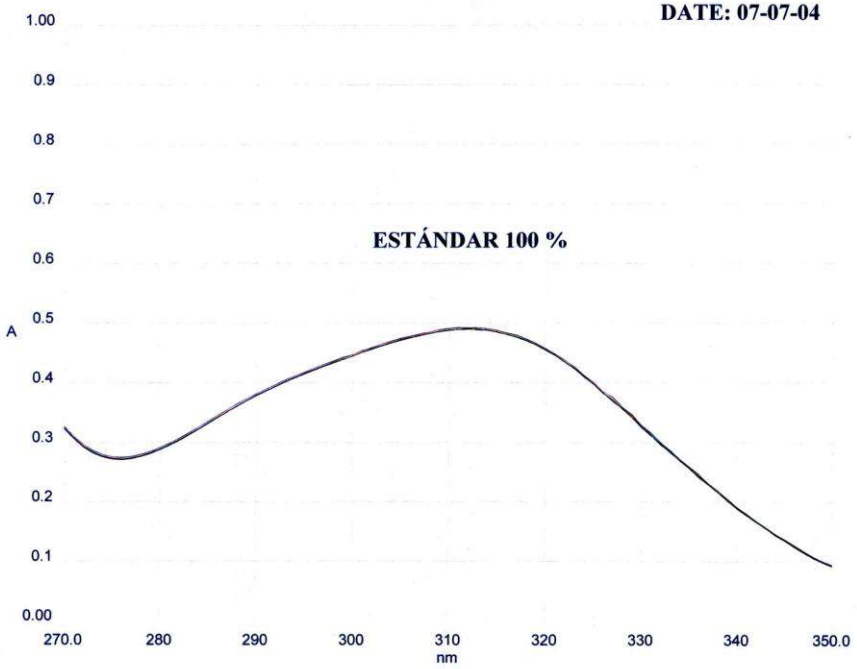
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: LINEALIDAD DEL MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



MS003779.SP
MS003780.SP
MS003781.SP
MS003782.SP
MS003783.SP
MS003784.SP

LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/

Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación

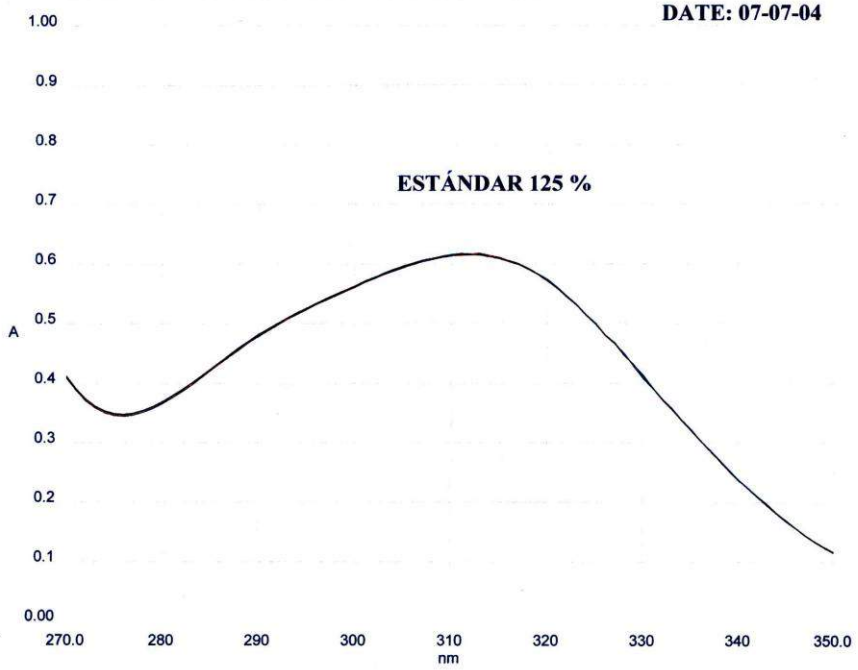
MEBENDAZOL 100mg/5mL SUSPENSIÓN

LOTE: 00202027

ETAPA DEL PROCESO: REVALIDACIÓN

ENSAYO: LINEALIDAD DEL MEBENDAZOL

DATE: 07-07-04



MS003785.SP
MS003786.SP
MS003787.SP
MS003788.SP
MS003789.SP
MS003790.SP

LONGITUD DE ONDA: 310nm

ANALISTA: J. GUTIERREZ

Esta obra ha sido publicada bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir bajola misma licencia 2.5 Perú.
Para ver una copia de dicha licencia, visite http://creativecommons.org/licences/by-nc-sa/2.5/pe/