

GUÍA DE ESTUDIO PARA EXAMEN EXTRAORDINARIO

ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS
CLAVE 1705



DEPARTAMENTO DE FARMACIA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CONTENIDO

PARTE I. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	1
LEGISLACIÓN SANITARIA	1
LEY GENERAL DE SALUD	1
REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD.....	2
FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.....	2
BIBLIOGRAFÍA	2
BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO	2
BIBLIOGRAFÍA	2
MUESTREO.....	2
ANÁLISIS DE FÁRMACOS Y ADITIVOS	2
BIBLIOGRAFÍA	3
ANÁLISIS DE FORMAS FARMACÉUTICAS	3
BIBLIOGRAFÍA	3
PARTE II. EJERCICIOS.....	4
PRUEBAS LÍMITE	4
PRUEBA LÍMITE DE METALES PESADOS.....	5
FUNDAMENTO.....	5
EJEMPLO RESUELTO.....	5
ACETATO DE MAGNESIO.....	5
METALES PESADOS.....	8
EJERCICIOS.....	8
EJERCICIO 1.....	8
EJERCICIO 2.....	8
PRUEBA LÍMITE DE SULFATOS	9
FUNDAMENTO.....	9
EJEMPLO RESUELTO.....	11
EJERCICIOS	12
Ejercicio 1.....	12
Ejercicio 2.....	12
Ejercicio 3.....	12
PRUEBA LÍMITE DE CLORUROS	13
FUNDAMENTO.....	13
EJEMPLO RESUELTO.....	13
EJERCICIOS	13
EJERCICIO 1.....	13
EJERCICIO 2.....	13
EJERCICIO 3.....	14
VALORACIÓN: ADITIVOS Y FÁRMACOS	15
EJEMPLO RESUELTO	15
NORTRIPTILINA, CLORHIDRATO DE	15
EJERCICIOS	22
BUSULFANO	22
HIDRATO DE CLORAL	22
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES: VALORACIÓN, UNIFORMIDAD DE DOSIS Y DISOLUCIÓN	23
EJEMPLO RESUELTO.....	23
OXIMETOLONA. TABLETAS	23
DISOLUCIÓN.....	23
UNIFORMIDAD DE DOSIS.....	27
EJEMPLO RESUELTO.....	30
CLONAZEPAM. TABLETAS	30
DISOLUCIÓN.....	30
VALORACION.....	32
UNIFORMIDAD DE DOSIS.....	34



PARTE I. FUNDAMENTOS TEORÍCOS

LEGISLACIÓN SANITARIA

LEY GENERAL DE SALUD

Revisar en el Título Duodécimo, Control Sanitario de Productos y Servicios y de su importación exportación los siguientes conceptos y/o definiciones:

- Insumo para la salud
- Producto alterado
- Producto adulterado
- Producto contaminado
- Producto falsificado
- Medicamento
- Clasificación de medicamentos con base en su naturaleza
- Clasificación de medicamentos con base en su modo de preparación
- Fármaco
- Materia prima
- Aditivo
- Materiales
- Medicamento biotecnológico. Clasificación
- Medicamento huérfano
- Suplemento alimenticio

REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD

Revisar en el Título Segundo, Insumos los siguientes conceptos y/o definiciones:

- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
- Medicamento genérico
- Medicamento de referencia
- Control analítico
- Etiquetas (información mínima)
- Medicamento biológico. Clasificación
- Medicamento vitamínico
- Remedio herbolario

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Revisar el capítulo de Generalidades (lineamientos generales para la interpretación de la información contenida en el documento).

BIBLIOGRAFÍA

Generalidades. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Edición 13.0, Tomo I, Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea, México, 2021, 3-44.

BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO

Revisar el capítulo de Buenas Prácticas de Laboratorio

BIBLIOGRAFÍA

Apéndice V. Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Edición 13.0, Tomo I, Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea, México, 2021, 995-1008.

MUESTREO

Revisar la siguiente información:

- Características de la muestra
- Procedimientos de muestreo
- Muestreo de aceptación por atributos
- Plan de muestreo: único, doble y múltiple
- Tipo de inspección: normal, rigurosa o reducida

ANÁLISIS DE FÁRMACOS Y ADITIVOS

Revisar la siguiente información:

- Ensayos de identidad. IR, UV-Vis y cromatografía (Métodos Generales de Análisis MGA-0351, MGA-0361 y MGA-0241, respectivamente).
- Impurezas en fármacos y productos farmacéuticos

- Impurezas inorgánicas
- Impurezas orgánicas
- Sustancias relacionadas
- Productos de degradación
- Disolventes residuales (MGA-0500)
- Pérdida por secado (MGA-0671)
- Determinación de agua por Karl Fischer (MGA-0041)
- Valoración
- Volumetría (MGA-0991)
- Espectrofotometría UV-Vis (MGA-0361)
- HPLC (MGA-0241)

BIBLIOGRAFÍA

MGA's 0041, 0241, 0351, 0361, 0500, 0511, 0671 y 0991. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Edición 13.0, Tomo I, Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea, México, 2021, 259-261, 312-377, 381-387, 387-391, 415-423, 436-441, 494-495, 545-550.

Hansen, S., Pedersen-Bjergaard, S., Rasmussen, K. (2011). Introduction to Pharmaceutical Chemical Analysis. John Wiley and Sons, NJ, USA.

Watson, G. D. (2014). Pharmaceutical Analysis. A Textbook for Pharmacy Students and Clinical Chemist. Fourth Edition. Churchill Livingstone Elsevier.

Dash, A. K., Singh, S., Tolman, J. (2014). Pharmaceutics Basic Principles and Application to Pharmacy Practice. Academic Press, Elsevier.

ICH Q6A Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances

ICH Q3B Impurities in new drug products-Scientific guideline

ANÁLISIS DE FORMAS FARMACÉUTICAS

Revisar la siguiente información:

- Determinaciones generales según la forma farmacéutica
- Formas farmacéuticas sólidas orales
- Pruebas universales: descripción, identidad, impurezas y valoración
- Pruebas específicas: disolución y uniformidad de dosis (MGA-0291 y MGA-0299, respectivamente).

BIBLIOGRAFÍA

MGA's 0291 y 0299. En: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Edición 13.0, Tomo I, Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea, México, 2021, 336-343, 343-349.



PARTE II. EJERCICIOS

PRUEBAS LÍMITE

La seguridad y eficacia de los preparados farmacéuticos dependen, en gran medida de la calidad de los insumos utilizados para su manufactura. De acuerdo con lo establecido por la Secretaría de Salud, en la producción de medicamentos, solo podrán utilizarse aditivos y fármacos que han sido evaluados (mediante pruebas de laboratorio) y cumplen con las características de calidad señaladas en las Farmacopeas o en las Normas correspondientes. En este sentido, los requisitos mínimos de calidad que deben cumplir los productos para ser considerados insumos para la salud se establecen de manera convencional en las monografías farmacopeicas. Las monografías consignan las especificaciones de calidad de los aditivos, fármacos y medicamentos y los procedimientos para evaluarlos. De manera general, los análisis que se realizan tienen como finalidad comprobar la identidad del compuesto de interés; detectar la presencia de impurezas y, en su caso, comprobar que no rebasen el valor máximo permitido, así como evaluar el contenido de la sustancia en fármacos y aditivos o, principio activo en los medicamentos. Los insumos deben evaluarse realizando los ensayos especificados y deben cumplir con los criterios establecidos en las monografías para ser denominados de calidad o grado farmacéutico.

Las impurezas o productos de degradación en los fármacos y aditivos pueden provenir de origen, producirse o adicionarse durante el proceso de fabricación (extracción, purificación, etc.) o durante el almacenamiento.

De manera general, las impurezas se pueden clasificar en las siguientes categorías:

- a) Impurezas orgánicas
- b) Impurezas inorgánicas
- c) Productos de degradación
- d) Disolventes residuales

En este marco de referencia las impurezas inorgánicas pueden resultar del proceso de fabricación e incluyen:

- a) Sales inorgánicas
- b) Reactivos, ligados y catalizadores
- c) Metales pesados u otros metales
- d) Otros materiales (adyuvantes de filtración, carbón, etc.)

En este contexto, la presente colección de problemas incluye ejercicios selectos para impurezas inorgánicas como metales pesados, cloruros, sulfatos, arsénico y fierro. De esta manera, el estudiante se familiarizará con los procedimientos farmacopeicos, la interpretación de los resultados y el análisis de las variables que intervienen en este tipo de análisis. También, aprenderá a identificar otras variables, que no se encuentran explícitas en el texto, pero son fundamentales para asegurar que el procedimiento que se va a realizar está completo y existe una relación adecuada entre ellas.

Finalmente, es importante destacar que, para obtener el mayor beneficio de esta colección de problemas, el usuario, deberá revisar los métodos generales de análisis, correspondientes a cada determinación, en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

PRUEBA LÍMITE DE METALES PESADOS

FUNDAMENTO

Esta prueba se utiliza para determinar que el contenido de impurezas metálicas, que son coloreadas por el ión sulfuro, bajo condiciones específicas, no exceda el límite de metales pesados especificado en la monografía individual (FEUM).

NOTA: las sustancias que generalmente responden a esta prueba son: plomo, mercurio, bismuto, arsénico, antimonio, estaño, cadmio, plata, cobre y molibdeno.

EJEMPLO RESUELTO

ACETATO DE MAGNESIO

METALES PESADOS. MGA 0561. Método I. No más de 40 ppm.

- i. Calcule la cantidad de muestra (g) y el volumen (mL) de la solución estándar de plomo que se necesita para realizar la prueba. Indique la cantidad de plomo (en μg) contenida en ese volumen.
 - ii. Compruebe que su propuesta es correcta relacionando la cantidad de muestra, la cantidad de plomo en el volumen de la solución estándar y el límite.
- a) De acuerdo con lo señalado en el MGA 0561, la masa de la muestra, en gramos, se calcula empleando la siguiente fórmula:

$$\frac{2.0}{1\,000 \times L}$$

Donde:

L = Es el límite expresado en porcentaje.

El MGA, también, establece que la cantidad de muestra que se calcula por este método se debe comparar con 2.0 mL de la solución estándar de plomo.

Conforme a la fórmula descrita anteriormente, el límite, debe expresarse en porcentaje:

$$40 \text{ ppm} = 40 \frac{\mu\text{g}}{\text{g}} = \frac{40 \mu\text{g}}{1\,000\,000 \mu\text{g}} \times 100 = 0.004 \%$$

Sustituyendo este valor en la fórmula se tiene que:

$$\frac{2.0}{1\,000 \times 0.004} = 0.5 \text{ g muestra}$$

Por lo tanto, se requieren 0.5 g de la muestra para realizar la prueba.

b) Para comprobar que este volumen (2.0 mL) es correcto se requiere calcular la cantidad de plomo en la solución estándar de plomo.

Esta solución se prepara con base en el siguiente procedimiento (MGA 0561):

Preparación de referencia de nitrato de plomo. Disolver 159.8 mg de nitrato de plomo en 100 mL de agua a la cual se le ha agregado 1.0 mL de ácido nítrico, diluir con agua a 1 000 mL. Preparar y almacenar esta solución en envases de vidrio exentos de sales de plomo solubles. Cada mililitro de esta solución contiene 100 µg de plomo.

Solución estándar de plomo. En el día de uso, diluir 10 mL de solución de referencia de nitrato de plomo con agua a 100 mL. Cada mililitro de solución estándar de plomo contiene el equivalente a 10 µg de plomo.

Considerando esta información la concentración de plomo en la solución estándar se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{159.8 \text{ mg de Pb(NO}_3)_2}{1\ 000 \text{ mL}} \times \frac{207.2 \text{ mg de Pb}}{331.2 \text{ mg de Pb(NO}_3)_2} \times \frac{10 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} = 9.997 \times 10^{-3} \frac{\text{mg Pb}}{\text{mL}} \times \frac{1\ 000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = 10 \frac{\mu\text{g Pb}}{\text{mL}}$$

Donde:

MM plomo: 207.2

MM Pb(NO₃)₂: 331.2

Cuando se utiliza la fórmula para calcular la cantidad de muestra (inciso a), el MGA, especifica que se utilicen 2.0 mL de esta solución; por lo tanto, la cantidad de plomo expresada en microgramos es 20.

De acuerdo con este procedimiento se comparan 20 µg de plomo con 0.5 g de muestra; esta relación implica:

$$\begin{array}{rcl} 20 \mu\text{g} & & \text{-----} \quad 0.5 \text{ g muestra} \\ X & & \text{-----} \quad 1 \text{ g muestra} \\ x = 40 \mu\text{g Pb/g muestra} = 40 \text{ ppm} \end{array}$$

40 ppm es el límite señalado en la monografía. Consecuentemente, la propuesta, para realizar este ensayo es correcta.

METALES PESADOS

EJERCICIOS

EJERCICIO 1.

Método I. No más de 60 ppm.

Disolver 330 mg de la muestra en 10 mL de solución de ácido clorhídrico 3.0 N, calentar si es necesario, filtrar y diluir a 25 mL.

Calcule el volumen (mL) de la solución estándar de plomo que se necesita para realizar la prueba.

Respuesta: 2.0 mL

EJERCICIO 2.

Método I. No más de 10 ppm.

Calcule la cantidad de muestra (g) y el volumen (mL) de la solución estándar de plomo que se necesita para realizar la prueba. Indique la cantidad de plomo (en μg) contenida en ese volumen.

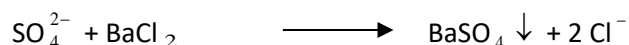
Compruebe que su propuesta es correcta relacionando la cantidad de muestra, la cantidad de plomo en el volumen de la solución estándar y el límite.

Resp. Respuesta: 2.0 g y 2.0 mL

PRUEBA LÍMITE DE SULFATOS

FUNDAMENTO

Esta prueba se basa en la reacción de precipitación, en medio ácido, entre los sulfatos libres presentes en una muestra y una solución de cloruro de bario (FEUM). La turbidez formada por el precipitado se compara visualmente contra la formada por una cantidad conocida de sulfatos.



MGA 0861. PRUEBA LÍMITE DE SULFATOS

Para lograr uno de los objetivos planteados en esta serie es necesario considerar las recomendaciones especiales del método:

Cuando la monografía específica del producto señale que se aplique la prueba a un volumen dado de una solución de la sustancia y el límite para sulfatos corresponda a 0.2 mL o menos de solución de ácido sulfúrico de 0.020 N, aplicar la prueba a la solución directamente sin diluciones.

El procedimiento para realizar la prueba requiere de la preparación de una solución de referencia de ácido sulfúrico 0.020 N, esta solución se prepara mediante la dilución cuantitativa de una solución volumétrica de ácido sulfúrico de mayor concentración, por ejemplo, a partir de una solución estandarizada de ácido sulfúrico 0.1 N.

A continuación, se describe el procedimiento para preparar una solución de ácido sulfúrico 0.020 N a partir de una solución 0.1 N. Este procedimiento se encuentra descrito en el capítulo de *Soluciones volumétricas* de la FEUM.

SV DE ÁCIDO SULFÚRICO 0.1 N

En un matraz volumétrico de 1 000 mL conteniendo 500 mL de agua, agregar cuidadosamente y con agitación, 3 mL de ácido sulfúrico, enfriar a 25°C y llevar a volumen con agua.

Valorar la solución como se indica a continuación: disolver 0.1 g de carbonato de sodio anhidro (previamente seco a 270°C durante 1 h); en 50 mL de agua, añadir 0.1 mL de SI de anaranjado de metilo y titular con la solución de ácido sulfúrico hasta un vire amarillo-rojizo. Calentar a ebullición la solución durante 2 min, enfriar y si es necesario continuar con la titulación hasta que el color amarillo-rojizo no desaparezca. Calcular la normalidad considerando que cada mililitro de solución de ácido sulfúrico 0.1 N equivale a 5.299 mg de Na₂CO₃ anhidro.

Para la estandarización de la solución, se deben considerar las siguientes recomendaciones:

- i. El procedimiento de valoración se realiza por triplicado.
- ii. Cada pesada de carbonato de sodio anhidro debe realizarse considerando un ± 10% de lo indicado en el procedimiento.
- iii. Para cada réplica se realiza el cálculo de normalidad y se informa con 5 cifras significativas.

Una vez obtenidos los resultados de cada réplica calcular la media y el coeficiente de variación (CV). Para que el resultado de la estandarización sea confiable la precisión, expresada como CV debe ser menor o igual al 0.2%.

A continuación, se resumen los datos generados durante la estandarización de una solución de ácido sulfúrico 0.1 N:

Datos obtenidos durante la valoración:

Masa del carbonato de sodio anhidro (g) MM 106	Volumen de ácido sulfúrico (mL)
0.0901	17.2
0.1009	19.3
0.1096	20.9

Cálculos:

$$N_1 = \frac{0.0901 \text{ g Na}_2\text{CO}_3}{0.0172 \text{ L H}_2\text{SO}_4} \times \frac{1 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3}{106 \text{ g Na}_2\text{CO}_3} \times \frac{2 \text{ Eq Na}_2\text{CO}_3}{1 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3} \times \frac{1 \text{ Eq H}_2\text{SO}_4}{1 \text{ Eq Na}_2\text{CO}_3} = 0.0988 \frac{\text{Eq H}_2\text{SO}_4}{\text{L}}$$

$$N_2 = \frac{0.1009 \text{ g Na}_2\text{CO}_3}{0.0193 \text{ L H}_2\text{SO}_4} \times \frac{1 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3}{106 \text{ g Na}_2\text{CO}_3} \times \frac{2 \text{ Eq Na}_2\text{CO}_3}{1 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3} \times \frac{1 \text{ Eq H}_2\text{SO}_4}{1 \text{ Eq Na}_2\text{CO}_3} = 0.0986 \frac{\text{Eq H}_2\text{SO}_4}{\text{L}}$$

$$N_3 = \frac{0.1096 \text{ g Na}_2\text{CO}_3}{0.0209 \text{ L H}_2\text{SO}_4} \times \frac{1 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3}{106 \text{ g Na}_2\text{CO}_3} \times \frac{2 \text{ Eq Na}_2\text{CO}_3}{1 \text{ mol Na}_2\text{CO}_3} \times \frac{1 \text{ Eq H}_2\text{SO}_4}{1 \text{ Eq Na}_2\text{CO}_3} = 0.0989 \frac{\text{Eq H}_2\text{SO}_4}{\text{L}}$$

$$\bar{N} = 0.0988 \frac{\text{Eq H}_2\text{SO}_4}{\text{L}}$$

$$\text{CV} = 0.2 \%$$

El CV entre los resultados obtenidos es de 0.2%. Por ende, se concluye que el resultado de la estandarización es confiable.

Finalmente, para preparar 100 mL de la solución de referencia de ácido sulfúrico 0.020 N se realiza una dilución cuantitativa a partir de la solución 0.0988 N empleando el siguiente cálculo:

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

Sustituyendo los valores se tiene que:

$$V_1 = \frac{100 \text{ mL} \times 0.020 \text{ N H}_2\text{SO}_4}{0.0988 \text{ N H}_2\text{SO}_4} = 20.2 \text{ mL}$$

Para comprobar el resultado se realiza el siguiente cálculo:

$$N_2 = \frac{20.2 \text{ mL} \times 0.0988 \text{ N H}_2\text{SO}_4}{100 \text{ mL H}_2\text{SO}_4} = 0.0199 \frac{\text{Eq H}_2\text{SO}_4}{\text{L}}$$

Debido a que la normalidad de la solución no es 0.020 se sugiere medir 20.3 mL de la solución 0.0988 N para preparar la solución cercana al valor teórico esperado.

$$N_2 = \frac{20.3 \text{ mL} \times 0.0988 \text{ N } H_2SO_4}{100 \text{ mL } H_2SO_4} = 0.020 \frac{\text{Eq } H_2SO_4}{L}$$

Nota: transferir los 20.3 mL de la solución (0.0988 N) con una bureta de 25 o 50 mL a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con agua. La dilución a 0.020 N se realiza el día de uso.

EJEMPLO RESUELTO

En una determinación de prueba límite de sulfatos se emplearon 0.2 mL de ácido sulfúrico 0.020 N para preparar el tubo de referencia. Si el límite establece no más de 0.02%:

Calcule la cantidad de muestra que se necesita para realizar la prueba.

Calcular, en primer lugar, la cantidad de sulfatos en 0.2 mL de SV de ácido sulfúrico 0.020 N

$$0.20 \text{ mL } H_2SO_4 \times \frac{0.020 \text{ mEq } H_2SO_4}{\text{mL}} \times \frac{1 \text{ mmol } H_2SO_4}{2 \text{ mEq } H_2SO_4} \times \frac{98 \text{ mg } H_2SO_4}{1 \text{ mmol } H_2SO_4} \times \frac{96 \text{ mg } SO_4^{-2}}{98 \text{ mg } H_2SO_4} = 0.192 \text{ mg } SO_4^{-2} = 0.2 \text{ mg } SO_4^{-2}$$

Utilizando el límite y los miligramos de sulfatos contenidos en 0.2 mL de SV de ácido sulfúrico 0.020 N estimar la cantidad de muestra mediante la siguiente relación:

$$0.2 \text{ mg } SO_4^{-2} \times \frac{1 \text{ g } SO_4^{-2}}{1000 \text{ mg } SO_4^{-2}} \times \frac{100 \text{ g de muestra}}{0.02 \text{ g } SO_4^{-2}} = 1 \text{ g de muestra}$$

EJERCICIOS

Ejercicio 1.

No más de 300 ppm. 5 mL de una solución de la muestra al 10 por ciento (m/v) diluida a 15 mL con agua.

Con base en la información proporcionada calcule el volumen de la SV de ácido sulfúrico 0.02 N. para llevar a cabo la determinación.

Respuesta: 0.2 mL

Ejercicio 2.

No más de 300 ppm. Una solución de 330 mg de la muestra no contiene más sulfatos que los que corresponden a 0.1 mL de solución de ácido sulfúrico 0.02 N.

Con base en la información proporcionada calcule el límite, en porcentaje, para esta determinación.

Respuesta: 0.03%

Ejercicio 3.

No más de 480 ppm. Disolver 1 g de la muestra en 20 mL de agua y 1 mL de ácido clorhídrico en un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con agua y filtrar si es necesario. Utilizar 50 mL de la solución.

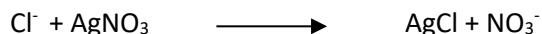
Con base en la información proporcionada calcule el volumen de la solución SV de ácido sulfúrico 0.01 N. para llevar a cabo la determinación.

Respuesta: 0.5 mL

PRUEBA LÍMITE DE CLORUROS

FUNDAMENTO

Esta prueba se basa en la reacción de precipitación, en medio ácido, de los cloruros libres presentes en una muestra dada con una solución de nitrato de plata (FEUM). La turbidez formada por el precipitado se compara visualmente contra la formada por una cantidad conocida de cloruros.



PROCEDIMIENTO MGA 0161.

Para preparar la solución de referencia de ácido clorhídrico 0.020 N considerar las recomendaciones descritas en la prueba límite de sulfatos.

EJEMPLO RESUELTO

CLORUROS Y SULFATOS, *Cloruros* <221>

Solución muestra: Disolver 1.0 g en 100 mL de ácido nítrico 0.15 N.

Criterios de aceptación: No presenta más turbidez con 1 mL de nitrato de plata SR que 1.4 mL de ácido clorhídrico 0.020 N en 100 mL de ácido nítrico 0.15 N (0.1%).

Con base en la información proporcionada compruebe mediante cálculos que el límite para esta prueba corresponde con 0.1%.

Cálculos:

$$1.4 \text{ mL HCl} \times \frac{0.020 \text{ mEq HCl}}{\text{mL}} \times \frac{1 \text{ mmol HCl}}{1 \text{ mEq HCl}} \times \frac{36.5 \text{ mg HCl}}{1 \text{ mmol HCl}} \times \frac{35.5 \text{ mg Cl}^{-1}}{36.5 \text{ mg HCl}} \times \frac{1000 \text{ } \mu\text{g Cl}^{-1}}{1 \text{ mg Cl}^{-1}} = 994 \frac{\mu\text{g Cl}^{-1}}{1 \text{ g mtra}} \times \frac{1 \text{ g}}{1 \times 10^6 \mu\text{g}} \times 100 = \frac{0.0994 \text{ g}}{100 \text{ g mtra}} = 0.1 \%$$

EJERCICIOS

EJERCICIO 1.

A 300 mg de muestra agregar 10 mL de agua y 2 mL de ácido nítrico; calentar ligeramente hasta que se disuelva completamente. Diluir a 25 mL y filtrar si es necesario, agregar 1 mL de SR de nitrato de plata. La turbiedad no es mayor que la producida por 1 mL de solución de ácido clorhídrico 0.02 N.

Con base en la información proporcionada calcule el límite en ppm y en porcentaje para este insumo

EJERCICIO 2.

Solución estándar: 0.10 mL de ácido clorhídrico 0.020 N

Solución muestra: Disolver 350 mg en 9 mL de agua, agregar 1 mL de ácido nítrico y filtrar.

Análisis: usar 1 mL de la solución muestra y proceder según se indica en el capítulo.

Criterios de aceptación: 0.2%; la Solución muestra presenta no más cloruro que la Solución estándar.

Con base en la información proporcionada compruebe, mediante cálculos, que el volumen de la solución estándar para esta prueba corresponde a 0.10 mL.

EJERCICIO 3.

No más de 0.1%. Calentar a reflujo 5 g de la muestra durante 2 h en 50 mL de agua, enfriar y filtrar. Preparar el tubo de referencia con 1.0 mL de SV de ácido clorhídrico 0.02 N.

Con base en la información proporcionada calcule el volumen de solución muestra necesario para realizar esta determinación.

Respuesta: 7 mL

VALORACIÓN: ADITIVOS Y FÁRMACOS

EJEMPLO RESUELTO

NORTRIPTILINA, CLORHIDRATO DE

$C_{19}H_{21}N \cdot HCl$

MM 299.84

Contiene no menos del 97.0 % y no más del 101.5 % de clorhidrato de nortriptilina, calculado con referencia a la sustancia seca.

VALORACIÓN. *MGA 0991, Titulación no acuosa.* Disolver 600 mg de la muestra en una mezcla en 50 mL de ácido acético glacial, agregar 10 mL de SR de acetato de mercurio (II) y titular con solución SV de ácido perclórico 0.1 N en ácido acético glacial determinando el punto final potenciométricamente. Hacer la determinación de un blanco y las correcciones necesarias Cada mililitro de SV de ácido perclórico 0.1 N equivale a 29.98 mg de clorhidrato de nortriptilina.

CONSIDERACIONES PARA LA RESOLUCIÓN DEL PROBLEMA

Como se establece en el procedimiento de valoración, el ensayo, requiere del empleo de una SV de ácido perclórico 0.1 N. De acuerdo con lo establecido en el capítulo de *Soluciones Volumétricas*, antes de valorar la SV de ácido perclórico, se necesita determinar su contenido de agua por el método de Karl Fischer. Si es necesario, ajustar el contenido de agua a la especificación establecida en la SV de ácido perclórico

Determinar la pureza del fármaco aplicando el método indicado.

1.- PREPARACIÓN, DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE AGUA Y ESTANDARIZACIÓN DE LA SV DE ÁCIDO PERCLÓRICO 0.1 N o 0.1 M EN ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL (FEUM).

$HClO_4$

10.05 g en 1 000 mL

MM 100.46

Cuando en las monografías específicas de los productos se mencione "solución valorada de ácido perclórico", sin especificar el disolvente, se debe usar la solución descrita a continuación.

Precaución: el uso del anhídrido acético amerita escrupuloso cuidado. En contacto con el agua puede reaccionar violentamente con proyección al exterior del recipiente. Todo el material deberá estar perfectamente seco.

PREPARACIÓN DE LA SV DE ÁCIDO PERCLÓRICO 0.1 N

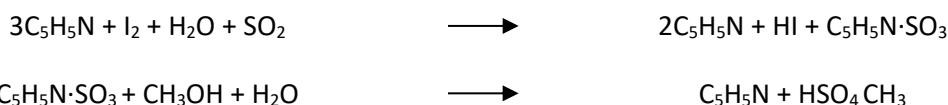
En un matraz volumétrico de 1 000 mL, mezclar 8.5 mL de ácido perclórico con 500 mL de ácido acético glacial y 21 mL de anhídrido acético. Como alternativa, la solución se puede preparar de la siguiente manera: mezclar en un matraz volumétrico de 1 000 mL, 11 mL de ácido perclórico al 60 por ciento con 500 mL de ácido acético glacial y 30 mL de anhídrido acético, enfriar y llevar a volumen con ácido acético glacial. Dejar reposar la solución durante un día, para que se combine todo el anhídrido acético. Determinar el contenido de agua por el Método de Karl Fischer (*MGA 0041*). Para esta determinación utilizar una cantidad de 5.0 g de solución de ácido perclórico 0.1 N, el cual debe contener aproximadamente un miligramo de agua, y el reactivo de Karl Fischer debe tener un factor tal que cada mililitro sea equivalente a aproximadamente uno o dos miligramos de agua. Si el contenido de agua es

mayor de 0.5 por ciento, agregar más anhídrido acético. Si la solución no contiene agua titulable, adicionar agua hasta obtener un contenido entre 0.02 por ciento y 0.5 por ciento. Dejar en reposo la solución durante un día más y valorar otra vez el contenido de agua. La solución así obtenida debe contener entre 0.02 por ciento y 0.5 por ciento de agua.

Una vez preparada la SV de ácido perclórico 0.1 N (1 000 mL) se determina el contenido de agua empleando el método de Karl-Fischer (KF).

DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE AGUA POR KARL-FISCHER. MGA 0041.

FUNDAMENTO. El método se basa en la relación cuantitativa que se produce entre el agua y un reactivo constituido por dióxido de azufre y yodo en piridina anhidra y metanol anhidro de acuerdo con las siguientes reacciones:



Después de que el agua ha reaccionado con el yodo libre en la solución, se produce un cambio de color y el punto final de la titulación puede determinarse electrométricamente utilizando un microamperímetro.

Nota: El método no es aplicable en sustancias que están hidratadas o cuando consumen yodo (ácido ascórbico).

Para determinar el contenido de agua en la SV de ácido perclórico se deben considerar las siguientes recomendaciones:

- a) Debido a que el contenido de agua no debe ser mayor al 0.5 por ciento en la solución de ácido perclórico, la estandarización del reactivo de KF se realiza con tartrato de sodio dihidratado y mediante titulación directa.
- b) El peso del tartrato de sodio dihidratado utilizado para determinar el factor del reactivo se obtiene por diferencia de masa.
- c) El procedimiento se realiza por triplicado. Para cada réplica se realiza el cálculo del factor (F) para el reactivo de Karl-Fischer.
- d) La estandarización del reactivo de KF se realiza el día de uso de acuerdo con el siguiente procedimiento:

TITULACIÓN DIRECTA

Estandarización del reactivo.

Con tartrato de sodio (para determinar cantidades de agua menores al 1.0 por ciento). Transferir alrededor de 36 mL de metanol al vaso de titulación, accionar el mecanismo de la bureta automática y permitir que se neutralice cualquier cantidad de agua que pudiera estar presente en el metanol. No debe considerarse este gasto de reactivo para el cálculo del factor. Agregar rápidamente de 150 mg a 350 mg de tartrato de sodio dihidratado exactamente pesado por diferencia y titular hasta el punto final.

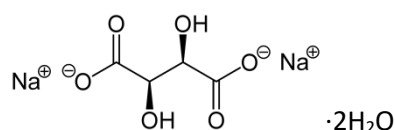
El factor equivalente de agua "F" en miligramos de agua por mililitro de reactivo, se obtiene por medio de la fórmula:

$$F = 2 \left(\frac{18.02}{230.08} \right) \left(\frac{p}{v} \right)$$

Donde:

- 18.02 = Peso molecular del agua expresado en mg
 230.08 = Peso molecular del tartrato de sodio dihidratado expresado en mg
 p = mg de tartrato de sodio dihidratado
 v = volumen en mililitros del reactivo de Karl-Fischer (KF) usado en la titulación

Molécula de tartrato de sodio dihidratado:



Cálculo del factor "F" del reactivo de Karl-Fischer para este ejercicio:

Datos obtenidos:

Masa de la nave con tartrato de sodio (g)	Masa de la nave vacía (g)	Diferencia de masa (g de tartrato de sodio)	Volumen del reactivo de Karl-Fischer (mL)
15.1515	14.9707	0.1808	14.2
16.2314	16.0302	0.2012	15.6
18.2526	18.0001	0.2525	19.6

Cálculos:

$$F_1 = 2 \left(\frac{18.02}{230.08} \right) \left(\frac{180.8 \text{ mg}}{14.2 \text{ mL}} \right) = 1.99 \frac{\text{mg H}_2\text{O}}{\text{mL KF}}$$

$$F_2 = 2 \left(\frac{18.02}{230.08} \right) \left(\frac{201.2 \text{ mg}}{15.6 \text{ mL}} \right) = 2.02 \frac{\text{mg H}_2\text{O}}{\text{mL KF}}$$

$$F_3 = 2 \left(\frac{18.02}{230.08} \right) \left(\frac{252.5 \text{ mg}}{19.6 \text{ mL}} \right) = 2.02 \frac{\text{mg H}_2\text{O}}{\text{mL KF}}$$

Por lo tanto, el valor promedio de F es de 2.01 mg H₂O/mL reactivo de KF o bien 2.01 x 10⁻³ g H₂O/mL reactivo de KF. El CV calculado es 0.9 %.

Nota: considerar que se preparó 1 L de la SV de ácido perclórico.

Una vez determinado el Factor del reactivo se evalúa el contenido de agua en la solución volumétrica. Para realizar esta determinación se toma una alícuota de 100 mL. El resto de la solución (900 mL) se conserva en un envase bien cerrado.

PROCEDIMIENTO. A menos que otra cosa se indique en la monografía individual, transferir de 35 mL a 40 mL de metanol, al vaso de titulación y neutralizar el agua que pudiera contener, accionando el interruptor de la bureta automática y esperando la señal del aparato que indica el término de la reacción. Este gasto de reactivo no debe considerarse para los cálculos. Agregar rápidamente la porción de la muestra exactamente pesada o medida al vaso de titulación, agitar y titular otra vez con el reactivo de Karl-Fischer hasta el punto final.

De acuerdo con el procedimiento de preparación de la solución volumétrica para realizar esta determinación farmacopeica se debe utilizar 5.0 g de la solución de ácido perclórico. Considerando que se requiere una medida exacta de la solución se pueden emplear 5.0 mL en lugar de 5.0 g; el porcentaje será expresado en g de agua por 100 mL de la solución de ácido perclórico.

Los datos obtenidos para esta determinación se resumen en la siguiente Tabla:

Volumen de ácido perclórico 0.1 N (mL)	Volumen del reactivo de Karl-Fischer (mL)
5.0	29.9
5.0	30.4

Con los datos anteriores calcular el contenido de agua en la muestra (en porcentaje) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Por ciento de agua} = 100 \frac{S}{F/P}$$

Donde:

- S = Volumen en mililitros de reactivo de Karl-Fischer consumido
- F = Factor equivalente de agua del reactivo de Karl-Fischer
- P = Peso en miligramos de la muestra

Sustituyendo en la fórmula:

$$\frac{2.01 \times 10^{-3} \text{ g } H_2O}{\text{mL KF}} \times \frac{29.9 \text{ mL KF}}{5.0 \text{ mL HClO}_4} \times 100 = 1.20 \%$$

$$\frac{2.01 \times 10^{-3} \text{ g } H_2O}{\text{mL KF}} \times \frac{30.4 \text{ mL KF}}{5.0 \text{ mL HClO}_4} \times 100 = 1.22 \%$$

De acuerdo con los resultados obtenidos el contenido de agua, en la solución, es mayor del 0.5 por ciento. Por lo tanto, es necesario agregar anhídrido acético para que el contenido de agua se encuentre entre 0.02 por ciento y 0.5 por ciento.

Para calcular el volumen de anhídrido acético necesario para reducir el contenido de agua de 1.21 por ciento a 0.35 por ciento se necesita eliminar el 0.6 por ciento.

$$1.21 - 0.35 = 0.86 \text{ por ciento de agua que debe eliminarse.}$$

Considerando que el volumen restante de ácido perclórico es de 900 mL, los gramos de agua que deben eliminarse de la solución se calculan de la siguiente manera:

$$900 \text{ mL HClO}_4 \times \frac{0.86 \text{ g H}_2\text{O}}{100 \text{ mL HClO}_4} = 7.74 \text{ g H}_2\text{O}$$

Finalmente, el volumen de anhídrido acético necesario para eliminar el agua en los 900 mL de solución se calcula de la siguiente forma:

$$7.74 \text{ g H}_2\text{O} \times \frac{\text{mol H}_2\text{O}}{18.02 \text{ g H}_2\text{O}} \times \frac{1 \text{ mol anh. acético}}{1 \text{ mol H}_2\text{O}} \times \frac{102.1 \text{ g anh. acético}}{1 \text{ mol anh. acético}} \times \frac{\text{mL anh. acético}}{1.08 \text{ g anh. acético/mL}} = 40.6 \text{ mL anh. acético}$$

Por lo tanto, se deben adicionar 40.6 mL de anhídrido acético y dejar en reposo la solución durante un día más para determinar de nueva cuenta el contenido de agua.

Datos obtenidos en la segunda determinación de agua en la solución de ácido perclórico:

Volumen de ácido perclórico 0.1 N (mL)	Volumen del reactivo de Karl-Fischer (mL)
5.0	8.9
5.0	9.2

Se considera el mismo factor.

Sustituyendo en la fórmula:

$$\% \text{ agua}_1 = \frac{2.01 \times 10^{-3} \text{ g H}_2\text{O}}{\text{mL KF}} \times \frac{8.9 \text{ mL KF}}{5.0 \text{ mL HClO}_4} \times 100 = 0.36 \%$$

$$\% \text{ agua}_2 = \frac{2.17 \times 10^{-3} \text{ g H}_2\text{O}}{\text{mL KF}} \times \frac{9.2 \text{ mL KF}}{5.0 \text{ mL HClO}_4} \times 100 = 0.37 \%$$

Por consiguiente, la solución volumétrica de ácido perclórico cumple con el contenido de agua (debe contener entre 0.02 por ciento y 0.5 por ciento de agua) y se puede estandarizar.

3.- ESTANDARIZACIÓN DE LA SV DE ÁCIDO PERCLÓRICO 0.1 N o 0.1 M EN ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL

Procedimiento: valorar la solución como se indica a continuación: en un matraz Erlenmeyer de 250 mL disolver 700 mg de biftalato de potasio (previamente pulverizado y secado a 120°C durante 2 h), en 50 mL de ácido acético glacial, agregar dos gotas de SI cristal violeta. Titular con la solución de ácido perclórico, hasta que el color violeta vire a azul verde. Calcular la normalidad o molaridad considerando que cada 20.42 mg de C₈H₅KO₄ son equivalentes a 1.0 mL de solución de ácido perclórico 0.1 N ó 0.1 M.

Nota: para cualquier otra concentración de ácido perclórico prepararlo por dilución cuantitativa de la solución 0.1 M de ácido perclórico y llevar al aforo con ácido acético anhidro.

Para la estandarización de la solución se deben considerar las siguientes recomendaciones:

- El procedimiento de valoración se realiza por triplicado
- Cada pesada de biftalato de potasio anhidro debe realizarse considerando un $\pm 10\%$ de la masa indicada en el procedimiento (FEUM)
- Para cada réplica se realiza el cálculo de normalidad y se informa con 5 cifras significativas
- Una vez obtenidos los resultados de cada réplica calcular la media y el coeficiente de variación (CV). Para que el resultado sea válido el CV debe ser menor o igual al 0.2%

A continuación, se ilustra el cálculo de la normalidad

Datos obtenidos:

Masa del biftalato de potasio (g) MM 204.2	Volumen de ácido perclórico (mL)
632.2	31.3
702.3	34.8
764.0	37.9

Cálculos:

$$\frac{0.6322 \text{ g BK}}{0.0313 \text{ L HClO}_4} \times \frac{1 \text{ mol BK}}{204.2 \text{ g BK}} \times \frac{1 \text{ mol HClO}_4}{1 \text{ mol BK}} \times \frac{1 \text{ Eq HClO}_4}{1 \text{ mol HClO}_4} = 0.0989 \text{ N}$$

$$\frac{0.7023 \text{ g BK}}{0.0348 \text{ L HClO}_4} \times \frac{1 \text{ mol BK}}{204.2 \text{ g BK}} \times \frac{1 \text{ mol HClO}_4}{1 \text{ mol BK}} \times \frac{1 \text{ Eq HClO}_4}{1 \text{ mol HClO}_4} = 0.0988 \text{ N}$$

$$\frac{0.7640 \text{ g BK}}{0.0379 \text{ L HClO}_4} \times \frac{1 \text{ mol BK}}{204.2 \text{ g BK}} \times \frac{1 \text{ mol HClO}_4}{1 \text{ mol BK}} \times \frac{1 \text{ Eq HClO}_4}{1 \text{ mol HClO}_4} = 0.0987 \text{ N}$$

$$\bar{N} = 0.0988$$

$$\text{CV} = 0.1\%$$

Con base en los resultados obtenidos se concluye que la solución cumple con los requisitos para su uso en el ensayo de valoración.

4.- VALORACIÓN DE CLORHIDRATO DE NORTRIPTILINA

Los datos obtenidos para esta determinación se resumen en la siguiente Tabla:

Masa del clorhidrato de nortriptilina (mg) MM 299.84	Volumen de ácido perclórico (mL)
540.5	18.2
600.8	20.2
658.8	22.2
Blanco de reactivos	0.1

Tomando en cuenta lo antes expuesto los cálculos para cada réplica se realizan de la siguiente forma:

$$(18.2 - 0.1) \text{ mL } HClO_4 \times \frac{0.0988 \text{ mEq } HClO_4}{\text{mL}} \times \frac{1 \text{ mEq clorhidrato de nortriptilina}}{1 \text{ mEq } HClO_4} \times \frac{299.84 \text{ mg clorhidrato de nortriptilina}}{1 \text{ mEq clorhidrato de nortriptilina}} \times \frac{100}{540.5 \text{ mg clorhidrato de nortriptilina}} = 99.2\%$$

$$(20.2 - 0.1) \text{ mL } HClO_4 \times \frac{0.0988 \text{ mEq } HClO_4}{\text{mL}} \times \frac{1 \text{ mEq clorhidrato de nortriptilina}}{1 \text{ mEq } HClO_4} \times \frac{299.84 \text{ mg clorhidrato de nortriptilina}}{1 \text{ mEq clorhidrato de nortriptilina}} \times \frac{100}{600.8 \text{ mg clorhidrato de nortriptilina}} = 99.1\%$$

$$(22.2 - 0.1) \text{ mL } HClO_4 \times \frac{0.0988 \text{ mEq } HClO_4}{\text{mL}} \times \frac{1 \text{ mEq clorhidrato de nortriptilina}}{1 \text{ mEq } HClO_4} \times \frac{299.84 \text{ mg clorhidrato de nortriptilina}}{1 \text{ mEq clorhidrato de nortriptilina}} \times \frac{100}{658.8 \text{ mg clorhidrato de nortriptilina}} = 99.4\%$$

El promedio de las tres determinaciones es de 99.2 % y el CV entre las determinaciones es de 0.1 %.

Por lo tanto, se concluye que la muestra cumple con la especificación farmacopeica (contiene no menos del 97.0 por ciento y no más del 101.5 por ciento de maleato de clorhidrato de nortriptilina)

EJERCICIOS

BUSULFANO



MM. 246.31

Contiene no menos del 98.0% y no más del 100.5 % de busulfano, calculado con referencia a la sustancia seca

VALORACIÓN. MGA 0991, Titulación directa. Depositar 80 mg de la muestra en un matraz Erlenmeyer de 250 mL agregar 30 mL de agua, agitar y agregar SI de fenolftaleína, neutralizar con solución hidróxido de sodio 0.05 N. Conectar el matraz a un refrigerante en reflujo y calentar la mezcla a ebullición durante 30 min como mínimo, agregar agua ocasionalmente para mantener el volumen inicial. Enfriar a temperatura ambiente y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de SV de hidróxido de sodio 0.05 N, equivale a 6.158 mg de busulfano.

Datos obtenidos durante el ensayo de valoración:

Masa de busulfano (mg)	Volumen de hidróxido de sodio 0.0493 N	%Valoración
76.4	12.4	
82.5	13.4	
74.6	12.1	
Blanco de reactivos	0.1	

Con base en la información proporcionada calcule:

- a) El por ciento de busulfano en la muestra. Explique si cumple con la especificación farmacopeica.

HIDRATO DE CLORAL



MM 165.40

Contiene no menos de 99.5% y no más de 102.5% de hidrato de cloral.

VALORACIÓN. MGA 0991. Titulación residual. Disolver 4 g de la muestra en 10 mL de agua agregar 30.0 mL de SV hidróxido de sodio 1.0 N y dejar la mezcla en reposo durante 2 min. Agregar algunas gotas de SI fenolftaleína y valorar de inmediato el álcali residual con SV de ácido sulfúrico 1.0 N. Cada mL de hidróxido de sodio 1.0 N corresponde a 165.4 mg de hidrato de cloral.

Datos obtenidos en el ensayo de Valoración

Masa Hidrato de Cloral (mg)	Volumen de ácido sulfúrico (mL) 1.0036 N	%Valoración
3870.6	6.6 mL	
4005.7	5.8 mL	
4286.7	4.1 mL	
Blanco	30.2 mL	
	Promedio	
	CV%	

Con base a la información proporcionada

- a) Justifique con cálculos el volumen de H_2SO_4 consumido por el blanco
- b) Calcule el % de hidrato de cloral en las muestras y explique si cumple con la especificación farmacopeica.

FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES: VALORACIÓN, UNIFORMIDAD DE DOSIS Y DISOLUCIÓN

Para resolver estos ejercicios es necesario que el alumno consulte los Métodos Generales de Análisis 0291 y 0299 (Disolución y Uniformidad de Dosis, respectivamente) descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y, los métodos <711> y <905> incluidos en la United States Pharmacopoeia en sus ediciones vigentes.

EJEMPLO RESUELTO

OXIMETOLONA. TABLETAS

Los procedimientos de valoración, uniformidad de dosis y disolución que se describen para el análisis de este producto corresponden con los publicados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_{21}H_{32}O_3$, indicada en el marbete.

DISOLUCIÓN

MGA 0291. Aparato 1. Q = 75 %

Solución de ácido bórico y cloruro de potasio. Pesar 12.37 g de ácido bórico y 14.91 g de cloruro de potasio, pasar a un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar.

Medio de disolución. Pasar 250 mL de la solución de ácido bórico y cloruro de potasio a un matraz volumétrico de 1 000 mL, agregar 45 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 M, llevar al aforo con agua, mezclar y desgasificar. Determinar el pH, si es necesario ajustar el pH a 8.5 con solución de hidróxido de sodio 0.2 M.

Preparación de referencia. Pesar 13.75 mg de la SRef de oximetolona, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver en 10 mL de acetonitrilo, llevar al aforo con el medio de disolución y mezclar. Pasar una alícuota de 4 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 11 $\mu\text{g/mL}$ de oximetolona.

Preparación de la muestra. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL del medio de disolución, accionarlo a 100 rpm durante 45 min. Filtrar inmediatamente una porción de esta solución. Pasar una alícuota del filtrado, equivalente a 275 μg de oximetolona, a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con el medio de disolución y mezclar.

Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda máxima de 313 nm, emplear celdas de 1 cm y el medio de disolución como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje cantidad de $C_{21}H_{32}O_3$ disuelto por tableta.

Cada tableta contiene:

Oximetolona	50 mg
Excipiente c.b.p.	1 tableta

Con base en la información proporcionada:

- a) Calcule la concentración de oximetolona en la solución muestra. Considere, para ello, la información indicada en el procedimiento.

$$\frac{1 \text{ tableta}}{900 \text{ mL}} \times \frac{50 \text{ mg}}{1 \text{ tableta}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = \frac{55.55 \mu\text{g Oximetolona}}{\text{mL}}$$

El volumen equivalente a 275 μg de oximetolona se estima de la siguiente manera:

$$275 \mu\text{g Oximetolona} \times \frac{1 \text{ mL}}{55.55 \mu\text{g Oximetolona}} = 4.95 \sim 5 \text{ mL}$$

Por lo tanto, la concentración de oximetolona en la solución muestra es de 0.011 mg/mL:

$$\frac{50 \text{ mg}}{900 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} = \frac{0.011 \text{ mg Oximetolona}}{\text{mL}}$$

- b) Calcule la concentración de oximetolona en la preparación de referencia. Considere, para ello, una masa de 13.8 mg y una pureza del 99.8 %.

$$\frac{13.8 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{4 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} = 0.011 \frac{\text{mg}}{\text{mL}}$$

Escriba la fórmula precisa para calcular los porcentajes de disolución.

$$\frac{A_U}{A_S} \times C \times D \times \frac{100 \%}{50 \text{ mg}}$$

Donde:

- A_U y A_S son las absorbancias de la *Solución muestra* y de la *Solución estándar*, respectivamente
- C Es la concentración, en mg por mL, de oximetolona en la *Solución estándar* = 0.011 mg/mL
- D Es el factor de dilución de la muestra = 4 500 mL
- 50 mg Cantidad de oximetolona indicada en el marbete y representa el 100 %

De acuerdo con el procedimiento descrito en la monografía el factor de dilución se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Factor de dilución} = 900 \text{ mL} \times \frac{25 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} = 4 500 \text{ mL}$$

Por lo tanto, la fórmula precisa para estimar el porcentaje de fármaco disuelto por tableta es:

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{13.8 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{4 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times 4 500 \text{ mL} \times \frac{100 \%}{50 \text{ mg}}$$

Con base en lo antes descrito y utilizando los datos de la Tabla 1 calcule los porcentajes de disolución para la prueba. Explique si los resultados obtenidos cumplen con la especificación farmacopeica.

Tabla 1. Valores de absorbancia

Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3
0.608	0.602	0.603
Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6
0.609	0.600	0.601
Preparación de referencia		0.622

Sustituyendo los datos para la tableta 1 en la fórmula:

$$\frac{0.608}{0.622} \times \frac{13.8 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{4 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times 4500 \text{ mL} \times \frac{100 \%}{50 \text{ mg}} = 96.9 \sim 97 \%$$

Finalmente, los porcentajes de disolución para cada tableta son los siguientes:

Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3
97	96	96
Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6
97	96	96

Como se deduce de los resultados obtenidos, las tabletas, cumplen con el ensayo de disolución debido a que cada ninguno de los porcentajes de fármaco disuelto es menor de 80% (Q+5).

VALORACION. MGA 0361.

Preparación de referencia. Pesar 25 mg de la SRef de oximetolona, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al aforo con metanol, mezclar. Pasar una alícuota de 2 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 10 mL de solución de hidróxido de sodio al 0.4% en metanol (v/v), llevar al aforo con metanol y mezclar. Esta solución contiene 10 µg/mL de oximetolona.

Preparación de la muestra. Pesar 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 20 mg de oximetolona, pasar cuantitativamente a un embudo de separación, agregar 10 mL de agua, extraer con tres porciones de 25 mL cada una de cloroformo, filtrar a través de una torunda de algodón humedecida con cloroformo, evaporar hasta sequedad los extractos combinados, sobre BV, reducir la intensidad del calor conforme se vaya evaporando el cloroformo. Disolver el residuo en metanol y pasarlo cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 10 mL de solución de hidróxido de sodio al 0.4 % en metanol (v/v), llevar al aforo con metanol y mezclar.

Procedimiento. Determinar la absorbancia de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia a la longitud de máxima absorbancia a 315 nm, emplear celdas de 1 cm y solución de hidróxido de sodio al 0.04% en metanol como blanco de ajuste.

Con base en la información proporcionada calcule:

a) El porcentaje de fármaco por tableta para el medicamento. Explique si cumple con la especificación farmacopeica.

El equivalente a 20 mg de oximetolona se calcula de la siguiente forma:

$$20 \text{ mg} \times \frac{224.2 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = 89.7 \text{ mg}$$

DATOS

Peso promedio: 224.2 mg

Muestra	Masa (mg)	Absorbancia
1	97.7	0.680
2	92.5	0.642
3	84.3	0.583
Referencia	25.6	0.631

Con base en lo descrito en el procedimiento y, empleando los datos proporcionados, los cálculos, para cada réplica, se realizan de la siguiente forma:

$$\frac{0.680}{0.631} \times \frac{25.6 \text{ mg } S_{\text{Ref Oximetolona}}}{50 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{100 \text{ mL} \times 100 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} \times \frac{224.2 \text{ mg}}{97.7 \text{ mg}} \times \frac{100 \%}{50 \text{ mg}} = 101.09 \%$$

$$\frac{0.642}{0.631} \times \frac{25.6 \text{ mg } S_{\text{Ref Oximetolona}}}{50 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{100 \text{ mL} \times 100 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} \times \frac{224.2 \text{ mg}}{92.5 \text{ mg}} \times \frac{100 \%}{50 \text{ mg}} = 100.81 \%$$

$$\frac{0.583}{0.631} \times \frac{25.6 \text{ mg } S_{\text{Ref Oximetolona}}}{50 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{100 \text{ mL} \times 100 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} \times \frac{224.2 \text{ mg}}{84.3 \text{ mg}} \times \frac{100 \%}{50 \text{ mg}} = 100.45 \%$$

$$\bar{X} = 100.78 \sim 100.8 \%$$

$$CV = 0.32 \sim 0.3 \%$$

Con base en los resultados obtenidos, las tabletas, cumplen con el ensayo de valoración. Por otro lado, el valor del coeficiente de variación indica que los ensayos son precisos.

UNIFORMIDAD DE DOSIS.

MGA 0299. Cumple con los requisitos.

Preparación de referencia. Pesar 25 mg de la SRef de oximetolona, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al aforo con metanol, mezclar. Pasar una alícuota de 2 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 10 mL de solución de hidróxido de sodio al 0.4% en metanol (v/v), llevar al aforo con metanol y mezclar. Esta solución contiene 10 µg/mL de oximetolona.

Preparación de la muestra. Triturar finamente una tableta y pasar el polvo, cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL con ayuda de 75 mL de metanol, calentar hasta ebullición y continuar el calentamiento a una temperatura de por debajo del punto de ebullición durante 15 min, agitando ocasionalmente, enfriar la solución a temperatura ambiente, llevar al aforo con metanol y mezclar. Centrifugar una porción de la mezcla a 2 000 rpm, hasta obtener una solución transparente, pasar una alícuota del sobrenadante, equivalente a 1.0 mg de oximetolona, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 10 mL de solución de hidróxido de sodio al 0.4 % en metanol (v/v), llevar al aforo con metanol y mezclar. Esta solución contiene 10 µg/mL de oximetolona.

Procedimiento. Determinar la absorbancia de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia a la longitud de máxima absorbancia a 315 nm, emplear celdas de 1 cm y solución de hidróxido de sodio al 0.04% en metanol como blanco de ajuste.

a) ¿Porque se emplea el método de uniformidad de contenido para demostrar la uniformidad de dosis de este medicamento?

Se utiliza el método de uniformidad de contenido debido a que la monografía describe un método especial para demostrar este atributo de calidad. Además, el medicamento no cumple los requisitos para analizarse por variación de masa (los 50 mg representan menos del 25% de la masa por tableta).

b) Explique ampliamente si es necesario calcular un factor de corrección para la determinación de Uniformidad de contenido.

De acuerdo con la monografía individual del producto, la uniformidad de contenido, para este medicamento se debe realizar conforme a un método de análisis especial. Por lo tanto, es necesario calcular un factor de corrección para corregir los contenidos obtenidos por el método especial.

El análisis implica la preparación de una mezcla homogénea que proporcione la cantidad de muestra requerida para la cuantificación del principio activo por el método de valoración más la cantidad de muestra requerida para la cuantificación del principio activo por el método indicado en la uniformidad de contenido de la monografía individual del producto.

Una vez preparada la muestra homogénea valorar, por separado, una cantidad exactamente medida de muestra por el método de valoración y otra, por el método de uniformidad de contenido.

Con los datos generados calcular el factor de corrección, F, por medio de la siguiente fórmula:

$$F = \frac{A}{P}$$

Donde:

- A Contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método de valoración del principio activo
- P Contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método especial de Uniformidad de Contenido

El empleo del factor de corrección es válido si se cumple el siguiente criterio:

$$100 \frac{|A - P|}{A} < 10$$

c) Con base en lo antes expuesto y empleando los siguientes datos calcule el factor de corrección para dicha determinación.

Uniformidad de contenido: método especial

Masa de la SRef de oximetolona: 25.6 mg

Absorbancia de la preparación de referencia: 0.631

Absorbancia de la muestra especial: 0.605

Cálculo:

$$\frac{0.605}{0.631} \times \frac{25.6 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{100 \text{ mL} \times 100 \text{ mL}}{2 \text{ mL}} = 49.99 \text{ mg/tableta}$$

Método de valoración

Masa de la SRef: 25.6 mg

Peso promedio: 224.2 mg

Masa de la muestra _{especial}: 89.8 mg

Absorbancia de la preparación de referencia: 0.631

Absorbancia de la preparación muestra _{especial}: 0.626

Cálculo:

$$\frac{0.596}{0.631} \times \frac{25.6 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{100 \text{ mL} \times 100 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} \times \frac{224.2 \text{ mg}}{89.8 \text{ mg}} = 48.19 \text{ mg/tableta}$$

Sustituyendo en las fórmulas:

$$F = \frac{48.19 \text{ mg/tableta}}{49.99 \text{ mg/tableta}} = 0.964$$

$$100 \frac{|48.19 - 49.99|}{48.19} = 3.7$$

Por lo tanto, el uso del factor es válido.

De acuerdo con lo señalado en el MGA 0299 si el valor de F (0.964) se encuentra dentro del intervalo comprendido entre 0.900 y 0.970 el contenido de principio activo en cada unidad de dosis se corrige multiplicando por "F" los contenidos individuales estimados con el método especial.

Con los siguientes datos calcule el valor de aceptación y explique si cumple con la especificación farmacopeica.

$$\frac{0.603}{0.631} \times \frac{25.6 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \times \frac{99.8}{100} \times \frac{100 \text{ mL} \times 100 \text{ mL}}{2 \text{ mL}} = 48.83 \text{ mg/tableta}$$

$$48.83 \text{ mg oximetolona} \times 0.964 = 47.07 \text{ mg} \times \frac{100}{50 \text{ mg}} = 94.14 \%$$

Absorbancia Preparación muestra	Absorbancia Preparación estándar	mg de oximetolona/tableta	F	mg de oximetolona x F	% de oximetolona
0.603	0.631	48.83	0.964	47.07	94.14
0.599	0.631	48.51	0.964	46.76	93.52
0.602	0.631	48.75	0.964	46.99	93.99
0.594	0.631	48.10	0.964	46.37	92.74
0.589	0.631	47.70	0.964	45.98	91.96
0.605	0.631	48.99	0.964	47.23	94.46
0.597	0.631	48.34	0.964	46.60	93.21
0.606	0.631	49.07	0.964	47.31	94.61
0.591	0.631	47.86	0.964	46.14	92.27
0.603	0.631	48.83	0.964	47.07	94.14
				Promedio	93.5
				S	0.9294

Finalmente, el valor de aceptación se calcula de la siguiente manera:

$$M \text{ (caso 1) a aplicar cuando } T \leq 101.5 \%$$

$$\text{Si } \bar{X} < 98.5 \%, \text{ entonces}$$

$$VA = 98.5 - 93.5 + (2.4 \times 0.9294) = 7.23 \sim 7.2$$

Si n = 10; entonces k = 2.4

Considerando que el valor de aceptación calculado, para este medicamento, es menor a 15.0 las Tabletas cumplen con la prueba de Uniformidad de Dosis.

EJEMPLO RESUELTO

CLONAZEPAM. TABLETAS

Los procedimientos de valoración, uniformidad de dosis y disolución que se describen para el análisis de este producto corresponden con los publicados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, indicada en el marbete.

DISOLUCIÓN.

MGA 0291. Aparato 2. Q = 80 %.

Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 12.5 mg de clonazepam, pasar a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y llevar al aforo con metanol, mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 2 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con agua desgasificada y mezclar. Esta solución contiene 2 $\mu\text{g/mL}$ de clonazepam.

Fase móvil. Agua: metanol: acetonitrilo (40:30:30), filtrada y desgasificada.

Condiciones del equipo. Columna de 4 mm x 30 cm, empacada con L1; detector de luz UV; longitud de onda de 254 nm; flujo 1mL/min.

Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces volúmenes iguales (100 μL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta y calcular el coeficiente de variación que no es mayor de 2.0% y el factor de coileo que no es mayor de 2.

Preparación de la muestra. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de agua desgasificada como medio de disolución, accionar a 75 rpm durante 45 min y filtrar inmediatamente una porción de esta solución. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (100 μL) de la preparación de referencia y de la muestra. Obtener los cromatogramas correspondientes y calcular las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de clonazepam disuelto por tableta.

Cada tableta contiene:

Clonazepam	2 mg
Excipiente c.b.p.	1 tableta

Con base en la información proporcionada:

a) Corrobore, con cálculos, que la concentración de la preparación de referencia y de la muestra es de 2 $\mu\text{g/mL}$.

Preparación de referencia.

$$\frac{12.5 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = \frac{2 \mu\text{g Clonazepam}}{\text{mL}}$$

Preparación de la muestra.

$$\frac{1 \text{ tableta}}{900 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mg}}{1 \text{ tableta}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = \frac{2.22 \mu\text{g Clonazepam}}{\text{mL}}$$

b) Escriba la fórmula precisa para calcular los porcentajes de disolución de este preparado farmacéutico; considere una masa de 13.3 mg y una pureza de 98.6% del SRef de clonazepam.

$$\frac{A_U}{A_S} \times C \times D \times \frac{100 \%}{2 \text{ mg}}$$

Donde:

- A_U y A_S son las áreas de la *Preparación muestra* y de la *Preparación estándar*, respectivamente
- C Es la concentración, en mg por mL, de clonazepam en la *Solución estándar* ~ 0.002 mg/mL
- D Es el factor de dilución de la muestra = 900 mL
- 2 mg Cantidad de clonazepam indicada en el marbete y representa el 100 %

Por lo tanto, la fórmula precisa para estimar el porcentaje de fármaco disuelto por tableta es:

$$\frac{A_U}{A_S} \times \frac{13.3 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{98.6}{100} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100 \%}{2 \text{ mg}}$$

Considerando los datos resumidos en la Tabla 2 calcule los porcentajes de disolución para cada tableta. Explique si los resultados obtenidos cumplen con la especificación farmacopeica.

Tabla 2. Valores de áreas

Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3
16830	16829	16444
Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6
16756	16993	17023
Preparación de referencia		18060

Sustituyendo los datos para la tableta 1 en la fórmula:

$$\frac{16830}{18060} \times \frac{13.3 \text{ mg SRef clonazepam}}{25 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{98.6}{100} \times 900 \text{ mL} \times \frac{100 \%}{2 \text{ mg}} = 87.98 \sim 88 \%$$

Los resultados obtenidos para esta prueba son:

Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3
88	88	86
Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6
88	89	89

Como se deduce de los resultados obtenidos, las tabletas, cumplen con el ensayo de disolución debido a que cada uno de los porcentajes de fármaco disuelto no es menor que Q+5 (85%).

VALORACION.

MGA 0241, CLAR

Solución amortiguadora. Transferir 6.6 g de fosfato dibásico de amonio a un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver con 950 mL de agua, determinar el pH (MGA 0701) y ajustarlo a pH 8.0 con solución de ácido fosfórico 1 N o solución de hidróxido de sodio 1 N. Llevar a volumen con agua y mezclar.

Fase móvil. Mezcla filtrada y desgasificada de solución amortiguadora: metanol: tetrahidrofurano (60:52:13). Hacer ajustes si es necesario.

Diluyente. Mezcla de agua: metanol: tetrahidrofurano (60:52:13).

Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución de las SRef de clonazepam compuesto relacionado A y clonazepam relacionado B en diluyente para obtener una concentración final de 40 µg/mL de cada una de las SRef.

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de clonazepam en diluyente para tener una concentración final de 100 µg/mL de clonazepam.

Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 10 mg de clonazepam, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 75 mL de diluyente y someter a la acción de un baño de ultrasonido para disolver. Enfriar a temperatura ambiente y llevar al aforo con diluyente, mezclar y filtrar descartando los primeros mililitros del filtrado.

Condiciones del equipo. Columna de 4.6 mm x 15 cm, empacada con L7; detector de luz UV a una longitud de onda de 254 nm; flujo 1 mL/min.

Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación del sistema, registrar los picos respuesta, el tiempo de retención relativo es de 2.2 para clonazepam compuesto relacionado A, 2.5 para clonazepam compuesto relacionado B y 1.0 para clonazepam. La resolución R entre clonazepam compuesto relacionado A y clonazepam compuesto relacionado B no es menor que 2.0. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia, el factor de coe no es mayor que el 1.5 y el coeficiente de variación no es mayor del 2.0 %.

Procedimiento. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia y de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y medir las áreas de los picos mayores.

Con base en la información proporcionada:

- a) Describa un procedimiento para preparar la solución de referencia que cumpla con los criterios farmacopeicos. Calcule la concentración real de dicha solución.

Procedimiento:

Disolver 10 mg de SRef de clonazepam, con diluyente, en un matraz volumétrico de 100 mL; diluir y mezclar. Esta solución tiene una concentración de 0.1 mg/mL.

$$\frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = \frac{100 \mu\text{g Clonazepam}}{\text{mL}}$$

Considerando lo descrito en el procedimiento y los datos proporcionados calcule el porcentaje de fármaco para este lote de tabletas. Explique si cumple con la especificación farmacopeica.

DATOS

Peso promedio: 89.2mg

Pureza de la SRef clonazepam: 98.6 %

Muestra	Masa (mg)	Área
1	460.2	91497
2	482.7	96092
3	444.6	88446
Referencia	10.2	90446

Cálculos:

$$\frac{91497}{90446} \times \frac{10.2}{100 \text{ mL}} \times \frac{98.6}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{89.2 \text{ mg}}{460.2 \text{ mg}} \times \frac{100 \%}{2 \text{ mg}} = 98.60 \%$$

$$\frac{96092}{90446} \times \frac{10.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{98.6}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{89.2 \text{ mg}}{482.7 \text{ mg}} \times \frac{100 \%}{2 \text{ mg}} = 98.73 \%$$

$$\frac{88446}{90446} \times \frac{10.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{98.6}{100} \times 100 \text{ mL} \times \frac{89.2 \text{ mg}}{444.6 \text{ mg}} \times \frac{100 \%}{2 \text{ mg}} = 98.60 \%$$

$$\bar{X} = 98.66 \sim 98.7 \%$$

$$CV = 0.06 \sim 0.1 \%$$

Con base en los resultados obtenidos, las tabletas, cumplen con el ensayo de valoración. Por otro lado, el valor del coeficiente de variación indica que los ensayos son precisos.

UNIFORMIDAD DE DOSIS.

MGA 0299. Cumple con los requisitos.

a) Indique el método a utilizar para demostrar la Uniformidad de dosis. Justifique la respuesta.

Debido a que la cantidad de principio activo por unidad de dosificación es menor a 25 mg (2 mg de clonazepam) y este representa menos del 25 % de la masa total de la unidad de dosificación (2.2 %) la uniformidad de dosis, para este medicamento, se debe demostrar utilizando el método de uniformidad de contenido.

b) Escriba el procedimiento para la preparación de las muestras. Justifique la respuesta.

Dado que la monografía no incluye un procedimiento específico la cantidad de principio activo, en cada unidad de dosificación, se debe analizar utilizando el procedimiento de valoración con el debido ajuste.

- I. Con base lo antes descrito el procedimiento sugerido para preparar las muestras es el siguiente:
- II. Colocar una tableta en un matraz volumétrico de 20 mL, agregar 15 mL de diluyente.
- III. Someter a la acción de un baño de ultrasonido para disolver.
- IV. Enfriar a temperatura ambiente y llevar al aforo con diluyente, mezclar.
- V. Filtrar descartando los primeros mililitros del filtrado.

$$\frac{1 \text{ tableta}}{20 \text{ mL}} \times \frac{2 \text{ mg}}{1 \text{ tableta}} \times \frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} = \frac{100 \mu\text{g Clonazepam}}{\text{mL}}$$

c) Calcule el porcentaje de $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$ en las Tabletas y el valor de aceptación. Explique si cumple con la especificación farmacopeica.

Nota: considere para ello, que el sistema cromatográfico cumple con los requisitos de aptitud.

Masa de la SRef: 10.2 mg (98.6% pureza)

Áreas de las soluciones muestra:

Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5
88900	87943	88310	87852	88313
Tableta 6	Tableta 7	Tableta 8	Tableta 9	Tableta 10
88663	88888	87490	88599	87712
Área de la preparación de referencia			90446	

Cálculos:

$$\frac{88900}{90446} \times \frac{10.2 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times \frac{98.6}{100} \times 20 \text{ mL} \times \frac{100 \%}{2 \text{ mg}} = 98.85 \%$$

Porcentajes de clonazepam por tableta:

Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5
98.85	97.79	98.20	97.69	98.20
Tableta 6	Tableta 7	Tableta 8	Tableta 9	Tableta 10
98.59	98.84	97.29	98.52	97.53

$$\bar{X} = 98.2 \%$$

$$S = 0.5555$$

M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101.5 \%$

Si $\bar{X} < 98.5 \%$, entonces

$$M = 98.5 \%$$

$$VA = 98.5 - \bar{X} + ks$$

Si $n = 10$; entonces $k = 2.4$

$$VA = 98.5 - 98.2 + (2.4 \times 0.5555) = 1.63 \sim 1.6$$

Considerando que el valor de aceptación calculado, para este medicamento, es menor a 15.0 las Tabletas cumplen con la prueba de Uniformidad de Dosis.