

## Validación de los métodos para control de calidad de los ingredientes activos en Fungirex crema

### Validation of the quality control methods for active ingredients of Fungirex cream

MSc. Maikel Pérez Navarro,<sup>I</sup> MSc. Yaslenis Rodríguez Hernández,<sup>II</sup>  
DraC. Yania Suárez Pérez<sup>III</sup>

<sup>I</sup> Laboratorios Dr. A. Bjarner C.A. Guayaquil, Ecuador.

<sup>II</sup> Laboratorios GM. Guayaquil, Ecuador.

<sup>III</sup> Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** Fungirex crema es un producto que contiene dos fármacos: ácido undecilénico y undecilenato de zinc en una base adecuada. Como se trata de un producto que no aparece en las monografías oficiales de las farmacopeas, se proponen métodos analíticos sencillos capaces de cuantificar los analitos de interés en la crema, útiles para la liberación de los lotes de crema recién elaborados.

**Objetivo:** validar dos métodos volumétricos para control de calidad de los ingredientes activos presentes en Fungirex crema.

**Métodos:** se propuso una volumetría de neutralización directa para cuantificar ácido undecilénico previa extracción del analito y la complejometría con EDTA para undecilenato de zinc. Atendiendo a la clasificación de ambos métodos en la categoría I, se realizó la validación de ambos métodos a través de los parámetros: especificidad, linealidad, exactitud, precisión y rango.

**Resultados:** se corroboró la ausencia de interferencia de los restantes componentes de la matriz. Los criterios de aceptación establecidos para linealidad, exactitud y precisión se cumplieron satisfactoriamente para los dos métodos en estudio, por lo que fueron válidos en el rango de 50 a 150 % (método por volumetría de neutralización: 25,6-76,8 mg/g y método por complejometría: 111,1-333,3 mg/g).

**Conclusiones:** los métodos volumétricos propuestos fueron lineales, precisos, exactos y específicos para realizar el control de calidad de Fungirex crema en base al contenido de ácido undecilénico y undecilenato de zinc.

**Palabras clave:** validación, complejometría, volumetría de neutralización, ácido undecilénico, undecilenato de zinc, crema.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Fungirex cream is a two-drug product, that is, undecylenic acid and zinc undecylenate over a suitable basis. Since this is a product not documented in the official monographs of the pharmacopeae, simple analytical methods were suggested for quantitation of analytes of interest in the cream, which are useful for release of newly prepared cream batches.

**Objective:** to validate two volumetric methods for the quality control of active ingredients in Fungirex cream.

**Methods:** a direct neutralization volumetric method was suggested to quantitate undecylenic acid after the analyte extraction and EDTA complexometry for zinc undecylenate. According to the classification of both methods in the category I, they were validated through the parameters specificity, linearity, accuracy, precision and range.

**Results:** the non-interference of the rest of the matrix components was corroborated. The set acceptance criteria for linearity, accuracy and precision were satisfactorily met for the two study methods, so they were valid in the 50-150 % range (neutralization volumetry method: 25.6-76.8 mg/g and complexometry method 111.1-333,3 mg/g).

**Conclusions:** the suggested volumetric methods were linear, specific, precise, and accurate for the quality control of Fungirex cream based on the undecylenic acid and zinc undecylenate content.

**Key words:** validation, complexometry, neutralization volumetry, undecylenic acid, zinc undecylenate, cream.

---

## INTRODUCCIÓN

Dado el considerable desarrollo de los excipientes, la variedad de principios activos que se pueden incorporar a las preparaciones tópicas es prácticamente ilimitada. Sin embargo, a causa de la naturaleza de las afecciones cutáneas más frecuentes se buscan determinados efectos de manera más específica, lo que reduce considerablemente los principios activos utilizados. Entre los principios activos incorporados a preparados tópicos se encuentran los antimicóticos para el tratamiento de las micosis superficiales.<sup>1</sup>

Los antifúngicos de tipo imidazol son los de elección por ser muy eficaces. Otros preparados de uso tópico incluyen mezclas de ácido undecilénico (AU) y undecilenato de zinc (UZ), tolnaftato, compuestos de azufre, mezclas de ácido benzoico y ácido salicílico (ejemplo: Whitfield con azufre), entre otros. Estos son

---

menos costosos, pero a su vez se consideran de menor eficacia que los imidazólicos. Los talcos antifúngicos juegan un rol importante en la prevención de las reinfecciones, pero no son muy eficaces en el tratamiento de las infecciones por hongos.<sup>2</sup>

Fungirex crema es un producto que contiene dos fármacos: AU y UZ en una base emulsionada o/w. El AU es activo contra algunos hongos patógenos incluyendo *epidermophyton*, *trichophyton* y *microsporum* sp., mientras que el UZ actúa como antimicótico y además astringente que contribuye a reducir la irritación asociada a la lesión.<sup>3</sup>

La cuantificación del UZ se realiza en las monografías oficiales empleando volumetría ácido-base por un procedimiento indirecto<sup>4</sup> o por complejometría.<sup>5</sup> Sin embargo, para el AU se propone la volumetría de neutralización directa.<sup>4,5</sup>

Dentro de la forma farmacéutica polvo como antimicótico de uso tópico, se encuentra el micocilén, un polifármaco en el cual se combina también el AU y el UZ, el cual se aplica en la prevención de la epidermofitosis común interdigital y en el tratamiento de tinea curtis, tinea pedis y otras.

El análisis de estos fármacos se realiza por técnicas validadas por el fabricante. Se recomienda la aplicación de una volumetría de neutralización acuosa directa para cuantificar el AU, en la cual se aplica un tratamiento extractivo previo a la etapa de cuantificación, que garantiza la eliminación de posibles interferencias. Para el UZ, aunque se propone el uso de complejometría con EDTA al igual que en los métodos normalizados, se acidifica el medio con la adición de HCl para desplazar el equilibrio a la forma no disociada correspondiente al AU, el cual es insoluble en solución acuosa y puede ser removido, ya que sobrenada por ser menos denso que el agua. De esta forma queda el zinc libre de interferencias en medio acuoso. El excipiente que se utiliza es insoluble en agua. Además se realizan otras modificaciones en aras de mejorar la detección del punto final, añadiendo 4 g de hexamina, se favorece la persistencia del cambio de color del indicador por un mayor tiempo.<sup>3</sup>

Teniendo en cuenta que en la formulación de Fungirex crema, se combinan los mismos analitos que en micocilén polvo, se utilizaron como referencia en este trabajo metodologías extractivas previas similares para la eliminación de posibles interferencias entre ellos. Además se tuvo en cuenta la facilidad de implementación de estos métodos según las condiciones existentes en el laboratorio productor.

Fungirex crema se debe analizar mediante métodos desarrollados en el laboratorio. Teniendo en cuenta la importancia que reviste actualmente la confiabilidad de los resultados analíticos<sup>6</sup> y el papel que desempeña la validación para asegurar estos propósitos,<sup>7</sup> el Laboratorio productor se propone como objetivo validar los métodos para control de calidad de los ingredientes activos presentes en Fungirex crema según las exigencias regulatorias vigentes.

## MÉTODOS

### ESTÁNDARES DE REFERENCIA

1. Ácido undecilénico (estándar de referencia, SR), # de identificación: 1705505.

2. Undecilenato de cinc, USP 32 código: PGAI162 (SR no informado en farmacopeas).

#### PROCEDIMIENTO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO UNDECILÉNICO POR VOLUMETRÍA DE NEUTRALIZACIÓN

1. Pesar con exactitud 1,0 g de sustancia en ensayo y trasvasar a un frasco Erlenmeyer de 250 mL.
2. Añadir 62,5 mL de éter de petróleo y cubrir con un vidrio reloj.
3. Agitar durante 1 h en agitador magnético a 350 r.p.m.
4. Filtrar a través de papel de filtro MN 615 • Ø 125 mm.
5. Lavar el residuo con cuatro porciones de 5 mL cada una de éter de petróleo.
6. Evaporar el filtrado en baño de agua, controlando temperatura a 85 °C hasta obtener un volumen de 2,5 mL.
7. Dejar enfriar y añadir 20 mL de etanol previamente neutralizado con solución hidróxido de sodio (NaOH) 0,1 mol/L y 3 gotas de fenolftaleína como indicador.
8. Valorar con solución de NaOH 0,1 mol/L hasta cambio de color a rosado permanente (1 mL de NaOH 0,1 mol/L equivale a 18,43 mg de AU), empleando un ensayo de corrección (blanco).

#### PROCEDIMIENTO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL UNDECILENATO DE ZINC POR COMPLEJOMETRÍA

1. Pesar con exactitud una cantidad de muestra\* equivalente a 100 mg de UZ en un frasco Erlenmeyer de 250 mL.
2. Añadir 25 mL cloroformo y agitar hasta disolver la muestra.
3. Adicionar 1 mL de ácido clorhídrico al 10 % v/v.
4. Agitar en agitador magnético durante 15 min a 300 r.p.m.
5. Añadir 25 mL de agua desionizada, 5 mL de *buffer* de amonio-cloruro de amonio pH= 10.
6. Valorar con una solución de EDTA 0,05 mol/L empleando 1 mg de negro de eriocromo T como indicador (1 mL de EDTA 0,05 mol/L equivale a 21,6 mg de UZ).

\*Teniendo en cuenta la forma farmacéutica para la cual se propone el método, se estableció un procedimiento para la toma de la muestra previo al análisis que incluyó: tomar una muestra representativa del lote, verter el contenido de los tubos, homogenizar y pesar las cantidades de muestras de crema equivalentes al analito que se desean analizar.

Además se preparó un blanco con vistas a corregir los volúmenes consumidos en la valoración, aplicando el mismo procedimiento descrito anteriormente.

## CÁLCULOS

El contenido de ambos analitos se calculó por la siguiente expresión:

$$\% \text{ de analito} = [(M-B) \times f \times mEq] / m \times 100$$

donde:

M: mL de valorante consumidos por la muestra.

B: mL de valorante consumidos por el blanco (ensayo de corrección).

f: factor de corrección del valorante.

mEq: valor de miliequivalente para cada analito a la concentración de trabajo (mg).

m: masa de analito que se desea analizar (mg).

## PREPARACIÓN DE LOS PLACEBOS

Se prepararon 2 placebos diferentes (placebo X: contiene el 100 % de UZ y placebo Y: contiene el 100 % de AU).

Estos se cargaron con el analito a cuantificar (alícuotas de soluciones preparadas a partir de la SR correspondiente al AU y directamente con la cantidad equivalente de UZ) por cada método para obtener los niveles deseados de concentración de trabajo y se sometieron a los mismos procedimientos descritos con anterioridad.

## VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA CONTROL DE CALIDAD

Atendiendo a la clasificación de ambos métodos en la categoría I,<sup>5,8</sup> se realizó la validación a través de los parámetros: especificidad, linealidad, exactitud, precisión y rango.

**Especificidad:** se realizó de forma independiente el análisis propuesto por cada método, en presencia de los placebos correspondientes:

- Especificidad para AU: análisis por triplicado del placebo X.
- Especificidad para UZ: análisis por triplicado del placebo Y.

Se evaluaron por triplicado estos placebos, blancos y las SR y se compararon los resultados obtenidos con los resultantes del análisis de placebos cargados con AU y UZ en cantidades equivalentes al 100 %. La respuesta obtenida fue mL de valorante consumidos.

Se determinó la posible interferencia de los componentes de la matriz a través de la comparación entre la respuesta obtenida por triplicado para el placebo, el blanco y

las SR de AU y UZ a la concentración equivalente al 100 % respectivamente. Se calculó la respuesta media para cada matriz y el recobrado medio total. Se compararon los resultados entre blanco y placebo, y a su vez, los resultados obtenidos entre SR y muestras (placebos cargados) para cada método.

**Criterio de aceptación:** Ninguno de los componentes de la formulación debe dar respuesta cuantificable como interferencia en el método en estudio. El método debe ser específico frente a los excipientes y frente al otro fármaco presente en cada caso.

**Linealidad del método:** se llevó a cabo analizando placebos cargados con cinco concentraciones de AU y UZ respectivamente, por triplicado en un rango de 50-150 % de la cantidad teórica declarada como 100% en la formulación.

Se construyeron las curvas de calibración de respuesta analítica (Y) vs. concentración teórica expresada en % (X). Los resultados se procesaron estadísticamente a través del programa STATGRAPHICS versión 5.1 (opción regresión lineal simple) y se determinó: r (coeficiente de correlación lineal),  $r^2$  (coeficiente de determinación), n (intercepto) y m (pendiente), para el 99 % de confianza. Criterios de aceptación:

- Ecuación de la recta:  $y = mx + n$ .
- $r \geq 0,99$ .
- $r^2 \geq 0,98$ .
- Prueba de proporcionalidad del método analítico o hipótesis nula de la ordenada en el origen  $n = 0$ .
- Se empleó la prueba estadística t de Student para  $n-2$  grados de libertad, siendo n el número total de valores donde:  $t_{exp} < t_{tab}$ .
- Prueba de la hipótesis nula de la pendiente:  $m = 0$ . Se determinó a partir de una prueba ANOVA de la regresión, si la  $p < 0,05$ ; el valor de "m" difiere significativamente de cero.

Se calcularon los factores de respuesta ( $f$ ). Con estos resultados se determinó el valor medio ( $\bar{f}$ ) y la desviación estándar (DE) de los factores de respuesta. El coeficiente de variación de los factores de respuesta ( $CV_f$ ) debe ser menor que 5 %.

**Exactitud:** se construyeron las curvas de recuperación de % recuperado (Y) vs. % teórico (X) de los puntos equivalentes al 50, 100 y 150 % analizando por triplicado placebos cargados por los métodos propuestos. Los resultados fueron procesados estadísticamente de igual forma que la curva de calibración de la linealidad del método. Además se calcularon los % de recobro ( $R$ ) para cada método y el CV.

Criterios de aceptación:  $R$ : 97-103 % y  $CV \leq 3,0$  %.

Además, se realizó el test de Cochran, para determinar si el factor concentración tuvo alguna influencia en los resultados. Si  $G_{exp} < G_{tab}$  las varianzas de las tres concentraciones son equivalentes, o lo que es igual, el factor concentración no influye en la variabilidad de los resultados.

Por último, se aplicó la prueba t de Student para demostrar que no existen diferencias significativas entre el valor medio de recobro obtenido y el 100 %.

**Precisión:** incluyó la evaluación de la repetibilidad, la precisión intermedia.

- Repetibilidad: se evaluaron por triplicado para cada método placebos cargados con la concentración equivalente al 100 % y un valor bajo y otro alto comprendido dentro del rango de la linealidad de los métodos. Se calculó el CV en estos tres niveles de concentración y se comparó con el criterio establecido. Las determinaciones las realizó el mismo analista en las mismas condiciones de trabajo. Criterio de aceptación:  $CV \leq 3,0\%$ .

- Precisión intermedia: en este estudio participaron dos analistas, en dos días diferentes, en el mismo laboratorio. Se analizaron por triplicado en cada caso muestras equivalentes al 100 % para ambos métodos. Se calculó el CV total. Además se realizaron las pruebas F de Snedecor (para determinar si existieron diferencias significativas entre las varianzas de los resultados) y la prueba t de Student (para comparar las medias entre días y analistas). Criterio de aceptación:

-  $CV \leq 3,0\%$ .

- Si  $F_{exp} < F_{tab}$  no existen diferencias significativas entre la precisión alcanzada por los analistas, en dos días de trabajo.

- Si  $t_{exp} < t_{tab}$  no existen diferencias significativas entre las medias.

**Rango:** se estableció el intervalo en que se cumplieron los criterios de linealidad, exactitud y precisión de los métodos analíticos propuestos.

Todas las pruebas de hipótesis se llevaron a cabo para un valor de  $\alpha = 0,05$

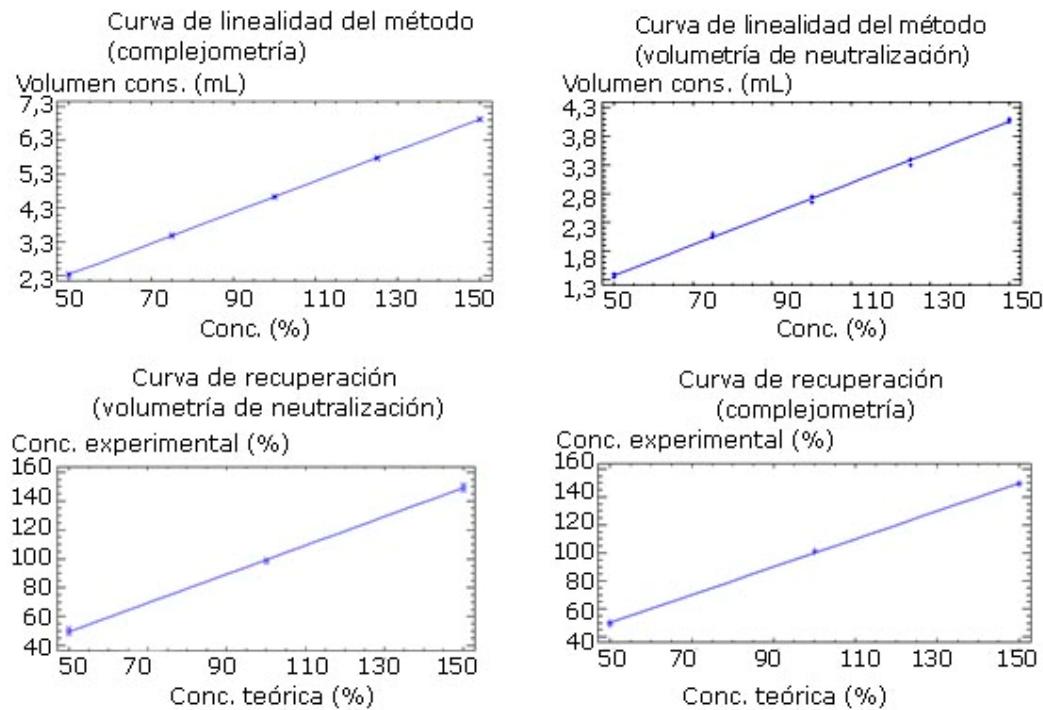
## RESULTADOS

La especificidad de ambos métodos se comprobó en primer lugar frente a los placebos correspondientes, los cuales dieron valores muy bajos de respuesta ([tabla 1](#)). A su vez se confirmó la especificidad al comparar los resultados entre placebos y blancos en cada método, los cuales coincidieron. Además existió gran similitud entre las respuestas de SR y placebos cargados con 100% de analito y los recobrados fueron próximos al 100 %.

**Tabla 1.** Parámetro especificidad para ambos métodos analíticos

Réplicas	Resultados (mL)							
	Volumetría de neutralización				Complejometría			
	Blanco	Placebo X	SR	Placebo X + 100 % de analito	Blanco	Placebo Y	SR	Placebo Y + 100 % de analito
1	0,10	0,10	2,70	2,65	0,05	0,05	4,70	4,65
2	0,10	0,10	2,75	2,75	0,05	0,05	4,65	4,60
3	0,10	0,10	2,70	2,75	0,05	0,05	4,65	4,60
Media	0,10	0,10	2,72	2,72	0,05	0,05	4,67	4,62
R <sub>medio</sub> (%)	100,136				99,720			

En la figura se muestran las curvas de calibración correspondientes a los resultados obtenidos para la linealidad del método para los dos procedimientos analíticos (complejometría y volumetría de neutralización). En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos al realizar el procesamiento estadístico por regresión lineal de la curva de calibración de cada procedimiento, los cuales fueron satisfactorios ya que se cumplieron todos los criterios de aceptación establecidos.



**Fig.** Curvas de calibración y de recuperación obtenidas en ambos métodos evaluados. Ensayos de linealidad y exactitud del método.

**Tabla 2.** Regresión lineal del parámetro linealidad del método para ambos procedimientos

Parámetros	Volumetría de neutralización (AU)	Complejometría (UZ)	Criterios
Ecuación de la recta $y$ $r$ $r^2$	$y = 0,0268x + 0,03$ $r = 0,9988$ $r^2 = 0,9977$	$y = 0,046x + 0,03$ $r = 0,9998$ $r^2 = 0,9997$	$y = mx + n$ $r \geq 0,99$ $r^2 \geq 0,98$
Significación del intercepto $t_{exp}$ $t_{tab}$	$n = 13$ 0,891 2,16	$n = 13$ 1,472 2,16	$t_{exp} < t_{tab}$ no significativo
Pendiente $m$ $t$ $p$	0,0268 75,971 0,0000	0,046 239,392 0,0000	$m \neq 0$ t alta, significativa $p < 0,05$
$CV_f$	1,818	0,775	$CV \leq 5\%$

Las curvas de recuperación (Fig.) procesadas estadísticamente por regresión lineal (tabla 3) cumplieron satisfactoriamente con los mismos criterios de aceptación establecidos para la linealidad del método, lo cual unido al cumplimiento de los criterios para el recobrado promedio y el coeficiente de variación total, así como la validez de las pruebas de *t* de Student y Cochran demostraron la adecuada exactitud de los métodos.

**Tabla 3.** Parámetro exactitud de ambos métodos (volumetría de neutralización y complejometría)

Parámetros	Volumetría de neutralización (AU)	Complejometría (UZ)	Criterios
Exactitud del método			
Ecuación de la recta <i>r</i> <i>r</i> <sup>2</sup>	$y = 0,9952x - 0,2066$ $r = 0,9994$ $r^2 = 0,9988$	$y = 0,9972x + 0,24$ $r = 0,9997$ $r^2 = 0,9995$	$y = mx + n$ $r \geq 0,99$ $r^2 \geq 0,98$
Significación del intercepto <i>t</i> <sub>exp</sub> <i>t</i> <sub>tab</sub>	<i>n</i> = 7  -0,1522 2,364	<i>n</i> = 7  0,2709 2,364	<i>t</i> <sub>exp</sub> < <i>t</i> <sub>tab</sub> no significativo
Pendiente <i>m</i> <i>t</i> <i>p</i>	0,9952 79,170 0,0000	0,9972 121,584 0,0000	<i>m</i> ≈ 1 <i>t</i> alta, significativa <i>p</i> < 0,05
CV <sub>f</sub>	1,776	1,258	CV ≤ 5 %
R <sub>promedio</sub> (%)	99,320	99,920	97-103 %
CV (%)	2,052	1,325	CV ≤ 3 %
Prueba <i>t</i> de Student	<i>t</i> <sub>exp</sub> = 0,998	<i>t</i> <sub>exp</sub> = 0,181	<i>t</i> <sub>exp</sub> < <i>t</i> <sub>tab</sub> (2,306)
Prueba de Cochran	<i>G</i> <sub>exp</sub> = 0,428	<i>G</i> <sub>exp</sub> = 0,599	<i>G</i> <sub>exp</sub> < <i>G</i> <sub>tab</sub> (0,8709)

La repetibilidad fue satisfactoria, ya que en todos los niveles de concentración estudiados se obtuvieron bajos CV, inferiores al 3 %. Resultados similares, se obtuvieron al evaluar la precisión intermedia (tabla 4); no significativas fueron las diferencias estadísticas encontradas entre los factores días y analistas. Por esta razón, los métodos fueron suficientemente precisos para el objetivo propuesto.

El conjunto de resultados obtenidos permitió establecer un rango de:

- Método por volumetría de neutralización: 25,6-76,8 mg/g.
- Método por complejometría: 111,1-333,3 mg/g.

**Tabla 4.** Precisión de los métodos analíticos en estudio para control de calidad de Fungirex en crema

Concentración	Repetibilidad (un analista, el mismo día)			
	Volumetría ácido-base		Complejometría	
	mL consumidos	CV (%)	mL consumidos	CV (%)
50%	1,40; 1,30; 1,35	2,112	2,25; 2,35; 2,30	1,237
100%	2,70; 2,65; 2,70	2,125	4,70; 4,65; 4,65	0,625
150%	4,05; 4,00; 4,10	0,707	6,90; 6,90; 6,95	0,416
Día	Precisión intermedia (mL consumidos)			
	Analista 1	Analista 2	Analista 1	Analista 2
Día 1	2,65	2,70	4,65	4,70
	2,75	2,65	4,60	4,65
	2,75	2,70	4,60	4,65
Día 2	2,70	2,65	4,65	4,55
	2,65	2,65	4,55	4,55
	2,70	2,75	4,60	4,60
CV (%)	1,551		1,046	
Fischer (F) y Student (t) entre analistas	$F_{exp} = 0,833 < F_{tab} = 5,05$ $t_{exp} = -0,477 < t_{tab} = 2,23$		$F_{exp} = 2,588 < F_{tab} = 5,05$ $t_{exp} = 0,202 < t_{tab} = 2,23$	
Fischer (F) y Student (t) entre días	$F_{exp} = 0,833 < F_{tab} = 5,05$ $t_{exp} = 0,477 < t_{tab} = 2,23$		$F_{exp} = 1,176 < F_{tab} = 5,05$ $t_{exp} = 1,820 < t_{tab} = 2,23$	

## DISCUSIÓN

A partir de los resultados de la especificidad para ambos métodos se corroboró la ausencia de interferencia de los restantes componentes de la matriz, incluyendo el otro ingrediente activo presente en la formulación. Estos resultados son lógicos si se tiene en cuenta que los grupos analíticos que fundamentan cada método solo están presentes en los analitos de interés. Para el AU se requiere de la presencia de un grupo carboxilo libre, el cual fundamenta la neutralización en presencia del NaOH como valorante; mientras que la complejometría con EDTA para el UZ tiene lugar por la presencia del Zn en forma iónica en este compuesto. Esta relación estructura-grupo analíticamente activo-método de análisis, justifica la elevada especificidad de los métodos en estudio.<sup>3-5</sup>

Las ecuaciones de regresión en los dos métodos, tuvieron elevados coeficientes de correlación lineal y de determinación; interceptos que no difieren significativamente de cero, ya que  $t_{exp} < t_{tab}$  y una pendiente significativa diferente de cero. Además los CV<sub>f</sub> fueron menores al 5 % establecido como límite. Estos resultados avalaron la proporcionalidad existente entre la respuesta analítica y la concentración del analito en el rango analizado, para ambos métodos.

La elevada exactitud de los métodos quedó avalada por el cumplimiento de los criterios de aceptación para la regresión lineal aplicada a las curvas de recuperación. Además como la  $G_{exp} < G_{tab}$ , las varianzas de los tres niveles de concentración evaluados por ambos métodos, fueron equivalentes, es decir, no influyó el factor concentración en la variabilidad de la respuesta medida. Por otra parte, la prueba t de Student corroboró la exactitud, ya que las t obtenidas para cada método fueron inferiores a las tabuladas, por lo que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el recobrado medio y el 100 %. De este modo

se pudo afirmar que las técnicas fueron exactas y no se afectaron por errores sistemáticos de forma significativa,<sup>7</sup> por lo que se pueden obtener valores experimentales muy próximos al verdadero, para el análisis del contenido de AU y UZ en la formulación de Fungirex crema.

En todos los casos los CV informados fueron inferiores al límite establecido de 3,0 %; por lo que los métodos fueron suficientemente repetibles independientemente de la concentración analizada. Es decir, se obtuvieron resultados similares al realizar análisis repetidos, a tres niveles de concentración, por el mismo analista, en el mismo laboratorio y bajo las mismas condiciones de trabajo.

En ambos métodos la  $F_{exp} < F_{tab}$  por lo que no existieron diferencias significativas entre las precisiones de los analistas, independientemente del día en que se efectuó el ensayo. Los valores de las  $t_{exp}$  resultaron menores que las  $t_{tab}$  en cada caso, no existiendo diferencias significativas entre las medias obtenidas por los analistas.

El cumplimiento de los criterios de aceptación para los parámetros repetibilidad y precisión Intermedia ratificaron la precisión de los dos métodos para cuantificar AU y UZ, por lo que pueden ser aplicados al control de calidad de la crema, sin influencia significativa de los errores aleatorios.<sup>7</sup>

En los intervalos informados como rango válido en cada caso, se garantizó adecuada linealidad, exactitud y precisión, pues los puntos extremos (50 y 150 %) fueron los seleccionados como niveles bajo y alto para las determinaciones realizadas.<sup>8</sup>

El método por volumetría de neutralización para cuantificar AU y la complejometría con EDTA para cuantificar UZ, fueron lineales, precisos, exactos y específicos para llevar a cabo el control de calidad de Fungirex crema.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mediavilla A, Flórez J. Farmacología humana. En: Farmacología clínica dermatológica. 3<sup>ra</sup> ed. Barcelona: Masson SA; 1997. p. 1256.
2. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Formulario Nacional de Medicamentos. Capítulo 13. Antimicóticos [CD-ROM]. La Habana: Ed Ciencias Médicas; 2006. p. 301.
3. Suárez Y, Rosales E, González M, Álvarez A, Castiñeira M. Desarrollo y validación de los métodos analíticos para el control de calidad del micocilén polvo. Rev Cubana Farm. 2011;45(2):190-204.
4. British Pharmacopoeia Volume I & II Monographs: Medicinal and Pharmaceutical [CD-ROM]. London: The Stationery Office; 2009.
5. USP 32. United States Pharmacopoeia XXXII and National Formulary 27: United States Pharmacopeial Convention [CD-ROM]. New York: Pharm Convention Inc.; 2009
6. Regulación 37-2012. Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba. 2012. p 17.

7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2(R1). New York: Food and Drug Administration; 2005. p. 1-2.
8. Regulación 41-2007. Validación de métodos analíticos. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba. 2007. p. 6-7.

Recibido: 19 de diciembre de 2013.  
Aprobado: 20 de enero de 2014.

*Yania Suárez Pérez.* Dirección del Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL). Ave 23 No. 21425 e/ 214 y 222, La Coronela, La Lisa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [yaniasp@ifal.uh.cu](mailto:yaniasp@ifal.uh.cu)