

Validación del método para control de la calidad del nitrato de miconazol en una nueva crema al 2 %

Validation of a quality control method of a new 2 % miconazole nitrate cream

Lic. Wendy Calzadilla Aguiar,^I Lic. Wendy Rodríguez Bencomo,^I MSc. Oscar García Pulpeiro,^{II} Dr. C. Yania Suárez Pérez,^I MSc. María Elena Hernández Jiménez^{II}

^I Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana. La Habana, Cuba.

^{II} Empresa Laboratorio «Roberto Escudero Díaz». La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: validar el método para control de la calidad del nitrato de miconazol en una nueva crema al 2 %.

Métodos: se realizó la validación según los parámetros exigidos para la categoría I y considerando la metodología y los criterios de aceptación vigentes en Cuba. Una vez validado, se aplicó al análisis de los tres lotes elaborados a escala piloto.

Resultados: los resultados fueron satisfactorios, cumpliendo en todos los parámetros los límites establecidos. El método fue lineal, exacto y preciso en el rango de 10 a 30 mg/g y no hubo interferencias de ninguno de los componentes de la nueva formulación. Los lotes presentaron correcta dosificación, sin diferencias estadísticamente significativas entre las réplicas y los lotes analizados.

Conclusiones: El método evaluado resulta válido para el objetivo con el cual se propuso.

Palabras clave: nitrato de miconazol, control de la calidad, volumetría en sistema de dos fases, validación, crema.

ABSTRACT

Objective: to validate a quality control method for a 2% new miconazole nitrate cream.

Methods: the validation was made following the category I parameters and taking into account the methodology and acceptance criteria in force in Cuba. Once validated, the analysis of the three batches was applied on pilot scale.

Results: the results were satisfactory since they fulfilled all the set parameters. The method was linear, accurate and precise in the 10-30 mg/g range. there was no interference from any of the components of the new formulation. The batches presented correct dosing, without any statistically significant differences between replicas and analyzed batches.

Conclusions: the evaluated method proved to be valid for the stated purpose.

Key words: miconazole nitrate, quality control, two-phase system volumetry, validation, cream.

INTRODUCCIÓN

El nitrato de miconazol es conocido químicamente como un derivado del imidazol: 1-[(2RS)-2-[(2,4-Dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1H-imidazol nitrato. Este se considera poco soluble en agua, escasamente soluble en metanol y ligeramente soluble en etanol.^{1, 2}

Algunos autores proponen el desarrollo de un método colorimétrico para la determinación de nitrato del miconazol basándose en la formación de un complejo amarillo entre el miconazol y el verde bromocresol, en que el máximo de absorción de este complejo debe encontrarse alrededor de los 424 nm.³ Además se reporta el uso de la espectrofotometría para la determinación de nitrato de miconazol en suspensiones farmacéuticas mediante el uso de tiocianato de cobalto para formar un complejo, el cual se determina cuantitativamente a 625 nm.⁴

Por otra parte, se ha estudiado el comportamiento del miconazol en el electrodo de mercurio con el fin de obtener la determinación catódica voltamperométrica de redisolución adsorptiva del mismo, para así poder cuantificarlo en solución acuosa y en otras formulaciones farmacéuticas como tabletas.⁵ Igualmente se informa un método polarográfico para estudiar los complejos que forma el miconazol con algunas trazas metálicas.⁶

Desde el punto de vista cuantitativo, las monografías oficiales recomiendan aplicar cromatografía líquida de alta resolución con detector UV, teniendo en cuenta la presencia de cromóforos en la estructura del compuesto.^{1, 2}

Los métodos utilizados en el control de la calidad deben ser sencillos, rápidos y estar disponibles en el laboratorio, pues se deben aplicar cada vez que se requiere liberar un lote. La volumetría satisface estos requisitos, sin embargo, no es un método adecuado para realizar los estudios de estabilidad. Como parte de los estudios exigidos para registrar la nueva crema de nitrato de miconazol, se encuentra el desarrollo de métodos analíticos, ya que es importante evaluar la dosis en la nueva formulación. Otro aspecto clave, resulta la validación de los métodos utilizados en estas actividades, pues de ellos depende la comprobación confiable y reproducible de los índices de calidad. Por esta razón se propone para el control de la calidad de la nueva formulación de nitrato de miconazol un método volumétrico desarrollado por el

fabricante,⁷ lo cual es ventajoso ya que no requiere de ningún equipo instrumental para su aplicación. A partir de los cambios en algunos excipientes con respecto a la crema de producción nacional registrada⁸, el objetivo de este trabajo es validar la técnica para control de la calidad, por no tratarse de la misma crema para la cual se diseñó el método.

MÉTODOS

MÉTODO VOLUMÉTRICO PARA CONTROL DE CALIDAD DE NITRATO DE MICONAZOL EN LA CREMA AL 2 %. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Se utilizó la técnica de ensayo propuesta para la formulación de referencia elaborada en la Empresa «Roberto Escudero Díaz», la cual se describe a continuación.⁷

Preparación de las soluciones

Solución de amarillo de metilo (0,1 mg/mL): Se disolvieron 50 mg de amarillo de metilo en etanol al 96 % a un matraz de 500 mL, se completó a volumen con el etanol y se agitó.

Solución de lauril sulfato de sodio: se disolvieron 1,2 g exactamente pesados de lauril sulfato de sodio en 500 mL de agua, luego se añadieron 2 mL de ácido sulfúrico 2 mol/L y se diluyó con agua hasta 1 000 mL.

Preparación de las muestras

Solución de referencia (S): Se disolvieron aproximadamente 20 mg de nitrato de miconazol USP sustancia de referencia (lote JOD011), pesados con precisión, en 30 mL de cloroformo contenidos en un matraz con tapa de 250 mL. Se adicionaron 20 mL de agua, 5 mL de ácido sulfúrico 2 mol/L y 1 mL de solución de amarillo de metilo. El frasco se tapó y se agitó vigorosamente.

Muestra de ensayo (M): se pesó con exactitud aproximadamente 1 g de crema de nitrato de miconazol y se transfirió a un matraz de 250 mL con tapa. Se añadieron 30 mL de cloroformo, 20 mL de agua, 5 mL de solución de ácido sulfúrico 2 mol/L y 1 mL de solución de amarillo de metilo. Se tapó el frasco y se agitó vigorosamente.

Ensayo de corrección (B): Se añadieron 30 mL de cloroformo en un matraz con tapa de 250 mL, se adicionaron 20 mL de agua, 5 mL de ácido sulfúrico 2 mol/L y 1 mL de solución de amarillo de metilo. Se tapó el frasco y se agitó vigorosamente.

Procedimiento: Se realizó la valoración del ensayo de corrección «B», de las soluciones «M» y «S» empleando una solución estandarizada de lauril sulfato de sodio. Se agitó vigorosamente después de cada adición del agente valorante, hasta que la fase clorofórmica cambió de color de amarillo a naranja-oro. Los análisis se realizaron por triplicado.

Forma de cuantificación: El contenido de nitrato de miconazol en la crema (C) se calculó mediante la siguiente expresión:

$$C = \frac{(V_m - V_b) \times P_s}{(V_s - V_b) \times P_m}$$

donde:

V_m: mililitros de agente valorante consumidos por la muestra (M)

V_b: mililitros de agente valorante consumidos por el ensayo de corrección (B)

V_s: mililitros del agente valorante consumidos por la solución de referencia (S)

P_s: masa en mg de la sustancia de referencia

P_m: masa de la porción de ensayo (g)

Los resultados se obtienen en miligramo por gramo (mg/g). El criterio de aceptación fue de 90 -110 % que equivale a 18-22 mg/g.

Validación del método volumétrico para control de calidad

La selección de los parámetros a evaluar se realizó teniendo en cuenta las exigencias para los métodos de la categoría I según criterios de la USP 33, 2010².

Para la evaluación de los parámetros especificidad, linealidad del método, repetibilidad y exactitud, se utilizaron placebos del producto en estudio. Para ello fue necesario la preparación de un lote placebo a escala de laboratorio según la composición y método de elaboración propuesto por *Rodríguez*.⁸ En la evaluación de la repetibilidad de la respuesta analítica y de la precisión intermedia se emplearon muestras homogéneas preparadas a partir de las cremas de nitrato de miconazol (lote EP 11001) elaboradas a escala piloto por *Rodríguez*.⁸

Especificidad: se evaluaron por triplicado solución de referencia (S) y blanco (B). Además se procesaron por triplicado placebos (P) del producto mediante el método propuesto y se compararon los resultados obtenidos con los resultantes del análisis de placebos cargados con nitrato de miconazol en cantidades equivalentes al 100 % (M). La respuesta obtenida en cada caso fue mililitros 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 y el blanco. Además, se comparó la respuesta obtenida para S (a la concentración equivalente al 100 %) y los placebos cargados con el 100 % del IFA (M). Se calculó la respuesta media para cada matriz y el recobrado medio total. Se comparó el valor medio de recobro obtenido para los placebos cargados y «S» mediante la prueba t de Student para evaluar si existen diferencias significativas entre estos valores. El valor de t exp se comparó con el valor de la t tab para $\alpha = 0,05$ y $f = n_1 n_2 - 2$.

Criterio de aceptación: El placebo no debe consumir valorante adicionalmente respecto al blanco. Para las respuestas del IFA en «S» y «M» (placebo cargado) no deben existir diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ($t_{exp} < t_{tab}$).

Linealidad del método: la linealidad del método se realizó mediante el análisis de placebos cargados con cinco concentraciones de nitrato de miconazol por triplicado, en un rango de 50- 50 % de la cantidad teórica declarada como 100 %. Se construyó una curva de calibración de mililitro de valorante (Y) vs. concentración teórica expresada en tanto por ciento (X). Los resultados se procesaron estadísticamente a través del programa STATGRAPHICS versión 5.1 (opción regresión lineal múltiple) y se determinó: r (coeficiente de correlación lineal), r² (coeficiente de determinación), a (intercepto) y b (pendiente), para el 99 % de confianza. Además se calcularon los factores de respuesta (F) y su CV.

Criterios de aceptación: $r \geq 0,99$; $r^2 \geq 0,98$; prueba de proporcionalidad del método analítico o hipótesis nula de la ordenada en el origen $a = 0$ (a través de la prueba t de Student); prueba de la hipótesis nula de la pendiente (a través de ANOVA de la regresión, si la $p < 0,05$; el valor de «b» difiere significativamente de cero); $CV_f \leq 5 \%$.

Exactitud: Se construyó la curva de recuperación de concentración real en % (Y) vs. % concentración teórica en % (X) de los puntos equivalentes al 50, 100 y 150 % analizados por triplicado en la evaluación de la linealidad del método (placebos cargados). Los resultados fueron procesados estadísticamente de igual forma que la curva de calibración de la linealidad del método. Además, se calculó el % de recobro (R) por cada punto experimental, el recobrado medio (\bar{R}) y el coeficiente de variación total (CV). Se realizó la prueba G de Cochran, para determinar si el factor concentración tuvo alguna influencia en los resultados. Se aplicó la prueba t de Student para demostrar que no existen diferencias significativas entre el valor medio de recobro obtenido y el 100 %.

Criterios de aceptación: \bar{R} : 97-103 % y $CV \leq 3,0 \%$. Si $G_{exp} < G_{tablas}$ varianzas de las tres concentraciones son equivalentes, o lo que es igual, el factor concentración no influyó en la variabilidad de los resultados.

Repetibilidad de la respuesta analítica: Se realizó el análisis sextuplicado de una muestra homogénea de crema. Los análisis los realizó el mismo analista, el mismo día y se determinó el CV.

Repetibilidad del método: Se evaluaron por triplicado placebos cargados con la concentración equivalente al 100 % y un valor bajo y otro alto comprendido dentro del rango de la linealidad del método. 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: Participaron dos analistas, en tres días diferentes; se realizaron análisis por duplicado de muestras homogéneas en el mismo laboratorio. Se calculó el CV total. Adicionalmente, se realizaron análisis de varianza de clasificación doble (ANOVA-2) para evaluar la influencia del analista y el día en los resultados analíticos.

Criterio de aceptación: $CV < 3,0 \%$.

Rango: Se estableció el intervalo en que se cumplieron satisfactoriamente los criterios de linealidad, exactitud y precisión del método en estudio.

Aplicación del método volumétrico al control de calidad del nitrato de miconazol en la crema al 2 %

Una vez concluida la validación del método, se aplicó a la determinación del contenido de nitrato de miconazol en la crema al 2 % utilizando muestras representativas de cada lote (EP 11001, EP 11002 y EP 11003) elaborado a escala piloto por Rodríguez.⁸ Los análisis se realizaron por triplicado, se calculó la media, la DE y el CV. Los resultados obtenidos se compararon estadísticamente empleando análisis de varianza de clasificación doble, para evaluar si existen diferencias significativas entre las réplicas de un mismo lote y entre lotes. Para ello se utilizó el programa ANOVA-2 del paquete Statgraphics Plus 5.1.

RESULTADOS

RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO VOLUMÉTRICO PARA CONTROL DE CALIDAD DEL NITRATO DE MICONAZOL EN LA CREMA AL 2 %

Se obtuvieron los mismos resultados para blancos y placebos, lo cual significó que no existieron interferencias en la respuesta analítica debido a la presencia de los restantes componentes de la formulación (tabla 1). Los resultados muestran que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados medios experimentales para las muestras (M) respecto a los resultados del análisis de la referencia (S), lo cual corrobora la elevada especificidad lograda con el método propuesto, ya que el valor de $t_{exp} = 0,50$ fue inferior al valor de $t_{tab} = 2,78$ para 4 grados de libertad. Los recobrados medios fueron muy próximos al 100%, por lo que el método fue específico para control de calidad.

Tabla 1. Resultados de la especificidad para control de calidad del método volumétrico para control de la calidad de la nueva crema de nitrato de miconazol

Resultados (mL)	Blanco (B)	Placebo (P)	Referencia (S)	Placebo + IFA (M)
Media (mL)	0,10	0,10	11,26	11,30
DE	0,00	0,00	0,05	0,10
CV (%)	0,00	0,00	0,51	0,88
Recobrado medio (%)	-	-	100,59	100,89

Los resultados de la evaluación de la linealidad del método se muestran en la tabla 2. La ecuación de regresión de la curva de calibración de la linealidad del método se muestra en la figura 1. El procesamiento estadístico de estos datos (tabla 3), dio resultados satisfactorios, ya que se demostró el cumplimiento de todos los criterios de aceptación establecidos.

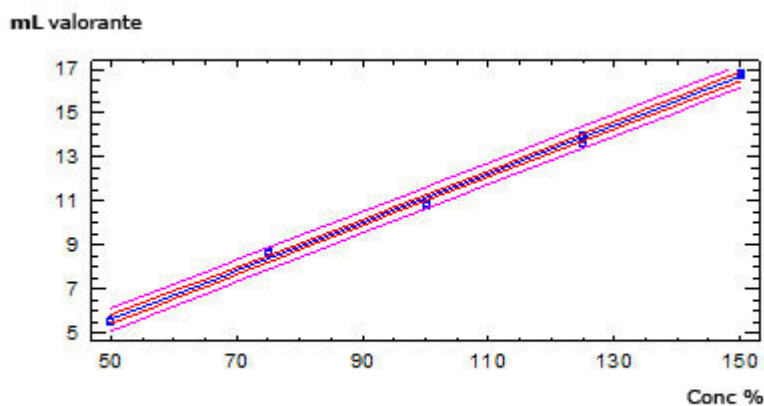


Fig. 1. Curva de calibración. Ensayo de linealidad del método.

Tabla 2. Resultados de la linealidad del método volumétrico para control de calidad

Concentración teórica (%)	mL de valorante consumidos	f
50	5,60	0,11
	5,60	0,11
	5,50	0,11
75	8,70	0,12
	8,60	0,11
	8,60	0,11
100	10,80	0,11
	10,90	0,11
	10,90	0,11
125	13,90	0,11
	14,00	0,11
	13,60	0,11
150	16,70	0,11
	16,80	0,11
	16,90	0,11

Para evaluar el parámetro exactitud se construyó la curva de recuperación correspondiente (Fig. 2) a partir de los resultados obtenidos (tabla 4). Cuando se llevó a cabo el procesamiento estadístico (tabla 3) se comprobó el cumplimiento de todos los criterios exigidos según la regresión lineal aplicada. El coeficiente de recobrado medio quedó dentro del límite permitido (97-103 %) y el CV total fue inferior al 3,0 % establecido. Además se evaluó la influencia de la concentración de analito en la varianza (S) de los resultados, a través de la prueba G de Cochran (tabla 3), lo que mostró resultados satisfactorios. Mediante la prueba t Student se corroboró la exactitud, pues la t obtenida fue inferior a la tabulada, por lo que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el recobrado medio y el 100 %.

Para la repetibilidad de la respuesta analítica se obtuvieron los resultados que se presentan en la tabla 5. Se estimó el CV para el 100%, mientras que para la repetibilidad del método se consideraron los tres niveles de concentración: bajo, medio y alto empleados en la evaluación de la exactitud (tabla 4).

Según los resultados mostrados tanto para la repetibilidad del método como para la de la respuesta analítica, los CV informados fueron inferiores al límite establecido de 3,0% (tabla 3); por lo que el método cumplió con los criterios de aceptación vigentes y fue suficientemente repetible independientemente de la concentración analizada.

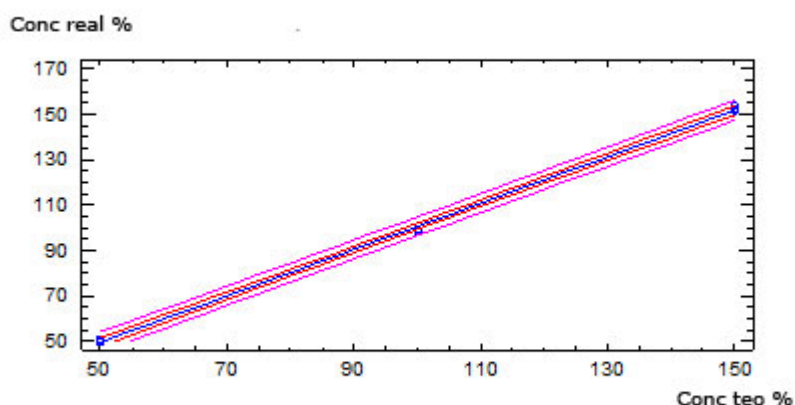


Fig. 2. Curva de recuperación del método volumétrico. Ensayo de exactitud.

Tabla 3. Resumen del procesamiento estadístico de los resultados de la validación del método para control de la calidad de la nueva crema de nitrato de miconazol

Parámetro	Resultados	Criterio de aceptación
Linealidad del método	$y = 0,1106x + 0,0733$ $r = 0,9986$ $r^2 = 0,9970$ $t_{exp} (\alpha = 0,05; n = 13) = 0,4325$ $b = 0,1106$ $t = 69,2407$ $p = 0,0000$ $CV_F (\%) = 2,1026 \%$	$y = bx + a$ $r \geq 0,99$ $r^2 \geq 0,98$ Intercepto no significativo $t_{exp} < t_{tab} (2,16)$ $b \cong 1$ t alta $p \leq 0,005$ $CV \leq 5 \%$
Exactitud	$y = 1,021x - 1,4141$ $r = 0,9993$ $r^2 = 0,9987$ $t_{exp} (\alpha = 0,05; n = 7) = -0,9649$ $b = 0,9661$ $t = 75,2679$ $p = 0,0000$ $R = 101,41 \%$ $CV = 2,10 \%$ $G_{exp} = 0,7202$ $t_{exp} = 0,98$	$y = bx + a$ $r \geq 0,99$ $r^2 \geq 0,98$ Intercepto no significativo $t_{exp} < t_{tab} (2,36)$ $b \cong 1$ t alta $p \leq 0,005$ $R = 97-103 \%$ $CV \leq 3,0 \%$ Test de Cochran $G_{exp} < G_{tab} (\alpha = 0,05; K = 3; n = 3) G_{tab} = 0,8709$ Prueba t Student $t_{exp} < t_{tab} (12,71)$
Repetibilidad del método	$CV_{50} \% = 1,04 \%$ $CV_{100} \% = 0,53 \%$ $CV_{150} \% = 0,59 \%$	$CV \leq 3,0 \%$
Repetibilidad de la respuesta analítica	$CV = 1,34 \%$	
Precisión intermedia	$CV = 1,04 \%$ Comparación entre analistas F entre réplicas = 1,159 ns F entre analistas = 2,528 ns Comparación entre días F entre réplicas = 2,124 ns F entre días = 1,581 ns	

ns: no significativo.

Tabla 4. Resultados de la exactitud del método

Concentración teórica (%)	mL de valorante consumidos	Concentración real (%)	R (%)
50	5,60	50,90	100,81
	5,60	50,90	100,81
	5,50	50,00	100,00
100	10,80	98,18	98,18
	10,90	99,09	99,09
	10,90	99,09	99,09
150	16,70	151,81	101,21
	16,80	152,72	101,81
	16,90	153,63	102,42
Resultados R= 101,41 %; CV= 2,10 %		Criterios R= 97-103 %; CV< 3 %	

Tabla 5. Resultados de la repetibilidad de la respuesta analítica al 100 %

Réplicas	mL de valorante consumidos
1	10,80
2	10,90
3	10,90
4	11,20
5	11,10
6	11,00
Media (mL)	10,98
DE	0,15
CV (%)	1,34

La precisión intermedia también fue evaluada y los valores obtenidos fueron estimados a partir de las mediciones de consumo de valorante (mL), tal como se muestra en la tabla 6. Se obtuvo un valor de CV por debajo del 3,0 % establecido como límite (tabla 6). El análisis se complementó con el análisis de varianza de clasificación doble para determinar el efecto del día y del analista en los resultados del contenido de IFA en las cremas analizadas. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados experimentales obtenidos por los dos analistas independientemente del día en que se efectuó el análisis, ni entre los resultados obtenidos en cada día independientemente del analista que aplicó el método en estudio, por lo que los resultados fueron satisfactorios (tabla 3).

El conjunto de resultados obtenidos permitió establecer como rango el intervalo de 10-30 mg/g.

Tabla 6. Resultados de la precisión intermedia del método analítico en estudio para control de calidad

Días	mg/g de IFA	
	Analista 1	Analista 2
Día 1	19,66	20,00
	19,66	20,17
Día 2	19,82	19,82
	20,17	20,00
Día 3	19,65	19,65
	19,65	20,00
CV (%)	1,04	

APLICACIÓN DEL MÉTODO VOLUMÉTRICO AL CONTROL DE CALIDAD DEL NITRATO DE MICONAZOL EN LA CREMA AL 2 %

En la tabla 7 se presentan los resultados obtenidos al realizar el control de calidad de cada lote, con el empleo del método volumétrico validado para este propósito. Como se puede observar, los tres lotes escalados a nivel piloto, presentaron correcta dosificación del nitrato de miconazol en las cremas al 2 %, ya que todos los valores obtenidos se encontraron en el rango de 90 a 110%, equivalente a 18,0 a 22,0 mg/g.

Además, estos resultados analíticos no mostraron gran variabilidad entre ellos, ya que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre réplicas ni entre lotes, según la comparación por análisis de varianza de clasificación doble, lo cual avala la consistencia del proceso tecnológico aplicado.

Tabla 7. Resultados del control de calidad aplicado a los 3 lotes piloto de cremas al 2 % de nitrato de miconazol

Réplicas	Contenido de IFA (%)		
	EP 11001	EP 11002	EP 11003
1	101,20	101,40	100,3
2	100,80	101,89	101,4
3	99,70	102,0	101,6
Media (%)	100,57	101,76	101,10
DE	0,78	0,32	0,70
CV (%)	0,77	0,31	0,69

DISCUSIÓN

Los cambios realizados por *Rodríguez*,⁸ en la formulación de crema de nitrato de miconazol al 2 % respecto a la formulación de referencia registrada por la Empresa «Roberto Escudero Díaz»; conllevaron a modificaciones importantes en la composición de la matriz.

El método registrado por el fabricante es volumétrico,⁷ lo cual es ventajoso ya que no requiere de ningún equipo instrumental para su aplicación; a diferencia de las técnicas informadas en las monografías oficiales: HPLC.^{1,2}

Se utilizó una volumetría en sistema de dos fases. El fundamento del método es simple y conlleva a un cierto grado de especificidad para el analito. Se basa en la reacción entre el nitrato de miconazol en medio ácido (obtenido mediante la adición de 5 mL de solución de ácido sulfúrico 2 mol/L), el cual se encuentra en forma catiónica; con el valorante (lauril sulfato de sodio) que se comporta como una sustancia aniónica. La interacción analito-valorante conduce a la formación de un coacervado insoluble en medio acuoso, de ahí la necesidad de añadir 30 mL de cloroformo, para que el coacervado pase a la fase clorofórmica a medida que se va formando. El punto final de la valoración se detecta a partir del cambio de color que sufre el indicador amarillo de metilo, el cual es un indicador ácido-base y permanece en la capa clorofórmica. El amarillo de metilo también es una amina que se protona a pH ácido, pero es más débil que el analito, por lo que forma el coacervado solo cuando se consume todo el analito libre del medio, lo cual provoca un cambio de color que constituye el punto final de la valoración.

La forma de cuantificación propuesta no es más que una modificación de la forma tradicional de evaluar el contenido de analito en la muestra a partir de los mililitros de valorante consumidos, en la que la dosis se expresa en miligramo por gramos (mg/g).

VALIDACIÓN DEL MÉTODO VOLUMÉTRICO PARA CONTROL DE CALIDAD

El parámetro especificidad/selectividad resulta uno de los más importantes a evaluar en la etapa de validación. Algunos métodos, como los cromatográficos son selectivos, pues simultáneamente pueden detectar varias respuestas analíticas, siempre discriminando la correspondiente al analito de los demás componentes de la matriz o posibles impurezas o productos de degradación. Para la volumetría, resulta más apropiado el término «especificidad», pues la respuesta analítica solo se presenta ante un grupo analíticamente activo: el nitrógeno con características básicas, presente únicamente en el analito, el cual se carga positivamente en presencia de un medio ácido.

Los resultados muestran que el método es lo suficientemente específico para la determinación del analito, pues no existe ningún otro componente en la formulación que pueda resultar una interferencia en la respuesta analítica.

Los resultados obtenidos avalan la proporcionalidad existente entre la respuesta analítica y la concentración del analito en el rango analizado. Se obtuvieron valores de r y r^2 muy próximos a 1. El intercepto no difiere significativamente de cero, pues la t experimental fue inferior a la t tabulada. La pendiente fue próxima a la unidad con un valor de t alto y $p < 0,05$. Los factores respuesta dieron muy poca variación, lo cual se reflejó por el CVf inferior al 5 % establecido como límite.

La evaluación de la exactitud refleja el limitado sesgo del método ya que la técnica no se afectó por errores sistemáticos de forma significativa, por lo que se pueden obtener valores experimentales muy próximos al valor verdadero, para el análisis del contenido del analito en la nueva formulación desarrollada.

Se obtuvieron resultados experimentales concordantes al realizar análisis repetidos por el mismo analista en el mismo laboratorio, por lo que el método mostró elevada precisión intradía. Una situación similar se presentó para la precisión interdía, por lo que no existió influencia significativa de los errores aleatorios.

En el intervalo establecido como rango (10-30 mg/g) se garantizó adecuada exactitud y precisión, pues los puntos extremos (50 y 150 %) fueron los seleccionados como niveles bajo y alto para las determinaciones realizadas. Los niveles de concentración estudiados están en correspondencia con la escala de trabajo de los métodos volumétricos, pues la volumetría es un método que opera en la macroescala.

Una vez concluida la validación, la aplicación del método volumétrico al control de la calidad del nitrato de miconazol en la nueva crema al 2% permitió determinar el contenido de analito presente en esta, lo que refleja muy baja variabilidad entre los tres lotes pilotos analizados y correcta dosificación, sin detectar diferencias estadísticamente significativas entre réplicas ni entre lotes.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la validación, se puede afirmar que el método es suficientemente específico, lineal, exacto y preciso para aplicarlo con el objetivo para el cual fue propuesto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. British Pharmacopoeia. Volume I & II. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances-Miconazole Nitrate. London: Stationary Office; 2010. [Versión digital 14.0].
2. United States Pharmacopoeial Convention XXXIII and National Formulary 28st. USP XXXIII. Validation of compendial procedures. 33 ed. Rockville: Mack Printing; 2010.
3. Cavrini V, Di-Pietra AM, Raggi MA. Colorimetric determination of miconazole nitrate in pharmaceutical preparations. *Pharmaceut Acta Helvatiate*. 1981;56(6):163-5.
4. Lemli J, Knockaert I. Dosage des bases organiques dans les preparations pharmaceutiques au moyen de thiocyanate de cobalt. *Pharmacy World & Science*. 1984;4(5):142-4.
5. Pereira F, Stradiotto N. Voltammetric characteristics of miconazole and its cathodic stripping voltammetric determination. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2002,74(3):425-32.
6. Willems GJ, Jottier IW, De Ranter CJ. Polarographic investigation of Mn, Co, Ni, Fe and Zn with miconazole. *Analysis*. 1981;9:327-32.
7. ESP-ACC 11-1-064. Especificaciones de calidad del Miconazol crema. Producto Terminado. La Habana: Empresas Roberto Escudero Díaz; 2011.

8. Rodríguez W. Reformulación de la crema al 2 % de nitrato de miconazol. Tesis de Diploma en opción al título de Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. La Habana: Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana: Universidad de la Habana; 2012.

Recibido: 24 de junio de 2013.

Aprobado: 29 de agosto de 2013.

Wendy Calzadilla Aguiar. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Ave 23 No. 21425 e/ 214 y 222, La Coronela, La Lisa, CP 13600, La Habana, Cuba.
Correo electrónico: yaniasp@ifal.uh.cu, yania_as@yahoo.es