

Validación de un método de muestreo y análisis para la cuantificación del haloperidol en residuos de limpieza de los equipos de producción de la industria farmacéutica

Adaris M. López Marzo y Héctor Colomé Dagnesses.*

Centro de Investigaciones del Ozono, Calle 230 y Avenida 15 No 1313, Reparto Siboney, Playa, Ciudad de La Habana. *Dpto. de Aseguramiento de la Calidad, Laboratorios MedSol, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 5 de enero de 2004. Aceptado: 14 de julio de 2004.

Palabras clave: haloperidol, residuo de limpieza, muestreo, CLAR, validación.
Key words: haloperidol, cleaning residue, sampling, HPLC, validation.

RESUMEN. Se desarrolló y validó un procedimiento de muestreo y análisis del haloperidol en el residuo de la limpieza que permanece sobre la superficie de los equipos de producción. Este procedimiento será utilizado en la validación de la limpieza de los equipos, para garantizar que el principio activo se encuentre en la concentración permisible predeterminada. Para la cuantificación se utilizó un método analítico por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR) que resultó lineal, exacto y preciso en el intervalo de 3 a 11 ppm. Los límites de detección y cuantificación fueron de 1,25 y 2,5 ppm, respectivamente. El procedimiento de muestreo y análisis del haloperidol residual fue específico al analito en presencia de los posibles interferentes como los excipientes, el disolvente de recobrado y el material del hisopo. Se trataron el placebo y el principio activo simulando las condiciones más drásticas de limpieza. Se demostró que el placebo después de ser sometido al tratamiento no interfiere en la determinación. También se determinó que no existe degradación del principio activo por el tratamiento aplicado y por tanto, no existen interferencias de los productos de degradación. Se realizó un ensayo de exactitud y repetibilidad del procedimiento completo, en el que se obtuvo para las cinco concentraciones estudiadas una media y un coeficiente de variación total de los porcentajes de recobrado de 85,11 y 2,32 %, respectivamente. La pérdida del analito durante el procedimiento completo fue de aproximadamente un 15 %; como este sesgo es constante en el intervalo de concentraciones analizadas los resultados pueden corregirse sin problemas.

ABSTRACT. A sampling and analysis procedure of haloperidol cleaning residue that remain on surface of the manufacturing equipment was developed and validated. These procedure will be use in cleaning validation equipment for to ensure that haloperidol content is in pre-determined acceptable level. A linear, accurate and precise analytical method by HPLC was employed to quantify in the interval of 3 to 11 ppm. The detection and quantitation limits values were 1.25 and 2.5 ppm, respectively. Sampling and analysis procedure was specific for the analyte in presence of possible interferences like excipients, recovery solvent and swap material. The excipients and active ingredient were treated in the most drastic cleaning conditions. After treatment it was obtained that placebo no interfere in haloperidol determination. Also it was determined, that there is not degradation of active ingredient during treatment realized, so there are not interferences due to degradation products. An accuracy and repeatability assay for the whole procedure was carried out. In this assay for five analyzed concentrations a total mean and a total variation coefficient of recoveries of 85.11 and 3.32 %, respectively were obtained. The lost analyte during complete procedure was approximately of 15 % but as this bias is constant in the range of analyzed concentrations, the result can be corrected without problems.

INTRODUCCION

Internacionalmente existe una gran cantidad de industrias farmacéuticas multipropósito, y por ende, un incremento potencial del riesgo de contaminación cruzada y adulteración de fármacos producidos subsecuentemente en un mismo equipo. Para hacer mínimos estos riesgos de contaminación, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos ha prestado en los últimos años mayor atención a la limpieza de los equipos. Así, en la guía de inspección del proceso de validación de limpieza de julio de 1993, la FDA exige que las compañías tengan por escrito el procedimiento general del proceso de limpieza que será validado, en el que debe estar incluido también el de muestreo y el método analítico usado en la cuantificación.¹

Luego de aplicar en los equipos la limpieza establecida en los procedimientos normalizados de operación, el residuo debe encontrarse dentro de las concentraciones permisibles predeterminadas. Para comprobar esto, se necesita un método analítico y otro de muestreo que garanticen, que el contaminante está siendo recobrado de la superficie del equipo, así como la cantidad que se recupera, puesto que un resultado negativo podría indicar una pobre técnica de muestreo o una escasa sensibilidad analítica.²

Los Laboratorios MedSol constituyen una empresa productora de medicamentos sólidos de suma importancia para la industria farmacéutica cubana. En ellos, se fabrica una gran variedad de productos por lo que es uno de los principales abastecedores de medicamentos sólidos a nivel nacional. Debido a esto, el riesgo de aparición de una contaminación cruzada es elevado. Dada la importancia y necesidad que representa tener validada la limpieza de los equipos por producto, en este trabajo se propone y valida por primera vez, un método de muestreo y análisis del residuo de limpieza de haloperidol para los equipos de producción.

Se seleccionó el haloperidol como punto de partida para el programa de validación de limpieza por tener baja dosis en la tableta de 1,5 mg (esto disminuye el valor del límite aceptable de residuo), por ser insoluble en agua, lo cual lo hace difícil de limpiar, porque se elabora por la vía más larga del proceso productivo contaminando todos los equipos y por su toxicidad.

MATERIALES Y METODOS

Materiales

Tabletas de haloperidol 1,5 mg de los lotes 0036, 1015 y 1016 (Laboratorios Medsol, Ciudad de La Habana). Placebo correspondiente a dichas tabletas. Haloperidol, estándar de referencia certificado en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Ciudad de La Habana. Materia prima de haloperidol (China), empleada en la fabricación de las tabletas correspondientes de 1,5 mg. Varillas de acero inoxidable de 30 cm de largo y 2 mm de diámetro. Algodón. Placas de acero inoxidable de 49 cm² y 2 mm de espesor.

Equipos

Equipo de cromatografía líquida de alta resolución, Knauer. Balanza analítica Sartorius, precisión 10⁻⁴ g. Zaranda horizontal HS 501 D 1KA. Centrifuga Heraeus CHRIST. Estufa de vacío Heraeus Instruments. Espectrofotómetro infrarrojo modelo FT/IR-460 JASCO.

Reactivos

Dihidrógenofosfato de potasio, ácido fosfórico, metanol, triclorometano y etanol. p.a. (Riedel-de Haën, Alemania).

Métodos

Muestreo. El muestreo se realizó con hisopos confeccionados con una varilla de acero inoxidable y al-

godón en su cabeza. Para muestrear se humedeció la cabeza del hisopo introduciéndola dentro de un tubo de ensayos que contenía 5 mL de cloroformo (disolvente de extracción) y por una cara se presionó firmemente sobre la superficie de muestreo cubriendo de un lado al otro el área fijada hasta cubrirla siete veces. Se rotó la cabeza del hisopo 180 °C y se volvió a frotar presionando de un lado al otro la superficie, con el movimiento en sentido inverso al anterior, hasta cubrir el área siete veces.³

Preparación de la muestra. Se desprendió el hisopo y se introdujo en el tubo de ensayos con el disolvente de extracción. Se tapó y agitó en zaranda por 30 min. El hisopo se escurrió bien dentro del tubo de ensayos y se extrajo con una pinza de acero inoxidable. Los 5 mL de cloroformo se evaporaron por corriente de aire hasta sequedad y se adicionaron al tubo de ensayos 2 mL de la fase móvil empleada durante el análisis cromatográfico. Se agitó la muestra en zaranda por media hora, se centrifugó y el sobrenadante se inyectó en el cromatógrafo de líquidos para registrar el cromatograma.

Método de análisis. El residuo de haloperidol presente en los equipos se determinó por CLAR. Se empleó como fase móvil una mezcla de metanol y una disolución de dihidrógenofosfato de potasio 0,05 mol/L en una proporción 60 : 40 (v/v) ajustada con ácido fosfórico a pH 4, a un flujo de 1 mL/min, 100 µL de inyección y una columna RP 18 como fase estacionaria. La detección se realizó con detector UV a una longitud de onda de 254 nm.⁴

Límites de detección y cuantificación. Los límites de detección y cuantificación fueron determinados por la evaluación visual de los cromatogramas y el análisis del coeficiente de variación (CV) de la respuesta de disoluciones patrones de haloperidol disueltos en fase móvil a 1,25; 2; 2,5; 3 y 5 ppm.

Linealidad. Se prepararon y analizaron por CLAR cinco disoluciones patrones de haloperidol en fase móvil a 2,5; 5; 7,5; 10 y 20 ppm. Se realizó el análisis de regresión lineal de los puntos obtenidos al graficar área del pico y concentración de la muestra. La linealidad del sistema fue comprobada a través del coeficiente de variación total de los factores de respuesta y la proporcionalidad con una prueba t de Student en el intercepto.

Precisión del método analítico: repetibilidad y precisión intermedia

Repetibilidad. Un analista en el mismo día pesó por sextuplicado la cantidad de polvo de tabletas equivalente a 0,3; 0,7 y 1,1 mg del principio activo y cada pesada se transfirió a un matraz de 100 mL. Se agitó con 60 mL de fase móvil, se enrasó, filtró y realizó el registro del cromatograma. Se compararon las varianzas y se calculó el CV de las concentraciones obtenidas en cada nivel.

Precisión intermedia. Tres analistas durante tres días diferentes trabajando con la cantidad de polvo de tabletas equivalente a 0,7 mg de principio activo repitieron el procedimiento anterior por quintuplicado. Se realizó la comparación de la varianza de los resultados entre los días y entre los analistas y se calculó el CV total.

Exactitud del método analítico.

Se analizaron muestras de haloperidol en fase móvil a 3, 5, 7, 9 y 11 ppm que habían sido preparadas por quintuplicado y se le incorporaron cantidades crecientes de placebo (40, 67, 94, 121 y 147 mg). Se comparó a través de una prueba t de Student la media de la concentración obtenida con el correspondiente valor teórico adicionado. Se determinó la media de los porcentajes de recobrado en cada concentración y el coeficiente de variación total.

Exactitud y repetibilidad del muestreo

Recobrado del analito del hisopo hacia el disolvente de extracción. Se elaboraron cinco disoluciones de haloperidol en cloroformo a 30, 50, 70, 90 y 110 ppm. Se extrajeron 200 µL de cada una y se depositaron por separado sobre la cabeza de cinco hisopos. Esto se repitió hasta obtener cinco muestras por cada cantidad de analito. Los hisopos se secaron a temperatura ambiente y se siguió con el procedimiento de preparación de la muestra.

Recobrado del analito en la superficie. A partir de cinco disoluciones de haloperidol en alcohol a 30, 50, 70, 90 y 110 ppm se extrajeron 200 µL de cada una y se esparcieron sobre una placa de acero inoxidable tratando de cubrir un área de 25 cm². Se ensayaron cinco superficies por cada concentración. Las cuales después fueron secadas y se aplicó entonces el procedimiento de muestreo y preparación de muestra establecido.

Especificidad. Se evaluaron el cloroformo empleado como disolvente de extracción, el algodón de la cabeza del hisopo y el placebo. Las muestras se prepararon como se indicó en la parte de preparación de muestra. Se obtuvieron los cromatogramas y se compararon con el correspondiente al análisis de una disolución de 7 ppm de haloperidol en fase móvil.

Se evaluó también el principio activo, placebo y polvo de tabletas tratado a reflujo con agua destilada 1 h a 100 °C, filtrado a vacío y seco en la estufa a 60 °C. Dichas muestras así tratadas, se prepararon por triplicado según el procedimiento establecido y se les realizó el análisis cromatográfico. En el caso del principio activo y el polvo de tabletas las áreas medias obtenidas en el tiempo de retención correspondiente al haloperidol se compararon con las obtenidas en el análisis cromatográfico del principio activo y el polvo de tabletas sin tratar. También se obtuvo un espectro infrarrojo con ATR acoplado, a muestras de haloperidol tratado y sin tratar.

RESULTADOS Y DISCUSION

Determinación de los límites de detección y cuantificación

Teniendo en consideración que el límite de detección es la menor concentración detectable, pero no necesariamente cuantificable con precisión^{4,5} se escogió como límite de detección el valor de 1,25 ppm, ya que concentraciones menores no fueron detectables (Tabla 1). Como límite de cuantificación se estableció el valor de 2,5 ppm, puesto que el coeficiente de variación de las áreas de respuesta a esta concentración es inferior a 1,5 % y se puede determinar con precisión.^{3,4}

Intervalo analítico a validar

Se calculó el límite aceptable de residuo de haloperidol en la muestra a analizar para cada uno de los productos elaborados subsiguientemente en los mismos equipos, utilizando el método propuesto por Leblanc.^{6,7} Dada la variedad de productos fabricados en un mismo equipo, se estableció un único valor aceptable de residuo y se escogió el menor calculado por producto,⁸ el cual fue de 2,5 ppm y coincidió con el límite de cuantificación de la técnica analítica.

El intervalo analítico a validar se estableció entre 3 y 11 ppm. Se eligió 3 ppm como la concentración inferior del intervalo de validación porque el límite de cuantificación de la técnica es 2,5 ppm. Se seleccionó 11 ppm como la concentración superior del intervalo de validación porque no interesaba una cuantificación confiable más allá del cuádruplo del límite establecido.

Linealidad

Se pudo apreciar (Tabla 2) que los coeficientes de correlación y determinación fueron superiores a 0,99 y 0,98 respectivamente, valores establecidos como límites.^{2,3} El intercepto de la recta de ajuste no difirió significativamente de cero para un nivel de significación del 95 %, ya que el valor experimental

de t fue 1,490, inferior al valor teórico 3,182, en correspondencia a la probabilidad asociada a dicha prueba fue 0,233, superior a 0,05.^{5,9} Todo lo anterior indicó que existe proporcionalidad al cuantificar el principio activo a partir de la medida de las áreas. El CV fue inferior al 5 % lo que garantiza la linealidad del sistema.^{2,10} Como dicho valor fue obtenido con mediciones tomadas en días diferentes se garantiza también que la linealidad del sistema tiene independencia de las condiciones ambientales e instrumentales y de los equipos de medición.

Precisión. Repetibilidad y precisión intermedia

Pudo observarse que los coeficientes de variación en cada nivel de concentración fueron menores que 1,5 %^{5,11} y al aplicar una prueba de Cochran para comparar las varianzas, se comprueba que no había diferencias significativas entre ellas, ya que la G experimental era menor que la G tabulada (Tabla 3). Por tanto, el método es repetible en los tres niveles de concentración estudiados, por cumplir con los requisitos establecidos como límite de aceptación.

De la comparación de las dispersiones entre los días y entre los analistas se obtuvo que la G experimental era menor en los dos casos

Tabla 3. Resultados de la repetibilidad.

Concentración (ppm)	3,00	7,00	11,00
	$\bar{X} = 2,92$	$\bar{X} = 6,74$	$\bar{X} = 11,04$
Estadísticos	$S^2 = 0,000\ 5$	$S^2 = 0,029\ 0$	$S^2 = 0,005\ 0$
	CV = 0,75 %	CV = 0,43 %	CV = 0,65 %
Prueba de Cochran	$G_{exp.} = 0,693\ 6 \leq G_{tabla}(0,05; 5,3) = 0,707\ 1$		

Tabla 1 Media y CV de las áreas obtenidas en el ensayo de los límites.

Concentración (ppm)	1,00	1,25	2,00	2,50	3,00	5,00
Estadísticos	No	$\bar{X} = 2,43$	$\bar{X} = 3,67$	$\bar{X} = 4,77$	$\bar{X} = 5,83$	$\bar{X} = 13,61$
	detectable	CV = 8,93 %	CV = 5,45 %	CV = 1,19 %	CV = 0,62 %	CV = 0,65 %

Tabla 2. Valores promedio de las áreas obtenidas en los tres ensayos. Factores de respuesta.

Concentración (ppm)	2,50	5,00	7,50	10,00	20,00
Área media (d)	4,71	8,82	13,70	18,57	37,42
Ecuación de ajuste (r y r^2)	$Y = 1\ 883,53 X - 0,308$ $r = 0,999\ 8$ $r^2 = 0,999\ 7$				
Factor respuesta [L/(mg · cm)]	1 884,00	1 764,00	1 826,66	1 857,00	1 871,00
CV	2,60 %				

que la G tabulada, lo que permitió concluir que no existían diferencias notables entre las varianzas. El coeficiente de variación total fue igual a 1,28 % menor que el 2 % requerido para técnicas cromatográficas (Tabla 4).^{11,12} Esto indicó que el método analítico propuesto es independiente del día en que se haga el análisis y de la habilidad del analista que lo ejecute

Exactitud del método analítico. Exactitud y repetibilidad del muestreo

En los resultados del ensayo de exactitud del método de análisis no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las concentraciones analizadas (Tabla 5) al comparar las medias de los porcentajes de recobrado con el 100 % teórico adicionado, puesto que en todos los casos, la t experimental resultó inferior al valor tabulado de 2,78. Esto permite decir que se recupera el 100 % de haloperidol al aplicar el método analítico.^{11,13}

Los porcentajes de recobrado del analito desde el hisopo hacia el disolvente de extracción se encontraron entre el 93 y 95 % y los coeficientes de variación entre 2 y 3 %, se reportó una media total de los recobrados de 94,34 % $\pm$ 0,61 %. Este resultado es satisfactorio teniendo en cuenta que se aceptan para este ensayo porcentajes de recobrado igual o mayores a 90 %.²

Los porcentajes de recobrado del analito depositado sobre la superficie se hallaron entre el 84 y 86 % y sus correspondientes CV se encontraron alrededor del 3 %. Estos resultados superan el 75 % de recobrado y el 12 % de CV aceptables según Shifflet y Shafiro,³ así como también, el 70 % de recobrado y el CV entre 5 y 10 % reportados por Kirsch para este ensayo.²

Se utilizó la prueba de Cochran para comparar las varianzas correspondientes a estos tres ensayos, se demostró que eran homogéneas entre sí y se obtuvieron valores de G de 0,321 3; 0,273 0 y 0,233 6 menores que el tabulado de 0,544 1. Lo cual

indicó que para ninguno de estos tres experimentos la concentración influye en la varianza de los resultados.

El ensayo de exactitud y precisión del recobrado del analito desde la superficie (procedimiento de muestreo y análisis), es una evaluación completa de todo el procedimiento, por lo tanto, si el resultado promedio del recobrado es de alrededor de un 85 %, la pérdida neta del analito durante todo el procedimiento es de un 15 %. Como este sesgo es constante en el intervalo de concentraciones analizadas en la validación, el resultado puede corregirse teniéndolo en cuenta.

Quedó demostrado que el método de análisis es exacto, se recobró el 100 % de haloperidol presente, entonces la pérdida de un 15 % de analito se encuentra distribuida entre el proceso de desorción del analito del hisopo (donde se pierde el 5 % de la cantidad inicial) y el proceso de recuperación del analito de la superficie (donde no se recupera el

Tabla 4. Resultados del ensayo de precisión intermedia.

	I	II	III	Prueba de Cochran
	$\bar{X} = 6,81$	$\bar{X} = 6,87$	$\bar{X} = 6,89$	$G_{exp.} = 0,443\ 5 \leq$
Día	$S^2 = 0,008\ 8$	$S^2 = 0,011$	$S^2 = 0,005$	$G_{tabla}(0,05; 14,3) =$
	CV = 1,38 %	CV = 1,5 %	CV = 1,03 %	0,479 8
	$\bar{X} = 6,85$	$\bar{X} = 6,82$	$\bar{X} = 6,88$	$G_{exp.} = 0,446\ 4 \leq$
Analista	$S^2 = 0,007\ 4$	$S^2 = 0,01$	$S^2 = 0,005$	$G_{tabla}(0,05; 14,3) =$
	CV = 1,25 %	CV = 1,47 %	CV = 1,03 %	0,479 8

Tabla 5 Resultado de las pruebas de exactitud.

Concentración (ppm)	3,00	5,00	7,00	9,00	11,00
Estadígrafos	$\bar{X}_r = 100,25\ %$	$\bar{X}_r = 100,32\ %$	$\bar{X}_r = 100,86\ %$	$\bar{X}_r = 101,4\ %$	$\bar{X}_r = 98,84\ %$
(a)	t r = 0,76	t r = 1,22	t r = 1,29	t r = 1,56	t r = 2,33
fase móvil	$S^2_r = 0,84$	$S^2_r = 0,53$	$S^2_r = 2,22$	$S^2_r = 4,30$	$S^2_r = 1,25$
	CV r = 0,92 %	CV r = 0,73 %	CV r = 1,49 %	CV r = 2,04 %	CV r = 1,10 %
Estadígrafos	$\bar{X}_r = 93,31\ %$	$\bar{X}_r = 94,00\ %$	$\bar{X}_r = 94,61\ %$	$\bar{X}_r = 94,77\ %$	$\bar{X}_r = 95,03\ %$
(b)	t r = 5,80	t r = 6,95	t r = 5,55	t r = 4,08	t r = 4,27
cloroformo	$S^2_r = 6,66$	$S^2_r = 3,73$	$S^2_r = 4,72$	$S^2_r = 8,22$	$S^2_r = 6,76$
	CV r = 2,77 %	CV r = 2,05 %	CV r = 2,30 %	CV r = 3,03 %	CV r = 2,74 %
Estadígrafos	$\bar{X}_r = 84,07\ %$	$\bar{X}_r = 85,70\ %$	$\bar{X}_r = 84,56\ %$	$\bar{X}_r = 86,01\ %$	$\bar{X}_r = 85,19\ %$
(c)	t r = 12,00	t r = 11,67	t r = 12,73	t r = 12,28	t r = 12,08
cloroformo	$S^2_r = 8,80$	$S^2_r = 7,51$	$S^2_r = 7,35$	$S^2_r = 6,49$	$S^2_r = 7,52$
	CV r = 3,53 %	CV r = 3,20 %	CV r = 3,21 %	CV r = 3,22 %	CV r = 3,22 %

(a) Recobrado del método analítico. (b) Recobrado del analito desde el hisopo hacia el disolvente de extracción. (c) Recobrado del analito desde la superficie. r Recobrado.

10 % del total de analito presente en la superficie). Se encontró, por lo tanto, como la vía fundamental de las pérdidas el proceso de recuperación del analito de la superficie del acero hacia el material del hisopo.

Especificidad

Ninguna de las posibles interferencias evaluadas: el algodón de la cabeza del hisopo, el cloroformo de extracción y el placebo, afecta la determinación del haloperidol. En el cromatograma de una disolución de este producto en fase móvil sólo se observa su señal a un tiempo de retención de 4 min y la señal correspondiente al cloroformo tiene un tiempo de retención de 2,7 min (Fig. 1). Ni el placebo ni el algodón brindan señal significativa alguna al ser evaluados según el procedimiento.

El tratamiento dado a las muestras de placebo, principio activo y polvo de tabletas se correspondió con las más severas condiciones de limpieza a la que estará sometido el residuo en los equipos de producción. Es importante determinar si durante la limpieza el principio activo experimenta alguna transformación, puesto que de ser así, parte del residuo de interés no sería determinado con el método de análisis.

Estos resultados (Tabla 6) son un indicio de que no existe degradación del haloperidol con el tratamiento aplicado, tanto en el caso de la materia prima como en el del polvo de tabletas, ya que no se observó ninguna otra señal aparte de la correspondiente al tiempo de retención del haloperidol y las comparaciones de las concentraciones de las muestras con el control correspondiente no arrojaron diferencias estadísticas.

La similitud en la posición e intensidad de las señales de los espec-

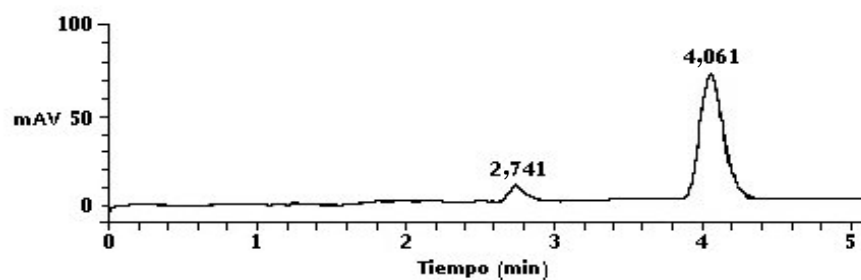


Fig. 1. Análisis de una muestra de limpieza de haloperidol.

tros IR (Tabla 7) del haloperidol sustancia de referencia y del tratado corroboraron los resultados obtenidos con el análisis cromatográfico de las muestras. Por tanto, el residuo de haloperidol que permanece sobre la superficie de los equipos luego de la limpieza no se encuentra degradado.

CONCLUSIONES

Los límites de detección y cuantificación fueron 1,25 y 2,5 ppm, respectivamente.

El método analítico para la cuantificación del principio activo en las muestras de limpieza fue lineal, exacto y preciso porque cumplió con los límites de aceptación establecidos.

Los resultados obtenidos durante el ensayo de recobrado y repetibilidad del procedimiento de muestreo desde la superficie y desde el hisopo resultaron superiores a los reportados. Se obtuvo una media total de recobrado en la superficie de 85,11 % con un CV de 2,32 % y para el caso de recobrado y repetibili-

Tabla 7. Principales señales en el espectro infrarrojo del haloperidol tratado y sin tratar.

Haloperidol					
Sin tratar			Tratado		
No.	Frecuencia (cm ⁻¹)	Intensidad	No.	Frecuencia (cm ⁻¹)	Intensidad
1	3113,51	83,24	1	3112,55	83,23
2	2953,45	79,42	2	2953,45	79,00
3	2915,84	80,00	3	2915,84	79,58
4	2838,70	78,01	4	2838,70	77,67
5	2821,35	75,05	5	2821,35	74,61
7	1910,15	88,96	7	1911,11	88,85
8	1680,66	44,99	8	1680,66	44,07
9	1596,77	68,59	9	1596,77	68,20
21	1219,76	53,71	21	1219,76	52,99
35	826,35	33,88	35	826,35	32,71

Tabla 6. Resultados del análisis de las muestras en las condiciones cromatográficas de trabajo.

Muestras	Área media	Concentración (ppm)	Observaciones
Haloperidol	13,68	7,01	Sólo la señal del haloperidol.
Haloperidol tratado	14,55	7,45	Sólo la señal del haloperidol.
Comparación		$t_{exp.} = 1,64 \leq t_{tab.} 2,78$	
Tabletas	13,35	6,91	Sólo la señal del haloperidol.
Tabletas tratadas	14,91	7,72	Sólo la señal del haloperidol.
Comparación		$t_{exp.} = 1,16 \leq t_{tab.} 2,78$	
Placebo	—	—	No aparece ninguna señal.

dad del hisopo hacia el disolvente 94,34 % con un CV de 2 %. El procedimiento de hisopado de la superficie fue la vía fundamental de pérdida del analito.

El procedimiento de muestreo y análisis del residuo de haloperidol fue específico para el analito de interés en presencia de los posibles interferentes.

Durante la limpieza de los equipos de producción no apareció ninguna interferencia en la determinación producto del placebo. No ocurrió degradación del analito, por lo que no existió tampoco interferencias debido a esto.

Con todo lo anterior se demuestra que a escala de laboratorio el método para muestrear y analizar haloperidol en residuos de limpieza de los equipos de producción puede utilizarse para recuperar y cuantificar el residuo que permanece sobre la superficie de los equipos.

AGRADECIMIENTOS

A la Lic. Elsa Díaz Águila por la colaboración brindada para la realización del trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Food and Drug Administration. Guide to inspections. Validation of Cleaning Processes. Office of Regulatory Affairs, Office of Regional Operations, Rockville, MD, July, 1993.
2. Kirsch R.B., Validation of Analytical Methods used in Pharmaceutical Cleaning Assessment and Validation. *Pharmaceutical Technology*, Analytical Validation, 41-46, 1998.
3. Shifflet M.J. and Shapiro M., Development of Analytical Methods to Accurately and Precisely Determine Residual Active Pharmaceutical Ingredients and Cleaning Agents on Pharmaceutical Surfaces. http://www.americanpharmaceuticalreview.com/current_issue/2_april_2002/Shifflet_article.html.
4. United States Pharmacopoeia 25 and National Formulary 20. Second Supplement, United States Pharmacopoeia Convention Inc., 2002.
5. Jenke D.R.J., Chromatographic methods validation: A review of current practices and procedures: I. General concepts and guidelines. *Liquid Chromatography and Technology*, 5, 719-737, 1996.
6. LeBlanc D.A., Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for Cleaning Validation of Finished drug Products. *Pharmaceutical Technology*, 22, 136-148, 1998.
7. LeBlanc D.A., Setting Acceptance Criteria, in Validation Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing. Interpharm Press, Englewood, CO, 135-150, 2000.
8. LeBlanc D.A., Establishing Scientifically justified acceptance Criteria for the cleaning Validation of APIs. *Pharmaceutical Technology*, 160-168, 2000.
9. González. H.R., Validación Métodos Analíticos. Compendio Informativo. Consultoría Biomundi, Instituto de Documentación e Información Científica y Tecnológica, agosto, 2002.
10. Castro C. M., Gascón F. S., Pujol F. M., et al., Validación de Métodos Analíticos. Monografía sección catalana de la asociación de farmacéuticos de la AEFI, 1-94, 1989.
11. Jenke D.R.J., Chromatographic methods validation: A review of current practices and procedures: II. Guidelines for primary validation parameters. *Liquid Chromatography and Technology*, 5, 737-757, 1996.
12. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Validación de los métodos analíticos. 1-73, 1991.
13. González H.R., Nuevas P.L., Paneque Q.A., Velez C.H., Protocolo de Validación de Métodos Analíticos. Dpto. de Análisis, Centro de Química Farmacéutica, 1999.



SERVICIOS TECNICOS DESTACADOS
MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

NUEVO SERVICIO DE CONSERVACION ESTRUCTURAL DEL TRANSPORTE

Centro de Estudios Anticorrosivos y Tensioactivos, Universidad de Matanzas "Camilo Cienfuegos".

La conservación de los vehículos contra el deterioro es una práctica que emplean muchos países, incluyendo aquellos de un elevado desarrollo económico.

El Centro de Estudios Anticorrosivos y Tensioactivos oferta un nuevo servicio técnico sustentado en el empleo de productos desarrollados en sus propias instalaciones, que tiene como objetivo alargar la vida de la estructura de los vehículos automotores.

Actividades que incluye el servicio:

- ✓ Identificación y solución de los problemas de diseño anticorrosivo.
- ✓ Identificación y solución de los problemas de corrosión y protección de los recubrimientos de pintura y otros tipos de recubrimientos.
- ✓ Eliminación del óxido y de los puntos de corrosión.
- ✓ Protección a componentes huecos y áreas cerradas.
- ✓ Protección de partes inferiores del vehículo.
- ✓ Aplicación de recubrimiento impermeabilizante y abrillantador de pinturas con ceras nacionales.

Para mayor información:

Dpto. Comercial, CEAT, Universidad de Matanzas, Autopista a Varadero km 3½.
Teléfono: (45) 261 013 ext. 326; Correo electrónico: merca.ceat@umcc.cu