



TESIS

**"CALIDAD DE LAS CAPSULAS DE DICLOXACILINA 500 MG DISTRIBUIDAS
EN LA CLINICA PRO-VIDA ESSALUD MEDIANTE EL METODO DE
ESPECTROFOTOMETRIA UV-VIS"**

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Bachiller: OLAZO ZORRILLA, JESSICA YULI

ASESOR: QF. GRANDE ORTIZ MIGUEL.

LIMA – PERÚ

2016

DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis a mis padres porque ellos han dado razón a mi vida, por sus consejos, su apoyo incondicional. Todo lo que soy hoy es gracias a ellos y a mis hermanos, son lo mejor y lo más valioso que Dios y la Virgen me ha dado.

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente al Q.F. Miguel Grande por compartir su experiencia académica, por su tiempo y apoyo recibido durante el desarrollo del trabajo y todas las personas que siempre estuvieron apoyando a mantenerme dentro del camino de la educación.

RESUMEN

Introducción: El medicamento es el recurso terapéutico más utilizado en el ámbito sanitario, lo que implica que la inmensa mayoría de la población, está expuesta en mayor o menor medida a los beneficios y también a los riesgos inherentes al uso del medicamento, de ello deviene la importancia de la calidad de los medicamentos, para que así no se tengan consecuencias negativas en la población.

Por lo tanto, uno de los criterios para esta evaluación es medir la cantidad del principio activo de un producto farmacéutico mediante parámetros que sólo se consigue en un proceso de control de calidad.

Objetivo: Evaluar la calidad de las capsulas de dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud mediante el método de espectrofotometría UV-VIS, en el periodo de octubre 2015 a febrero 2016.

Métodos: .Se empleó un método validado para el de análisis: de identificación y cuantificación del analito dicloxacilina en las muestras de capsulas de dicloxacilina 500 mg mediante análisis por espectrofotometría UV-VIS, tomando como referencia la las farmacopeas internacionales.

Resultados: Las muestras analizadas pertenecieron a dos laboratorios farmacéuticos nacionales. El laboratorio Naturales y Genéricos (NATURGEN), presentó un valor promedio de 483.72 mg/cap, correspondiente al 96.74% de la cantidad rotulada, mientras que el laboratorio IQFARMA, obtuvo como resultado promedio 489.69 mg/cap, equivalente a 97.93% de la cantidad rotulada, lo cual nos permite afirmar que ambos medicamentos genéricos distribuidos en la Clínica Pro-Vida EsSalud cumplieron con

los criterios de calidad según el método propuesto, correspondiente a la identificación y cuantificación del principio activo dicloxacilina.

Conclusiones: Las cápsulas de dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro-Vida – EsSalud cumplen con el criterio de calidad según el método propuesto.

ÍNDICE

CARATULA.....	I
DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
RESUMEN.....	IV
INDICE DE TABLAS.....	IX
INDICE DE GRAFICOS.....	X
INTRODUCCION.....	XI
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.1 Descripción de la Realidad Problemática.....	13
1.2 Formulación del Problema.....	17
1.3 Objetivos de la Investigación.....	17
1.3.1 Objetivo General.....	17
1.3.2 Objetivos Específicos.....	17
1.4 Hipótesis de la Investigación.....	17
1.4.1 Hipótesis General.....	17
1.4.2 Hipótesis Específicas.....	18
1.5 Justificación e importancia de la Investigación.....	18
1.5.1 Justificación de la Investigación.....	18
1.5.2 Importancia de la Investigación.....	20

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	22
2.1 Antecedentes de la Investigación.....	22
2.2 Bases teóricas.....	27
2.2.1 Control de Calidad.....	27
2.2.2 Productos Farmacéuticos.....	28
2.2.3 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).....	29
2.2.4 Dicloxacilina.....	32
2.2.4.1 Propiedades físicas y químicas.....	32
2.2.4.2 Acción farmacológica.....	32
2.2.4.3 Mecanismo de acción.....	33
2.2.4.4 Farmacocinética y Farmacodinamia.....	33
2.2.4.5 Indicaciones.....	34
2.2.4.6 Contraindicaciones.....	35
2.2.4.7 Reacciones Adversas.....	35
2.2.4.8 Interacciones.....	36
2.2.5 Espectrofotometría.....	36
2.2.5.1 Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible.....	37
2.2.5.2 Transmitancia (T).....	38
2.2.5.3 Absorvancia (a).....	39
2.3 Términos básicos.....	40

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	43
3.1 Tipo de investigación.....	43
3.1.1 Método.....	43
3.1.2 Técnica.....	43
3.1.3 Diseño.....	44
3.2 Población y muestra de la Investigación.....	44
3.2.1 Población.....	44
3.2.2 Muestra.....	44
3.3 Variables e indicadores.....	44
3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	45
3.4.1 Técnicas.....	45
3.4.1.1 Identificación y Cuantificación de dicloxacilina de 500 mg Cápsulas.....	45
3.4.1.2 Validación de la metodología analítica.....	46
3.4.2 Instrumentos.....	48
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	50
4.1 Presentación, análisis e interpretación de resultados.....	50
DISCUSION.....	64
CONCLUSIONES.....	66
RECOMENDACIONES.....	67
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
ANEXOS.....	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla

1)	Datos de la muestra Laboratorio Naturgen.....	50
2)	Datos de la muestra Laboratorio IQfarma.....	50
3)	Peso promedio Laboratorio Naturgen.....	51
4)	Peso promedio Laboratorio IQfarma.....	53
5)	Pesos de las muestras de dicloxacilina laboratorio Naturgen....	55
6)	Pesos de las muestras de dicloxacilina laboratorio IQfarma.....	55
7)	Lectura de las muestras - laboratorio Naturgen.....	58
8)	Lectura de las muestras - laboratorio IQfarma	58
9)	Datos obtenidos del estándar.....	59
10)	Cuantificación del principio activo en cápsulas de dicloxacilina500 mg laboratorio Natugen.....	59
11)	Cuantificación del principio activo en cápsulas de dicloxacilina 500 mg laboratorio IQfarma.....	60
12)	Prueba de especificidad.....	60
13)	Prueba de linealidad.....	61
14)	Resultados de la prueba de linealidad.....	62
15)	Prueba de exactitud.....	62
16)	Prueba de precisión.....	63

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Tabla

1)	Estructura de la dicloxacilina.....	32
2)	Partes del espectrofotómetro.....	37
3)	Espectrofotometría Uv-Vis.....	39
4)	Preparación del estándar.....	56
5)	Preparación de la muestra.....	57
6)	Curva de calibración.....	61

INTRODUCCIÓN

En el Perú existe una red nacional de laboratorios oficiales de control de calidad que esta constituida por el Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud, Laboratorio HYPATIA S.A., Laboratorio INASSA S.A.C (International Analytical Services), Laboratorio MICRO BIOL S.A. y Laboratorio SAT S.A.C (Sociedad de Asesoramiento Técnico). Estas entidades se dedican a brindar servicios de ensayos de control de calidad de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.

Los productos farmacéuticos se constituyen en el recurso terapéutico más utilizado en el ámbito sanitario, lo que implica que la inmensa mayoría de la población, está expuesta en mayor o menor medida a los beneficios y también a los riesgos inherentes al uso del medicamento, de ello deviene la importancia de la calidad de los medicamentos, para que así no tengan consecuencias negativas en la población.

Por lo tanto, uno de los criterios para esta evaluación es medir la cantidad del principio activo de un producto farmacéutico mediante parámetros que sólo se consigue en un proceso de control de calidad.

El presente trabajo se desarrolló con el fin de demostrar la calidad de las capsulas de dicloxacilina, lo que implica medir la cantidad de principio activo y su concentración mediante el método de espectrofotometría UV-VIS, dando resultados confiables y además ser un método alternativo que los laboratorios farmacéuticos tienen para la evaluación de los productos farmacéuticos.

Se efectuó además la validación de la técnica analítica empleada en la identificación y cuantificación del principio activo, evaluándose los parámetros de linealidad, rango, exactitud, precisión y especificidad.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

El reconocimiento de la salud como derecho humano fundamental, conlleva a la responsabilidad del estado de garantizar el acceso a la atención y a los medicamentos.

El medicamento es el recurso terapéutico más utilizado en el ámbito sanitario, lo que implica que la inmensa mayoría de la población, está expuesta en mayor o menor medida a los beneficios y también a los riesgos inherentes al uso de medicamentos, es por esa situación que, viendo una elevada frecuencia y la extensión de su uso entre la población, se justifica la importancia de utilizar medicamentos eficaces y seguros. ⁽¹⁾

La calidad puede definirse como la capacidad de un producto o de un servicio de satisfacer las necesidades del usuario. Para obtener una calidad duradera, es necesario establecer un sistema de garantía de calidad, el mismo que se define como el establecimiento de un conjunto adecuado de disposiciones pre-establecidas y sistemáticas, destinadas a dar confianza en la obtención de la calidad requerida. Sin embargo, aun la aplicación estricta de un sistema adecuado de garantía de calidad no exime del control al producto terminado, ya que a pesar de todas las precauciones que se puedan tomar a nivel de la fabricación o la preparación de los productos farmacéuticos, los pacientes y los profesionales de la salud no están a salvo de los incidentes que se presentan en las distintas etapas del proceso. ⁽²⁾

Es por ello la importancia de tener un medicamento de calidad y sobre todo si es un antimicrobiano. La calidad deficiente perjudica a la salud y lamentablemente, es muy frecuente en muchos países.

Existen normas de calidades aceptadas, relativas al análisis de fármacos publicadas en varias farmacopeas, como la de los Estados Unidos, Británica, Europea y otras farmacopeas internacionales. Los criterios de calidad son: identidad, pureza, actividad microbiana, uniformidad de la forma farmacéutica, biodisponibilidad y estabilidad. Todos estos aspectos de la calidad pueden verse afectados por el proceso de fabricación, el envasado, el almacenamiento y otros factores relacionados.

Una calidad deficiente puede dejar al medicamento sin efecto terapéutico y puede ocasionar reacciones adversas o tóxicas; éstas, a su vez, pueden producir daños a los pacientes prolongando su enfermedad o induciendo un nuevo problema de salud. La garantía de la calidad de los medicamentos se logra por medio de la aplicación de prácticas adecuadas de adquisición, almacenamiento y distribución, y el seguimiento y la rectificación de los problemas de calidad de los fármacos.

Según lo publicado por el diario Gestión en su edición del 22 de abril del 2013, el precio unitario en el mercado privado de medicinas genéricas en Chile es un dólar, mientras que en el Perú es de dos dólares en los últimos 5 años según fuente establecida por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID):⁽³⁾

La dicloxacilina es una penicilina semisintética perteneciente a la familia de las isoxazolicas (cloxacilina, flucloxacilina), que como todas ellas se activan por vía oral y es un ácido-resistente frente a las bacterias gram-positivas o gram-negativas productoras de beta-lactamasas. Su absorción digestiva es rápida pero irregular, luego de su administración oral se difunde bien a la sangre y los tejidos. Como todas estas penicilinas isoxazólicas también llamadas antiestafilocócicas, por su selectividad bactericida sobre el *S. aureus* (potencia inhibitoria 0,1mg/mL), tiene una vida media corta 0,5-1,0 hr, una elevada unión a las proteínas (90%-95%) y su eliminación es amplia (60%-80%) y rápida (6 horas) por vía renal. La dicloxacilina es activa contra algunos cocos grampositivos, entre los que se incluyen la mayor parte de las cepas de *Streptococcus beta hemolítico*, neumococos y estafilococos sensibles a la penicilina G. Su espectro antimicrobiano es bastante más reducido que el de la penicilina G. ⁽⁴⁾.

El uso en piel y tejido celular subcutáneo nos permite controlar infecciones que si no fueran atendidas a tiempo, llevaría a la pérdida de la zona afectada (amputación de miembro)

En el Perú de acuerdo al Artículo 45° de la Ley 29459 Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, el control de calidad del primer lote que ingrese al mercado, después de una inscripción o reinscripción, debe sustentarse mediante ensayos de control de calidad. Asimismo según el Art. 159° del D.S. 016-2011-S.A. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia sanitaria de los Productos Farmacéuticos,

Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, el análisis de la calidad de estos productos se realizará en el Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC) del Instituto Nacional de Salud y en los laboratorios autorizados pertenecientes a la red nacional de laboratorios oficiales de control de calidad.

Los procedimientos específicos a seguir para la realización de dichos análisis, se sujetan a lo dispuesto en las técnicas analíticas farmacopéicas o técnicas analíticas propias autorizadas en el registro sanitario por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), y guías generales para el control de calidad vigentes de productos sujetos a control. Los resultados son reportados mediante el documento técnico sanitario denominado Informe de Ensayo.

En el marco de esa reglamentación el CNCC realiza los análisis del control de calidad, empleando equipos de última generación y personal altamente calificado, usando materiales de referencia como los estándares primarios de la farmacopea de los Estados Unidos, cepas de referencia ATCC, así como patrones trazables a patrones nacionales e internacionales. Los análisis son realizados de acuerdo con diversas obras oficiales, técnicas indicadas por el fabricante y según normas nacionales e internacionales, aplicando el sistema de calidad basado en la ISO/IEC 17025 y la BPL de la OMS, en todos sus procesos.

(5)

1.2 Formulación del Problema

¿Cuál será la calidad de las capsulas de dicloxacilina distribuidas en La Clínica PRO-VIDA Es Salud?

1.3 Objetivos de la Investigación

1.3.1 Objetivo General

Evaluar la calidad de las capsulas de dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud mediante el método de espectrofotometría UV-VIS, en el periodo de octubre 2015 a febrero 2016.

1.3.2 Objetivos Específicos

OE1 Identificar la presencia del principio activo Dicloxacilina 500 mg en cápsulas de dicloxacilina distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud mediante el método de espectrofotometría UV-VIS.

OE2 Determinar la concentración de principio activo dicloxacilina en cápsulas de distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud mediante el método de espectrofotometría UV-VIS.

OE3 Validar el método de espectrofotometría UV-VIS empleado para la evaluación de la calidad de las cápsulas de Dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud.

1.4 Hipótesis de la Investigación

1.4.1 Hipótesis General

Las cápsulas de dicloxacilina distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud cumplirían con las exigencias de calidad establecidas por obras oficiales de control de calidad y antecedentes relacionados.

1.4.2 Hipótesis Específicas

HE1 Las cápsulas de dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud presentarán el principio activo dicloxacilina.

HE2 Las cápsulas de dicloxacilina distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud presentarán concentraciones de dicloxacilina dentro de los límites permisibles que indican las farmacopeas internacionales y antecedentes relacionados.

HE3 El método de espectrofotometría UV-VIS empleado para la evaluación de la calidad de las cápsulas de Dicloxacilina 500 mg distribuidos en la Clínica Pro-Vida EsSalud en el periodo de Octubre 2015 a Febrero de 2016 se encontraría validado.

1.5 Justificación e importancia de la Investigación

1.5.1 Justificación de la Investigación

La finalidad de esta tesis es conocer la calidad del medicamento dicloxacilina el cual debe obedecer a las normas técnicas y a las especificaciones definidas por el fabricante para su uso.

Si un medicamento es de mala calidad, esto puede ser perjudicial en el paciente empeorando su estado de salud, aparición de otras enfermedades, e intoxicaciones que podrían llevar a la muerte.

La distribución de medicamentos presuntamente falsificados, de etiquetado engañoso, o de imitación plantea un problema de salud pública, porque su contenido puede ser peligroso por la ausencia de

principios activos. Las consecuencias de su uso pueden ser el fracaso terapéutico por ejemplo en el caso de los antipalúdicos con insuficientes ingredientes activos pueden contribuir a aumentar la fármaco-resistencia o incluso la muerte.

La enorme dificultad para conocer los canales de fabricación y distribución de medicamentos de mala calidad no permite detener fácilmente su circulación en el mercado. Un solo caso de falsificación de medicamentos es inaceptable, ya que indica que el sistema de suministro de productos farmacéuticos en el cual fue detectado es vulnerable. Peor aún, se rompe la credibilidad de las autoridades nacionales de salud y de las encargadas de hacer cumplir la ley.

En 2010, la Asamblea Mundial de la Salud creó un grupo de trabajo de estados miembros encargado de examinar la función de la OMS en la tarea de garantizar la disponibilidad de productos médicos de calidad, seguros, eficaces y asequibles, y prevenir y controlar la circulación de productos médicos con problemas de calidad, seguridad y eficacia, como los medicamentos de calidad sub-estándar con etiquetado engañoso, falsificados o de imitación exclusivamente desde una perspectiva de salud pública y sin considerar aspectos relacionados con el comercio y la propiedad intelectual.⁽⁶⁾

Por lo que la finalidad de esta tesis es conocer el nivel de la calidad de las capsulas de dicloxacilina 500 mg genérico mediante el método de

espectrofotometría UV-VIS que se distribuyen en la Clínica Pro-Vida EsSalud.

1.5.2 Importancia de la Investigación

En la evaluación de los estudios de calidad de antimicrobianos se ha podido corroborar la precariedad y escasez de los estudios realizados en el Perú a pesar que es un tema que la OMS viene impulsando desde hace mucho tiempo.

Así mismo hay muchos obstáculos que se tienen que vencer ya sea en el marco legal, como en los estudios científicos,

La Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios N.º 29459, publicada en noviembre de 2009, orienta la regulación de estos productos, A través de esta Ley se ha modificado los aspectos más cuestionados, al establecer requisitos para solicitar el registro sanitario de productos farmacéuticos que son necesarios para garantizar su eficacia, seguridad y calidad, incluyendo también los plazos necesarios para su evaluación y que el costo de la tasa por registro sanitario sea en función de lo que implique otorgar dicho registro, lo cual incluye también las actividades de control y vigilancia sanitaria.⁽⁷⁾

En estos últimos años el uso de los antimicrobianos es irracional ya que es un tema de adherencia terapéutica, considerándolos en algunos casos como medicamentos sub-estándar. Sabemos que si un medicamento no contiene la cantidad necesaria de principio activo se va a generar una

resistencia microbiana, por lo tanto es necesario identificar donde está el mayor problema ya sea por una mala prescripción o porque el medicamento no tiene los niveles de eficacia.

Las investigaciones en el campo de calidad donde implica la biodisponibilidad y bioequivalencia de un medicamento son escasas ya que en el Perú aún no se hacen estudios a profundidad sobre la calidad de un fármaco. Es una necesidad conocer la magnitud del problema para poder tomar conciencia y velar por la salud de los pacientes.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

MSc. Yaslenis Rodríguez Hernández,I MSc. Maikel Pérez Navarro,II DraC. Yania Suárez Pérez. Validación del método para control de calidad de dicloxacilina sódica en diclofenac cápsulas Ecuador 2014.Teniendo como objetivo desarrollar y validar un método por espectrofotometría UV útil para el control de calidad de dicloxacilina sódica en diclofenac cápsulas. Se utilizó el método por espectrofotometría UV directa basado en la determinación de una solución acuosa del analito a 274 nm; el cual fue una modificación del método de identificación establecido en la Farmacopea japonesa 2011, para la materia prima. Por tratarse de un método modificado se realizó su validación a través de los parámetros linealidad, precisión, exactitud y especificidad frente a los componentes de la formulación diclofenac cápsulas. Encontrándose como resultado que la concentración prefijada en el procedimiento propuesto como 100 % fue de 0,3 mg/mL de analito, lo cual está en correspondencia con la adecuada respuesta medida. En el espectro UV del dicloxacilina sódica se observaron dos máximos de absorción, a 274 nm y 283 nm. Se seleccionó el valor de 274 nm para la cuantificación. Se estableció una metodología analítica muy sencilla que permitiera obtener una solución transparente a partir de la forma terminada, de igual concentración a la solución de referencia. El cumplimiento satisfactorio de todos los criterios de

aceptación establecidos para los parámetros especificidad, linealidad, exactitud y precisión permitió demostrar la validez del método en estudio para el control de calidad de dicloxacina sódica en diclofenac cápsulas en el rango de 80 a 120 %.

Finalmente se llegó a la conclusión que el método por espectrofotometría UV-VIS resulta específico, lineal, exacto y preciso para su aplicación al control de calidad de dicloxacilina sódica en diclofenac cápsulas. ⁽⁸⁾

Delfino, M.R – Sarno, M C. Dosaje Espectrofotométrico de Amoxicilina en Comprimidos Farmacéuticos. Argentina 2009 En este estudio se empleó comprimidos de amoxicilina 500 mg, procedentes de la Planta de Medicamentos de Corrientes (PLAMECOR) por ser uno de los antibióticos beta-lactámicos de amplio espectro más usados en las prescripciones médicas. Los que son distribuidos entre los pacientes que concurren a los hospitales y centros de salud de la provincia. El método de referencia establecido por la USP (United States Pharmacopeia) y el ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) para cuantificar tanto el principio activo como su presencia en comprimidos es HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Performance) con detección UV.

La presencia del anillo fenólico en la estructura química de este beta-lactámico permite proponer agentes cromógenos con selectividad suficiente para su análisis químico. El principal constituyente del reactivo

de Folin-Ciocalteu es el ácido fosfomolibdo-túngstico, de color amarillo, que al ser reducido por los grupos fenólicos de la amoxicilina da lugar a un complejo de color azul intenso - azul de molibdeno - con máximo de absorción en 753 nm. Las muestras consistieron en disoluciones acuosas suficientemente diluidas de amoxicilina pura y en comprimidos, obtenidas usando agitación forzada a temperatura ambiente y posterior centrifugación.

El método resultó lineal en el rango estudiado, los ensayos efectuados con principio activo alcanzaron una recuperación de 99,43-101,67%. Repeticiones consecutivas para las tabletas de 500mg condujeron a un promedio de 500,32 mg con un coeficiente de variación (CV) de 0,41% para n= 10. La reproducibilidad intermedia ensayada para dos operadores y días diferentes fue considerada a fin de probar la robustez del método espectrofotométrico. Los espectros de absorción de soluciones de reactivo y de reactivo más placebo no mostraron diferencias, comprobándose que los excipientes utilizados polivinilpirrolido (PVP), estearato de magnesio, talco, celulosa microcristalizada, para la formulación de comprimidos son químicamente indiferentes. Esto pone de manifiesto la especificidad del método. Los resultados emergentes fueron contrastados frente a HPLC-UV, en condiciones propuestas por la farmacopea, con diferencias no significativas. Se concluye que la metodología analítica propuesta es aplicable tanto a la determinación de pureza del principio activo, como a la cuantificación de amoxicilina en

comprimidos farmacéuticos que la contengan como monodroga, con exactitud y precisión estadísticamente comparables a los del método de referencia⁽⁹⁾

En Este estudio Nacional realizado por Rosa Jackeline Córdova Bautista “Aplicación de la técnica analítica por espectroscopía nir para cuantificar dicloxacilina en cápsulas por 500 mg”, Lima Perú 2015, tenía como objetivo aplicar la técnica analítica por espectroscopia infrarrojo cercano para cuantificar Dicloxacilina 500mg cápsulas. Evaluando 3 lotes distintos de dicloxacilina cápsulas mediante esta técnica cuyos resultados fueron comparados, empleando el programa estadístico Minitab 16, con los resultados obtenidos por la técnica oficial por HPLC según la farmacopea USP37 NF32; para lo cual se aplicó la prueba estadística t de student en donde se obtuvo un P-valor > 0.05 para los tres lotes; concluyéndose que los resultados obtenidos de ambas técnicas son equivalentes a un 95% de confianza. Asimismo se evaluaron parámetros de validación para la técnica analítica por espectroscopía de infrarrojo cercano: La selectividad, linealidad, precisión y exactitud. Se demuestra mediante los procedimientos estadísticos utilizados, que la técnica analítica propuesta para cuantificación de Dicloxacilina es selectiva, porque no se evidencian que los excipientes interfieran en la identificación del espectro del principio activo, es lineal porque se obtiene un coeficiente de correlación $r = 0,994$; es precisa ya que para la repetibilidad se obtiene una RSD de 0,96%; y para la precisión intermedia se obtiene una RSD de 0,89%; y finalmente

es exacto porque se obtiene un porcentaje de recuperación de 99.93%. Cumpliendo los parámetros de validación establecidos, se comprobó la validez para la aplicación de la técnica analítica de espectroscopia por infrarrojo cercano⁽¹⁰⁾

Azañero Rodríguez, Giuliana Patricia, Chiroque Limaymanta, Magna Arsenia Detección y cuantificación de residuos antimicrobianos en tejido muscular de pollo en cuatro mercados de Lima Cercado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima 2010. En el presente estudio, se evaluó el uso de antimicrobianos como tratamiento terapéutico o profiláctico en animales de consumo masivo, como aves de corral (pollos), de vital importancia para la industria avícola ya que permite promover el crecimiento y crianza intensiva de dichos animales así como garantizar productos sanos y de buena calidad. Se siguieron la recomendaciones de las medidas de control del Consejo de las Comunidades Europeas, y realizó un muestreo de carne de pollo en cuatro zonas comerciales: Mercado Central, Supermercado Metro, Mercado Eco, Mercado La Aurora en Lima cercado, donde se tomaron cinco muestras de cada mercado, teniendo un total de veinte muestras. La metodología empleada para detectar la presencia o ausencia de residuos de antibióticos tuvo como referencia el método microbiológico de difusión de las cuatro placas, para luego cuantificarlos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados obtenidos por ensayo microbiológico fueron positivos ya que se obtuvo halos de inhibición en al menos una de las placas

ensayadas de cada muestra de 2 mm de ancho. Por el método cuantitativo por HPLC se obtuvieron resultados que sobrepasan el Límite Máximo de Residuos (LMR) para sulfametoxazol en 75% de las muestras (mayor a 100ug/Kg de músculo), para norfloxacino en 100% de las muestras (mayor a 100 ug/Kg de músculo) y para ciprofloxacino en 50% de las muestras (mayor a 100 ug/Kg de músculo).⁽¹¹⁾

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Control de Calidad.

Control de calidad, se puede definir como la capacidad de un producto o de un servicio para satisfacer las necesidades de un usuario. Para obtener una calidad duradera, es necesario establecer un sistema de garantía de calidad, el mismo que se define como “el establecimiento de un conjunto adecuado de disposiciones preestablecidas (estándares) y sistemáticas destinadas a dar confianza en la obtención de la calidad requerida. Los requisitos básicos de un correcto control de calidad contemplan desde: la calidad de los insumos o también llamada materia prima, este proceso debe realizarse en condiciones asépticas, es decir, con equipos libres de gérmenes. Las personas que tienen contacto con las muestras utilizan equipo de protección individual, como guantes, ropa y zapatos adecuados. Antes y después del muestreo se realiza una limpieza y desinfección de las áreas utilizadas para evitar la contaminación cruzada.

Los procesos de elaboración; se debe vigilar todo el proceso productivo y se debe evaluar los momentos más críticos. Para ello los profesionales de las áreas involucradas deben estar debidamente preparados para garantizar que el producto mantenga las especificaciones requeridas para el proceso.

Por último el producto terminado, se verifica todo el material de empaque (cajas, folletos, frascos, rótulos) para asegurar que los medicamentos lleguen completos y con la información correcta a los establecimientos de salud. Entre los factores evaluados se encuentran la cantidad, la identificación del producto y la conformidad del contenido con las instrucciones del empaque. Los métodos y los reactivos deben ser siempre los de primera elección, como se indica en las Farmacopeas que son los libros oficiales y pueden aplicarse directamente como están descritos. Sin embargo, también es posible utilizar otros métodos con el mismo objetivo, y en ese caso la nueva técnica o sus modificaciones sencillas deben validarse. En caso de litigio, el método de la Farmacopea es la única norma legal aplicable.

(12)

2.2.2 Productos Farmacéuticos.

¿Cómo aseguramos la calidad de los productos farmacéuticos? mediante un sistema de Garantía de Calidad, diseñado globalmente y aplicado en forma adecuada según las Buenas Practicas de Elaboración de Productos Farmacéuticos (BPM).

El sistema de Garantía de Calidad adecuado para la elaboración de medicamentos debe asegurar el diseño y desarrollo de los medicamentos, que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas, que se tomen todas las medidas adecuadas para la elaboración y se realicen todos los controles necesarios de los productos intermedios y del producto terminado y cualquier otro tipo de control durante el proceso, validándose todos ellos, y por último que se garantice que los medicamentos se almacenan y distribuyen de forma que su calidad se mantenga íntegra hasta la fecha de vencimiento.⁽¹³⁾

2.2.3 Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

Las Buenas Prácticas de Manufactura son un conjunto de normas que regulan la producción farmacéutica. Guían la organización del sistema de producción, la higiene de los procesos y los controles para asegurar la calidad sanitaria de los productos. Las BPM deben aplicarse en todas las etapas de la cadena industrial: en los procesos productivos, el equipo, la documentación, los materiales productivos y no productivos.

La norma de Garantía de Calidad asegura que los productos se elaboren de forma homogénea y se controlen para conseguir los niveles de calidad adecuados a su uso previsto. Se refieren tanto a la producción como al control de calidad.⁽¹⁴⁾

Los laboratorios deberán ser apropiados y estar diseñados,

construidos y mantenidos de acuerdo a las operaciones a realizar; con iluminación, temperatura, humedad y ventilación adecuadas.

En el Perú existen varias normas que regulan la producción, comercialización y distribución de los medicamentos, asimismo este conjunto de normas orientan la tarea de los laboratorios de control de calidad y esto les obliga a trabajar constantemente en la optimación de las técnicas para asegurar la calidad del producto farmacéutico.

La Ley N° 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (2009-11-26) establece un cambio sustantivo en el registro sanitario (RS) de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, al permitir que los productos que ingresen al mercado sean de calidad, seguros y eficaces para el uso de nuestra población. Antes el registro sanitario era automático y se esperaba un plazo de 7 días para que la emisión de la resolución lo acredite. Los requisitos solo era de una declaración jurada que garantice seguridad, eficacia y calidad, protocolo de análisis y proyecto rotulado. Ahora el registro sanitario se otorga previa evaluación de seguridad, eficacia y calidad de los productos farmacéuticos en un pazo de 60, 90 y hasta 365 días. Así mismo dentro los requisitos se debe tener; estudios de estabilidad, estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, certificado de BPM, proyecto de ficha técnica e inserto, información o estudio estudios y documentos que demuestren seguridad y eficacia

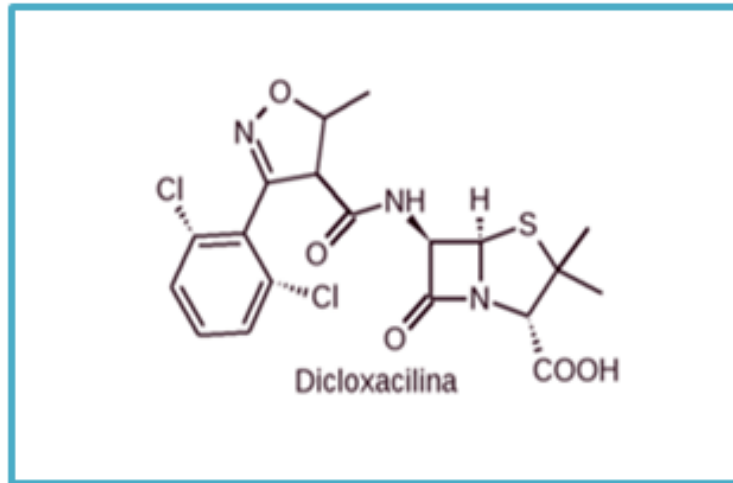
del producto según categoría. Es importante esta norma porque nos permite definir y establecer los principios, criterios y exigencias básicas sobre los productos farmacéuticos y afines de uso en seres humanos, en concordancia con la política nacional de salud, las cuales son prioridades dentro de las políticas sociales de salud.⁽¹⁵⁾

Se sabe que mediante Resolución Jefatural N° 277-2012-J-OPE/INS (2012-08 16) se aprobó el documento normativo REG-INS-026 "Reglamento de la Red de Laboratorios de Control de Calidad de Medicamentos y Afines del Sector Salud", por lo que según Reglamento actual de Organización y Funciones (ROF) del INS aprobado con DS N° 001-2003-SA, el Centro Nacional de Control de Calidad evalúa, supervisa autoriza y/o acredita laboratorios analíticos como integrantes de la Red de Laboratorios de Control de Calidad de Medicamentos y Afines del Sector Salud, para la emisión de protocolos de análisis de calidad y/o certificados de calidad sanitaria de los medicamentos y afines. Asimismo se establece que la red de laboratorios oficiales de control de calidad está integrada por el Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC) y aquellos laboratorios pertenecientes a los sectores público y no público que cuentan con autorización vigente concedida por el CNCC, previo cumplimiento con los requisitos mínimos exigidos en el sistema de evaluación a la que se someten para su autorización e incorporación como integrantes de la red

2.2.4 Dicloxacilina

2.2.4.1 Propiedades físicas y químicas

GRÁFICO N° 1: ESTRUCTURA DE LA DICLOXACILINA⁽¹⁶⁾



Fuente: Farmacología básica y clínica 2009.

Nombre químico	: ácido (3S,5R,6R)-6-[[3-(2-clorofenil)-5 metil-oxazol-4-carbonil]amino}-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxílico.
Fórmula molecular	: C ₁₉ H ₁₇ N ₃ Cl ₂ O ₅ S
Peso molecular	: 470.327
Característica	: Polvo cristalino blanco a blanquecino con un olor débil, se funde a unos 225°.
Solubilidad	: Completamente soluble en agua, en alcohol.

2.2.4.2 Acción farmacológica

Es un antibiótico penicilinas resistente que inhibe la biosíntesis de mucopéptidos de la pared celular, teniendo efecto bactericida en dosis adecuadas. Tiene una buena absorción oral, pero es afectada por los

alimentos. Alcanza niveles terapéuticos una hora después de su administración. Se difunde rápidamente en la mayoría de tejidos y fluidos del organismo. Se excreta sin cambios por la orina; una pequeña parte es excretada en la bilis. La dicloxacilina está indicada en las infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como impétigo, ántrax, forunculosis, celulitis, abscesos, heridas y quemaduras infectadas. La dosis recomendada es: Adultos 2 a 3 gr. por día (500 mg. cada 6 horas). Niños: 25–50 mg./Kg/día en cuatro tomas. Infecciones graves de 50–100 mg/Kg/día.⁽¹⁷⁾

2.2.4.3 Mecanismo de acción

La dicloxacilina es una penicilina anti-estafilocócica con actividad bactericida que actúa por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, su acción depende de la habilidad para llegar y unirse a las proteínas de unión a penicilinas, localizadas en la membrana interna de la pared bacteriana. Las proteínas de unión a penicilina (incluidas transpectidasas, carboxipeptidasas y endopeptidasas) son enzimas involucradas en el proceso terminal de ensamblaje de la pared bacteriana y remodelamiento de la pared durante el crecimiento y división celular.⁽¹⁸⁾

2.2.4.4 Farmacocinética y Farmacodinamia

La dicloxacilina es una penicilina isoxazólica resistente a las betalactamasas con acción bactericida contra gérmenes grampositivos y algunos gramnegativos; su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, interfiriendo en el paso final de la síntesis y en el reordenamiento de la pared celular en la fase de

crecimiento y división. La dicloxacilina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal; sin embargo, su absorción es reducida con la presencia de alimentos. Después de una dosis oral de 500 mg se alcanzan concentraciones pico plasmáticas de 10-18 mg por mL. Al administrar el doble de la dosis, la concentración plasmática puede llegar a duplicarse después de transcurrida una hora. Cerca de 95% de la dicloxacilina en la circulación se une a proteínas plasmáticas, la vida media plasmática es de aproximadamente 30 minutos en sujetos sanos, aunque en los neonatos tiende a prolongarse; la dicloxacilina cruza la barrera placentaria y es excretada por la leche materna. Hay una pequeña difusión hacia líquido cefalorraquídeo (LCR), la cual aumenta cuando hay inflamación de las meninges; comúnmente, pueden lograrse concentraciones terapéuticas en pleura, líquido sinovial y hueso. El metabolismo de la dicloxacilina es hasta cierto punto limitado y sus metabolitos son excretados a través de la orina por filtración glomerular y secreción tubular renal; cerca de 50% de la dosis por vía oral es excretada por la orina, y una pequeña cantidad por la bilis. Sólo pequeñas cantidades de dicloxacilina pueden ser retiradas a través de la hemodiálisis.⁽¹⁹⁾

2.2.4.5 Indicaciones

Dicloxacilina tiene acción bactericida contra gérmenes grampositivos, incluyendo estafilococos productores de betalactamasa, siendo éste su principal uso clínico; indicado para infecciones del tracto respiratorio

superior e inferior como: amigdalitis, faringitis, otitis, sinusitis, bronquitis subaguda, neumonías y bronconeumonías, así como en infecciones de la piel, tejidos blandos como abscesos mamarios y cutáneos, forunculosis, celulitis, heridas y quemaduras infectadas; también tiene aplicación terapéutica en otras infecciones en las que se sospecha de cocos piógenos, incluyendo osteomielitis, septicemia y artritis séptica⁽²⁰⁾

2.2.4.6 Contraindicaciones.

Se contraindica el uso de dicloxacilina en personas con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas o a las cefalosporinas.

2.2.4.7 Reacciones adversas.

La dicloxacilina como cualquier penicilina puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad siendo éstas los efectos adversos más comunes y probablemente sea la causa más frecuente de alergia medicamentosa; la reacción de hipersensibilidad se puede presentar en cualquier forma de dosificación y no necesariamente cuando exista una exposición previa conocida. La reacción, cuando se presenta en alguna persona, puede exponerla a mayor riesgo al administrarse otra penicilina, aunque no necesariamente debe repetirse en exposiciones posteriores. Pueden aparecer en orden de frecuencia decreciente las siguientes manifestaciones: erupción maculopapular, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia. Cuando se presenta anafilaxia, puede ser grave y de consecuencias fatales, aun con dosis

pequeñas, inclusive en pruebas cutáneas en las que se utilizan cantidades diminutas, aunque es más frecuente con la administración parenteral. Es necesario emprender medidas de urgencia pudiendo utilizar epinefrina, esteroides, líquidos intravenosos, oxígeno e inclusive intubación endotraqueal, dependiendo de la gravedad del caso. Otras reacciones adversas de las formas orales incluyen trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito, dispepsia, dolor epigástrico y diarrea.⁽²¹⁾

2.2.4.8 Interacciones

El uso concomitante de medicamentos con efecto bacteriostático como la tetraciclina puede antagonizar el efecto bactericida de la dicloxacilina. Asimismo, disminuye el efecto estrogénico de los anticonceptivos orales. El probenecid aumenta y prolonga los niveles de penicilina por disminución en la eliminación, debido a la competición de la secreción tubular renal de la dicloxacilina.⁽²²⁾

2.2.5 Espectrofotometría

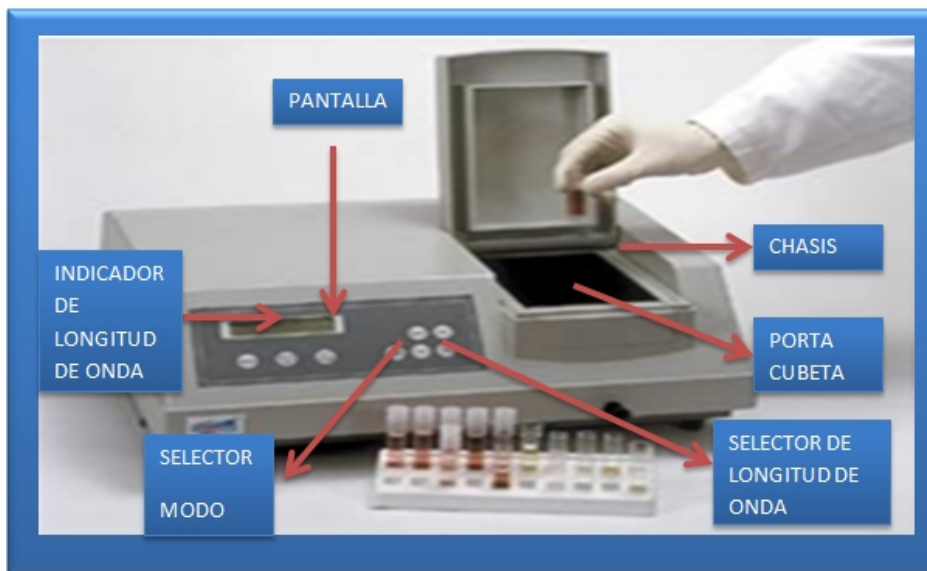
El espectrofotómetro se inventó en 1940, por Arnold J. Beckman y sus colegas en los Laboratorios National Technologies, la empresa que Beckman había comenzado en 1935. Fueron conducidos por el líder de proyecto Howard H. Cary. El espectrofotómetro fue el mayor descubrimiento de la compañía.

El espectrofotómetro es un instrumento usado en el análisis químico que sirve para medir, en función de la longitud de onda, la relación entre

valores de una misma magnitud fotométrica relativos a dos haces de radiaciones y la concentración o reacciones químicas que se miden en una muestra. También es utilizado en los laboratorios de química para la cuantificación de sustancias y microorganismos. Este instrumento tiene la capacidad de proyectar un haz de luz monocromática a través de una muestra y medir la cantidad de luz que es absorbida por dicha muestra. Esto le permite al operador realizar dos funciones: dar información sobre la naturaleza de la sustancia en la mezcla e indicar indirectamente qué cantidad de la sustancia que nos interesa está presente en la muestra.⁽²³⁾

GRÁFICO N° 2: ESPECTROFOTOMETRO

PARTES DE UN ESPECTROFOTOMETRO



Fuente: de información extraída del trabajo de investigación, elaboración propia

2.2.5.1 Espectrofotometría ultravioleta – visible

La espectrofotometría ultravioleta UV-Visible es una técnica analítica que permite determinar la concentración de un compuesto en soluciones. Se

basa que las moléculas absorben las radiaciones electromagnéticas y a su vez la cantidad de luz absorbida depende de forma lineal de la concentración. Para hacer este tipo de medidas se emplean un espectrofotómetro en el que se pueda seleccionar la longitud de onda de la luz que pasa por una solución y medir la cantidad de luz absorbida por la misma. La región UV se define como el rango de longitudes de onda de 145 a 400nm. Es una región de energía muy alta. Provoca daño al ojo humano así como quemadura común. Los compuestos con dobles enlaces aislados triples enlaces, enlaces peptídicos, sistemas aromáticos grupos carbonilos y a otros hetero-átomos tiene su máxima absorbancia en la región UV, por lo que esta es muy importante para la determinación cualitativa y cuantitativa de compuestos orgánicos.

En la región visible apreciamos el color visible de una solución y que corresponde a las longitudes de onda de la luz que trasmite, más no el que absorbe. El color que absorbe es el complementario del color que trasmite. Por lo tanto, para realizar de absorción es necesario utilizar la longitud de onda en la que absorbe luz la solución coloreada.⁽²⁴⁾

2.2.5.2 Transmitancia (%T)

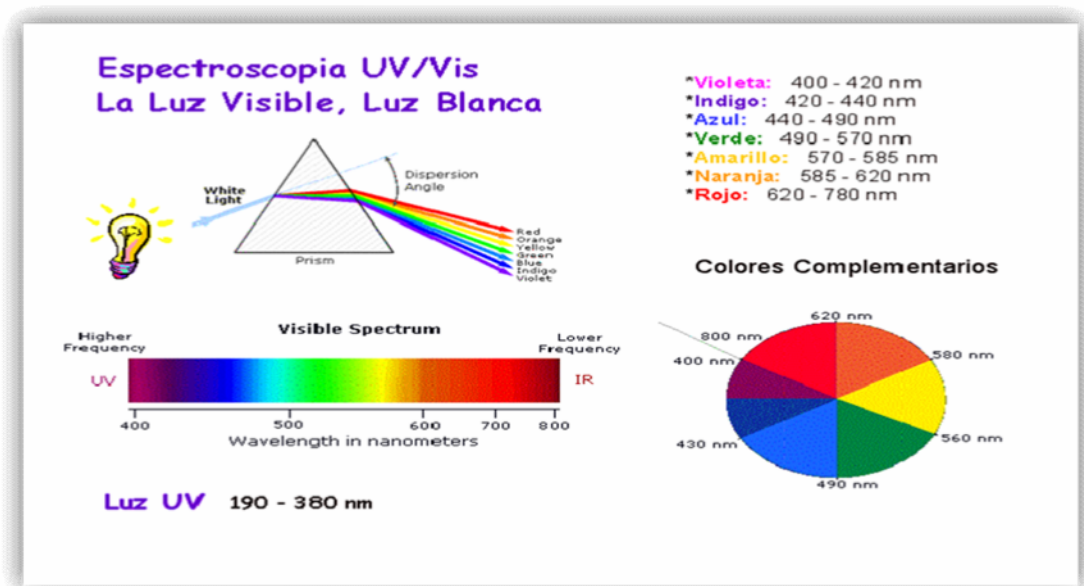
De una sustancia en solución es la relación entre la cantidad de luz transmitida que llega al detector una vez que ha atravesado la muestra, y la cantidad de luz que incidió sobre ella, se representa normalmente en tanto por ciento: % T. La transmitancia nos da una medida física de la relación de intensidad incidente y transmitida al pasar por la muestra. La

relación entre %T y la concentración no es lineal, pero asume una relación logarítmica inversa.

2.2.5.3 Absorbancia (A)

Es un concepto más relacionado con la muestra puesto que nos indica la cantidad de luz absorbida por la misma, y se define como el logaritmo de $1/T$, en consecuencia: $A = \log 1/T = -\log T = -\log I_t/I_o$. Cuando la intensidad incidente y transmitida son iguales ($I_o = I_t$), la transmitancia es del 100% e indica que la muestra no absorbe a una determinada longitud de onda, y entonces $A = \log 1 = 0$. La cantidad de luz absorbida dependerá de la distancia que atraviesa la luz a través de la solución del cromóforo y de la concentración de éste.

GRÁFICO N° 3: ESPECTROFOTOMETRIA UV-VIS



Fuente: Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, Light Sensitivity. 2008

2.3 Términos Básicos

Especificación técnica

Una especificación técnica es un documento en el que se describen detalladamente las características o condiciones mínimas que debe cumplir un producto, con el fin de crearlo, proveerlo y usarlo de manera estandarizada, permitiendo la interoperabilidad entre los datos y maximizando la calidad de la información.

Es decir el único documento que sustenta la eficacia y seguridad de un medicamento.

Medicamento

Los medicamentos son productos utilizados para la cura, prevención y diagnóstico de enfermedades. Estos productos tienen como base una o más sustancias denominado principio activo (fármaco).

El principio activo o fármaco es la que va a ejercer la acción farmacológica, también debemos saber que medicamento y droga no es lo mismo el termino droga designa a cualquier sustancia de origen animal, vegetal o mineral de donde es extraído el principio activo (fármaco).

Concentración

Concentración: es la cantidad del principio activo (fármaco) contenida en una unidad del medicamento en una capsula, comprimido, una ampolla o una medida de líquido.

Biodisponibilidad

Mide la capacidad del fármaco para desempeñar su actividad en el organismo. Está relacionada con el proceso de absorción del fármaco por el organismo y es analizada por dos aspectos básicos: la medida de la cantidad del fármaco que llega a la corriente sanguínea y la velocidad con que esto sucede. Es a partir de la corriente sanguínea que el fármaco llega al órgano sobre el cual deberá actuar. La biodisponibilidad es el resultado de la forma farmacéutica del medicamento, de su formulación y de su proceso de fabricación.

Cápsula

Son preparaciones sólidas conformadas de dos piezas de consistencia dura o suave compuesta de gelatina, que usualmente contienen una dosis del o los ingredientes activos. Están diseñadas principalmente para uso oral, pero este uso no es exclusivo. Pueden contener polvos, gránulos, esferas, líquidos o geles.

Medicamentos Genéricos o Multifuentes.

Son todos los medicamentos diferentes al innovador. Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multi-fuentes que hayan demostrado equivalencia in vivo o in vitro, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia (comercial) y pueden ser declarados intercambiables.

Medicamento de Marca.

Nombre dado por el fabricante. Generalmente tiene un símbolo que lo identifica como marca registrada, indicando que el nombre está protegido por derechos de propiedad y es considerado un patrimonio del laboratorio. Fijar esa marca en el consumidor es el desafío de los laboratorios para enfrentar la competencia en el mercado.

Los Antimicrobianos

Se definen, como medicamentos que destruyen los microorganismos o impiden su multiplicación o desarrollo.

La primera familia de medicamentos antibacterianos que aparecieron en la terapéutica son las penicilinas. El mecanismo de acción de las penicilinas consiste en una inhibición de la síntesis de la pared celular a través de la inhibición de la enzima transpeptidasa⁽²⁶⁾

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de investigación

3.1.1 Método

Observacional: porque se va a describir los resultados que arrojen las muestras cuando estén sean sometidas a exámenes estandarizados de espectrofotometría.

Estudio de análisis: porque se va a identificar la calidad y concentración de las capsulas de dicloxacilina.

Inductivo: se utilizará con muestras representativas, dando por resultado un todo, para la conclusión general; tomando como referencia las farmacopeas internacionales y antecedentes relacionados.

Transversal: El presente trabajo se llevó a cabo durante el periodo de octubre 2015 a febrero 2016.

3.1.2 Técnica

Cuantitativo: se evaluará con muestras representativas, en la cual obtendremos como resultado cifras porcentuales tomando como referencia a las farmacopeas internacionales.

Cualitativo: se identificará la presencia del analito dicloxacilicna en las muestras representativas, tomando como referencia la las farmacopeas internacionales.

3.1.3 Diseño

Estudio no experimental: porque no se va a manipular la variable por lo tanto solo observaremos el fenómeno tal y como se dan en su contexto natural para después analizarlo.

3.2 Población y muestra de la Investigación

3.2.1 Población.

Cápsulas de Dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro Vida – EsSalud.

3.2.2 Muestra

20 cápsulas de Dicloxacilina 500 mg genérico de dos laboratorios nacionales.

3.3. Variables e Indicadores:

Variable	Dimensiones	Indicadores
Calidad de las cápsulas de dicloxacilina 500 mg	<ul style="list-style-type: none">✓ Principio activo.✓ Concentración.✓ Evaluación de las cápsulas.	<ul style="list-style-type: none">✓ Positivo o negativo.✓ 90 -120 %✓ Cumple o no cumple

3.4 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos:

3.4.1 Técnicas

3.4.1.1 Identificación y Cuantificación de Dicloxacilina 500 mg

Cápsulas.

Preparación de la solución de referencia (SR):

- Pesar con exactitud aproximadamente 15 mg de dicloxacilina sódica estándar de referencia.
- Trasvasar a un matraz volumétrico de 50 mL.
- Añadir 20 mL de H₂O destilada y agitar por 5 min en baño ultrasónico.
- Completar con H₂O destilada a volumen y mezclar por inversión para obtener una concentración de 0,3 mg/mL (equivalente al 100 %).
- Leer la absorbancia a una longitud de onda de 274 nm.

Preparación de la muestra:

- Pesar una cantidad equivalente a 150 mg de dicloxacilina sódica a partir de las cápsulas y llevar a un matraz volumétrico de 100 mL.
- Añadir 50 mL de H₂O destilada y agitar por 5 min en baño ultrasónico.
- Completar a volumen y mezclar por inversión.
- Tomar una alícuota de 2 mL y trasvasar a un volumétrico de 10 mL.
- Completar a volumen con H₂O destilada.

- Leer la absorbancia a una longitud de onda de 274 nm.

En ambos casos se utiliza agua como blanco de corrección.

3.4.1.2 Validación de la Metodología Analítica

El método requirió una validación según los parámetros recomendados en la USP para la categoría I, pues está destinado al control de calidad de la dicloxacilina sódica. Los parámetros a evaluar fueron: linealidad, exactitud, precisión y especificidad.

- **Especificidad:** Se evaluó por duplicado las capsulas vacías de las muestras de dicloxacilina diluidas en agua destilada. La comparación se realizó de forma cualitativa (espectros UV) y cuantitativa (absorbancia a 274 nm).

Criterio de aceptación: Ninguno de los componentes de la matriz en estudio debe dar respuesta cuantificable como interferencia en el rango de interés analítico para el analito. La lectura de la capsula vacía no deben ser interferente en la señal del analito.

- **Linealidad del sistema:** Se analizaron cinco concentraciones de dicloxacilina sódica, en un rango de 80-120 % de la cantidad teórica declarada como 100 %. Se construyó una curva de calibración de respuesta analítica: absorbancia a 274 nm (y) vs. concentración teórica de analito expresada en % (x), se determinó: r (coeficiente de

correlación lineal), r^2 (coeficiente de determinación), a (intercepto) y b (pendiente), para el 99 % de confianza.

Criterios de aceptación:

$r = 0,99$ y $r^2 = 0,98$ y Con estos resultados se determinó el valor medio (\bar{f}) y la desviación estándar (DS) 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 calibración (5 puntos por triplicado de 80-120 % de absorbancia vs. concentración en %) y de recuperación (% recuperado vs. % teórico de los puntos equivalentes al 80, 100 y 120 %). Los resultados fueron procesados estadísticamente de igual forma que la curva de calibración de la linealidad del sistema.

Criterios de aceptación:

Exactitud: 97-103 %; CV 3,0 %

- **Precisión**

Repetibilidad: se evaluaron por triplicado el analito en la concentración equivalente al 100 %.

Criterio de aceptación:

CV 3,0 %.

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

3.4.2 Instrumentos

Equipos

- ❖ Micropipeta automática 100 uL - 1000 uL

Marca: Thermo Scientific Modelo: Finnpiquette

- ❖ Micropipeta automática 1000 uL - 5000 uL

Marca: Thermo Scientific Modelo: Finnpiquette

- ❖ Balanza analítica. Marca RADWAG Modelo AS 220.R2

- ❖ Espectrofotómetro UV- VIS,

Marca: Thermo Scientific Modelo: Helios Zeta UV-Vis

- ❖ Estándar de Dicloxacilina, lote; F566370

- ❖ Agua destilada

- ❖ Pipetas Volumétricas de 5mL y 10mL

- ❖ Matraces de 50mL, 100mL y 1000 mL

- ❖ Beakers de 50mL, 250mL y 1000mL

- ❖ Probeta de 100mL

- ❖ Luna de reloj

❖ Embudos de vidrio.

Otros

❖ Papel filtro Marca Whatman 42

❖ Cubeta de cuarzo para espectrofotómetro

❖ Pipeteador

❖ Pizetas

CAPÍTULO IV

PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1 Presentación, análisis e interpretación de resultados

TABLA N° 1: DATOS DE LA MUESTRA LABORATORIO NATURGEN

Descripción según DCI	N° LOTE	F. VENCIMIENTO	LABORATORIO
Dicloxacilina 500 mg	1060815	JUNIO 2018	Naturgen

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

TABLA N° 2: DATOS DE LA MUESTRA LABORATORIO IQFARMA

Descripción según DCI	N° LOTE	F. VENCIMIENTO	LABORATORIO
Dicloxacilina 500 mg	10307445	MARZO 2019	IQFARMA

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

TABLA N° 3: PESO PROMEDIO LABORATORIO NATURGEN.

N° Cápsula	Peso Cápsula Llena (mg)	Peso Cápsula Vacía (mg)	Peso del Contenido (mg)
Cápsula N° 1	706.9	92.2	614.7
Cápsula N° 2	697.6	97.7	599.9
Cápsula N° 3	700.8	96.2	604.6
Cápsula N° 4	704.9	98.7	606.2
Cápsula N° 5	724.4	97.3	627.1
Cápsula N° 6	691.2	95.8	595.4
Cápsula N° 7	718.0	95.9	622.1
Cápsula N° 8	688.1	93.3	594.8
Cápsula N° 9	700.7	94.8	605.9
Cápsula N° 10	715.7	94.3	621.4
Cápsula N° 11	703.8	100.4	603.4
Cápsula N° 12	694.0	92.4	601.6
Cápsula N° 13	684.4	96.2	588.2
Cápsula N° 14	718.5	94.5	624.0
Cápsula N° 15	722.3	98.4	623.9
Cápsula N° 16	717.8	97.8	620.0
Cápsula N° 17	699.6	89.8	609.8
Cápsula N° 18	696.1	97.9	598.2
Cápsula N° 19	716.6	95.0	621.6
Cápsula N° 20	730.8	96.3	634.5
Promedio			610.87
DS			12.8
CV%			2.1
Mínimo			588.2
Máximo			634.5

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

En la tabla N° 3, verificamos que todas las muestras del laboratorio Naturgen, tienen pesos diferentes. El contenido de las cápsulas varían en el rango de 588.2 mg a 634.5 mg, con una precisión expresada como CV% de 2.1%, por lo que el resultado cumple con lo especificado en el protocolo de análisis del producto terminado correspondiente al lote 1060815, laboratorio Naturgén "peso promedio contenido: 573.50 - 666.50 mg/cap".

TABLA N° 4: PESO PROMEDIO LABORATORIO IQFARMA

N° Cápsula	Peso Cápsula Llena (mg)	Peso Cápsula Vacía (mg)	Peso del Contenido (mg)
Cápsula N° 1	662.1	100.3	561.8
Cápsula N° 2	666.9	100.9	566.0
Cápsula N° 3	653.6	99.8	553.8
Cápsula N° 4	656.7	102.2	554.5
Cápsula N° 5	665	100.1	564.9
Cápsula N° 6	640.3	95.8	544.5
Cápsula N° 7	664.4	103.4	561.0
Cápsula N° 8	668.9	101.3	567.6
Cápsula N° 9	657.7	96.5	561.2
Cápsula N° 10	654.5	97.5	557.0
Cápsula N° 11	647.1	97.3	549.8
Cápsula N° 12	650.2	97.3	552.9
Cápsula N° 13	646.3	101.4	544.9
Cápsula N° 14	653.5	101.6	551.9
Cápsula N° 15	657.3	99.8	557.5
Cápsula N° 16	666.8	102.6	564.2
Cápsula N° 17	658.1	102.7	555.4
Cápsula N° 18	665.9	102	563.9
Cápsula N° 19	662.4	103.7	558.7
Cápsula N° 20	662.3	100.1	562.2
Promedio			557.69
DS			6.7
CV%			1.2
Minimo			544.5
Maximo			567.6

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

En la tabla N° 4, verificamos que todas las muestras del laboratorio IQ Farma, tienen pesos diferentes. El contenido de las cápsulas varían en el rango de 544.5 mg a 567.6 mg, con una precisión expresada como CV% de 2.1%, el resultado cumple con lo especificado en el protocolo de análisis del producto terminado correspondiente al lote 10307445, laboratorio IQFarma "peso promedio contenido de polvo: 509.1-591.7 mg/cap".

**TABLA N° 5: PESOS DE LAS MUESTRAS DE DICLOXACILINA LABORATORIO
NATURGEN.**

MUESTRA	PESO DE LA MUESTRA (mg)
M 1	183.26
M 2	183.70

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia

**TABLA N° 6: PESOS DE LAS MUESTRAS DE DICLOXACILINA LABORATORIO
IQFARMA.**

MUESTRA	PESO DE LA MUESTRA (mg)
M 1	167.33
M 2	168.00

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

GRÁFICO N°4: PREPARACIÓN DEL ESTANDAR

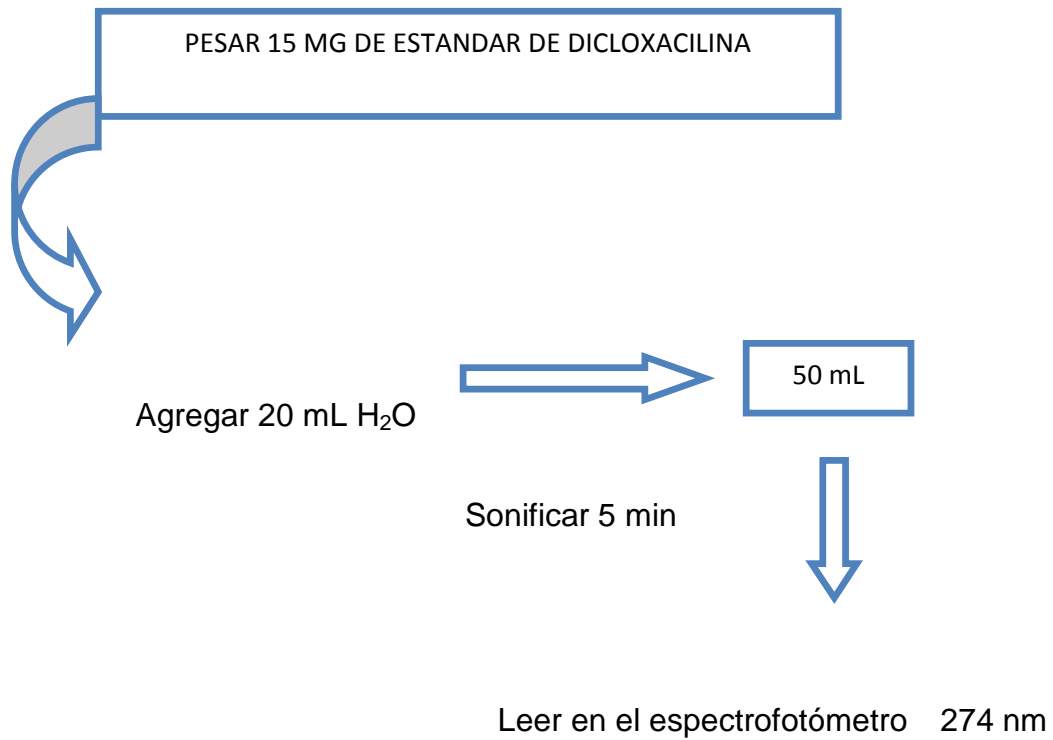


GRÁFICO N°5: PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

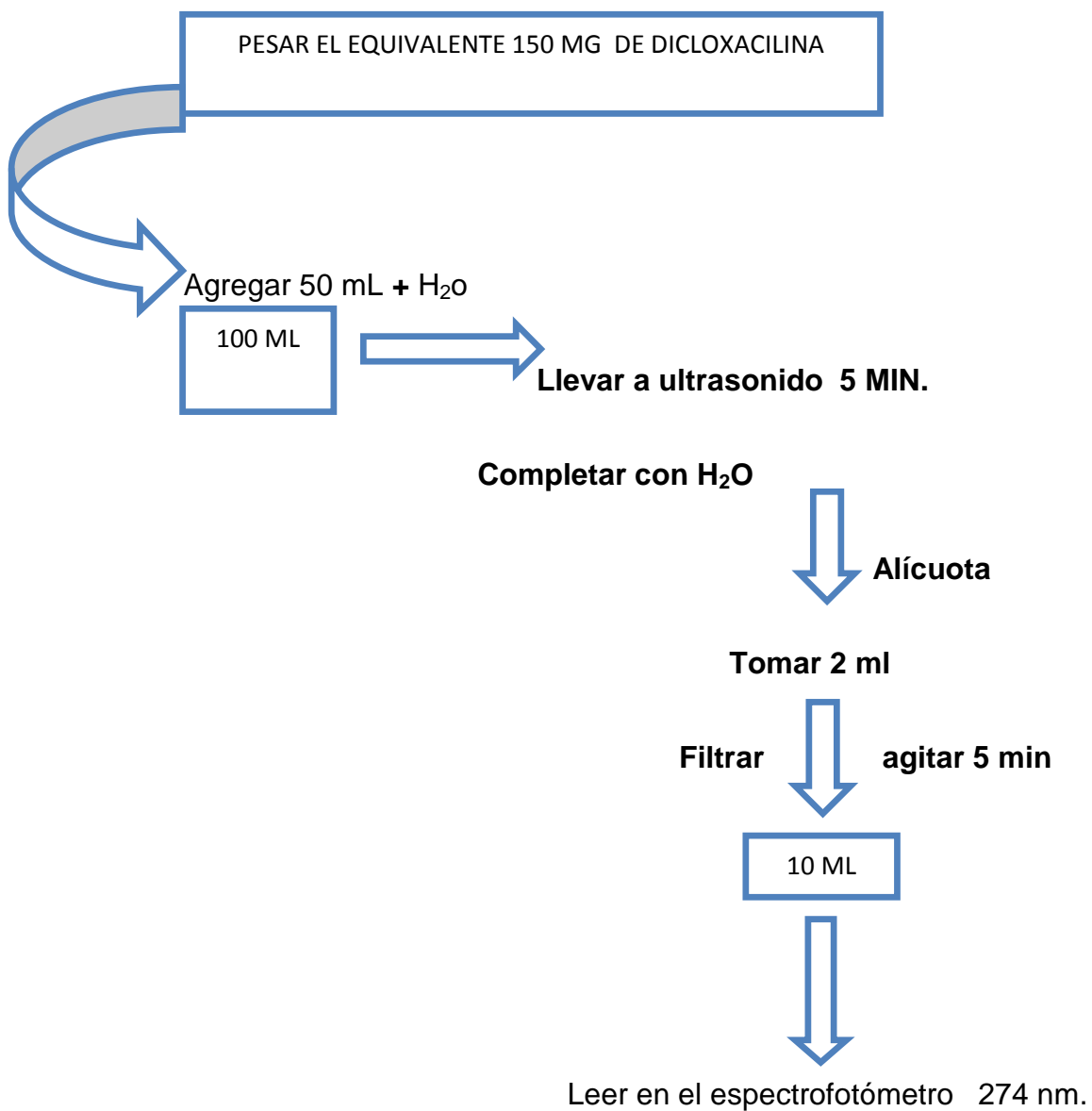


TABLA N° 7: LECTURA DE LAS MUESTRAS - LABORATORIO NATURGEN

MUESTRA	ABSORBANCIA
M 1	0.498
M 1	0.497
Promedio M1	0.4975
M 2	0.497
M 2	0.495
Promedio M2	0.496

Fuente datos extraído del trabajo de investigación, elaboración propia.

TABLA N°8: LECTURA DE LAS MUESTRAS - LABORATORIO IQFARMA.

MUESTRA	ABSORBANCIA
M 1	0.505
M 1	0.504
Promedio M1	0.5045
M 2	0.503
M 2	0.501
Promedio M2	0.502

Fuente: datos extraído del trabajo de investigación, elaboración propia.

TABLA N° 9: DATOS OBTENIDOS DEL ESTANDAR

MUESTRA	ABSORBANCIA
ST	0.461
ST	0.460
ST	0.459
ST	0.459
ST	0.459
PROMEDIO	0.4596

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

**TABLA N°10: CUANTIFICACIÓN DE DICLOXACILINACTIVO EN CÁPSULAS
DE LABORATORIO NATUGEN**

Muestra	Concentración mg / cap	% Dicloxacilina
M1	485.05	97.01
M2	482.43	96.49
PROMEDIO	483.74	96.75

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

TABLA N°11: CUANTIFICACIÓN DE DICLOXACILINA EN CÁPSULAS DE LABORATORIO IQFARMA

Muestra	Concentración mg / cap	% Dicloxacilina
M1	491.80	98.36
M2	487.42	97.48
PROMEDIO	489.61	97.92

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

RESULTADOS DE VALIDACION DEL METODO ANALITICO

TABLA N°12: PRUEBA DE ESPECIFICIDAD.

Muestra	Absorbancia
St 100 %	0,493
Cápsula Vacía 1	0,087
Cápsula Vacía 2	0,085
Interpretación	No se evidencia interferencia de los componentes de la capsula en la respuesta del analito

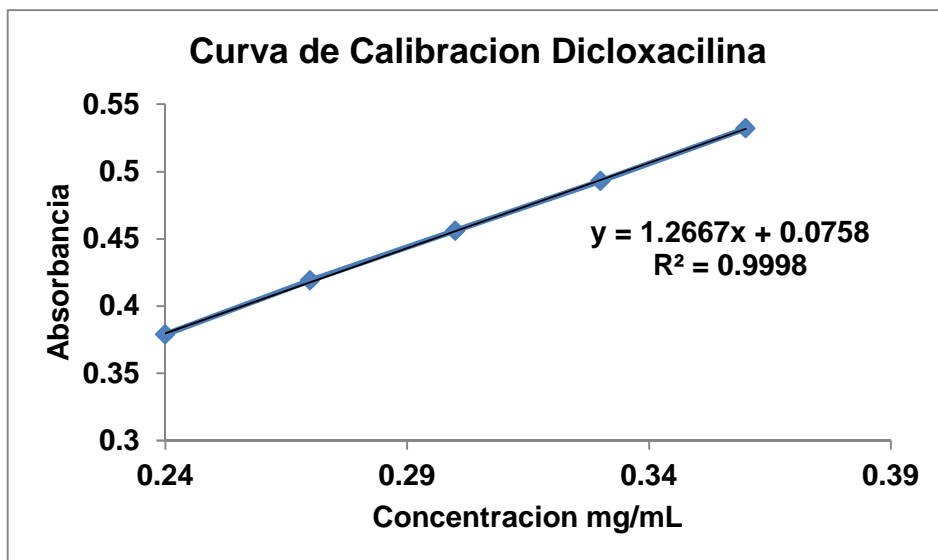
Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

TABLA N°13: PRUEBA DE LINEALIDAD

Concentración (mg/mL)	Absorbancia (A)	Factor de Respuesta
0.24	0.379	1.58
0.27	0.419	1.55
0.3	0.456	1.52
0.33	0.493	1.49
0.36	0.532	1.48
Promedio		1.52
DS		0.04
CV %		2.72

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

GRÁFICO N°6: CURVA DE CALIBRACIÓN



Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

TABLA N°14: RESULTADOS DE LA PRUEBA DE LINEALIDAD

Parámetro	Resultado
Intercepto	0.0758
pendiente	1.2667
r ²	0,9998
r	0.9999

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

Interpretación: Se cumplió con los criterios de aceptación establecidos para el parámetro linealidad: $r^2=0.998$; $r= 0.99$ y CV 5%

TABLA N°15: PRUEBA DE EXACTITUD

Concentración %	Absorbancia A 274 nm	Concentración Teórica (mg/mL)	Concentración Obtenida (mg/mL)	% Recuperación
80	0.379	0.24	0.24	99.73
100	0.456	0.30	0.30	100.05
120	0.532	0.36	0.36	100.04
Promedio				99.94
DSV				0.18
CV %				0.18

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

Interpretación: Se cumplió con los criterios de aceptación establecidos para el parámetro exactitud (97%-103%) y CV 3%

TABLA N°18: PRUEBA DE PRECISIÓN

Concentración %	Absorbancia A 274 nm
100	0.455
100	0.455
100	0.455
100	0.455
100	0.453
Promedio	0.455
DSV	0.001
CV %	0.20

Fuente: datos extraídos del trabajo de investigación, elaboración propia.

Interpretación: Se cumplió con los criterios de aceptación establecidos para el parámetro precisión, CV 3

DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos para evaluar la calidad de las cápsulas de dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud mediante el método de espectrofotometría UV-VIS, se logró establecer la presencia y la concentración del principio activo dicloxacilina, obteniéndose resultados para las cápsulas de dicloxacilina 500 mg de laboratorios NATURGEN de 483,74 mg/cap correspondiente a un 96.75% de dicloxacilina y para las cápsulas de dicloxacilina de laboratorios IQFARMA de 489.61 mg/cap equivalente a 97.92%, cumpliendo con los criterios establecidos que exigen las obras oficiales de calidad y antecedentes relacionados (90 -120 %), de igual manera que en el estudio realizado por Rosa Jackeline Córdova Bautista “Aplicación de la técnica analítica por espectroscopía NIR para cuantificar dicloxacilina en cápsulas por 500 mg”, donde se evaluaron 3 lotes distintos de dicloxacilina cápsulas mediante esta técnica, cuyos resultados fueron comparados, con los resultados obtenidos por la técnica oficial por HPLC según la farmacopea USP37 NF32; concluyéndose que los resultados obtenidos de ambas técnicas son equivalentes a un 95% de confianza. Asimismo los parámetros evaluados en la validación para la técnica analítica: selectividad, linealidad, precisión, exactitud y porcentaje de recuperación cumplieron con los criterios de validación establecidos en la metodología propuesta.

Los valores obtenidos para los parámetros validación de la metodología analítica propuesta, resultó satisfactoria por obtenerse valores de linealidad $r= 0.9999$, CV% 2.72%, exactitud 99.94%, precisión CV 0.20% y especificidad dentro de los

rangos de aceptación propuestos por las reglamentaciones internacionales, similares a los del estudio de Yaslenis Rodríguez Hernández, I MSc. Maikel Pérez Navarro, II DraC. Yania Suárez Pérez, “Validación del método para control de calidad de dicloxacilina sódica en diclofenac cápsulas Ecuador” 2014, en donde se obtuvo un cumplimiento satisfactorio de todos los criterios de aceptación establecidos para los parámetros de especificidad, linealidad, exactitud y precisión y que permitió demostrar la validez del método en estudio para el control de calidad de dicloxacilina sódica en diclofenac cápsulas en el rango de 80 a 120 %.

Asimismo el cumplimiento satisfactorio de todos los criterios de aceptación establecidos para los parámetros de linealidad, exactitud, especificidad y precisión establecidos en la presente investigación nos permitió la validez del método para el control de las cápsulas de dicloxacilina distribuidas en la Clínica Pro Vida EsSalud en un rango de 90 a 120 %.

CONCLUSIONES

- Se Identificó la presencia del principio activo Dicloxacilina 500 mg en cápsulas de dicloxacilina distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud mediante el método de espectrofotometría UV-VIS.
- El método permitió realizar la determinación la concentración de principio activo dicloxacilina en cápsulas distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud mediante el método de espectrofotometría UV-VIS, obteniéndose resultados para ambas muestras procedentes de los laboratorios nacionales Naturgen (96,75%) e IQfarma (97,92%)
- Se validó el método de espectrofotometría UV-VIS empleado para la identificación y cuantificación de las cápsulas de dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud. resultando satisfactorio por los parámetros obtenidos de linealidad, exactitud, precisión y especificidad.
- Las muestras de dicloxacilina 500 mg en cápsulas distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud pertenecientes a los laboratorios Naturales y Genéricos e IQfarma cumplen con los criterios de calidad establecidos por la metodología propuestas y las farmacopeas internacionales (90-120 %).
- Todos los resultados obtenidos en la validación de la técnica analítica, permiten asegurar que el método analítico es confiable. De esta manera se comprobó experimentalmente la validez del espectrofotómetro UV-VIS.

RECOMENDACIONES

- El control de calidad de los medicamentos en nuestro país debe ser más riguroso y exigente por la Autoridad regulatoria de productos farmacéuticos, para así garantizar que el medicamento que ingresa a los hogares sea de calidad.
- Comprobar mediante pruebas analíticas la equivalencia terapéutica de los medicamentos especialmente a los medicamentos genéricos, y así desechar cualquier posibilidad de que ingresen a nuestro país medicamentos que no son de garantía y así evitar consecuencias graves a nuestra población.
- Efectuar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia a los medicamentos antimicrobianos genéricos y similares que se comercializan en nuestro país a fin de asegurar su intercambiabilidad y tener de esta forma medicamentos más seguros y eficaces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Vásquez L.S. Oferta de medicamentos en el Perú 1991-1992 tesis de maestría. Universidad Autónoma de Barcelona.1999.
2. Ruiz M.E. Intercambiabilidad de Medicamentos. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de la Plata. Argentina. 2011.
3. Diario Gestión: 22, de abril 2013; sec. Economía. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid): Medicamentos genéricos que compra el Estado peruano son los más baratos de la región.
4. Rodríguez, R. Vademécum Académico de Medicamentos, N° 3, McGraw-Hill Interamericana 1999.
5. Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC).2015
6. OMS Portal de Información de Medicamentos esenciales 2015.
7. Ministerio de Salud LEY N.º 29459 - Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.

8. MSc. Yaslenis Rodríguez Hernández, I MSc. Maikel Pérez Navarro, II DraC. Yania Suárez Pérez. Validación del método para control de calidad de dicloxacilina sódica en diclofenac cápsulas Ecuador 2014.
9. Delfino, M.R – Sarno, M C. Dosaje Espectrofotométrico de Amoxicilina en Comprimidos Farmacéuticos. Argentina 2009.
10. Córdova Bautista R.J “Aplicación de la técnica analítica por espectroscopía NIR para cuantificar dicloxacilina en cápsulas por 500 mg”, Lima Perú 2015.
11. Azañero Rodríguez, G.P, Chiroque Limaymanta, Magna Arsenia Detección y cuantificación de residuos antimicrobianos en tejido muscular de pollo en cuatro mercados de Lima Cercado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima 2010.
12. Gonzalo Hernández Herrero, Alfonso Moreno Gonzales, Francisco Zaragoza García, Alberto Porras Chavarrino, Tratado de Medicina Farmacéutica, Madrid Medica Panamericana 2010.
13. María Guillermina Volonté, Pablo Quiroga, Análisis Farmacéutico primera edición La Plata Universidad Nacional 2013.

14. Dirección General de Medicamentos, Insumos y drogas Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos farmacéuticos [sitio de internet]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/> consultado el 15 noviembre 2015.
15. Ministerio de salud, Instituto Nacional de Salud. (INS) LEY N° 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (2009-11-26) [sitio de internet]. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/portal/jerarquia/8/287/leyes-y-decretos-supremos/jer.287> consultado en 15 de Noviembre 2015.
16. Alfonso R. Gennaro Remington farmacia 20 ava edición Buenos Aires 2003.
17. Nicandro Mendoza Patiño Farmacología Medica UNAM Facultad de Medicina México 2008. pag 599
18. Nicandro Mendoza Patiño Farmacología Medica UNAM Facultad de Medicina México 2008.pag 600
19. Nicandro Mendoza Patiño Farmacología Medica UNAM Facultad de Medicina México 2008. Pag 602
20. Nicandro Mendoza Patiño Farmacología Medica UNAM Facultad de Medicina México 2008. Pag.602

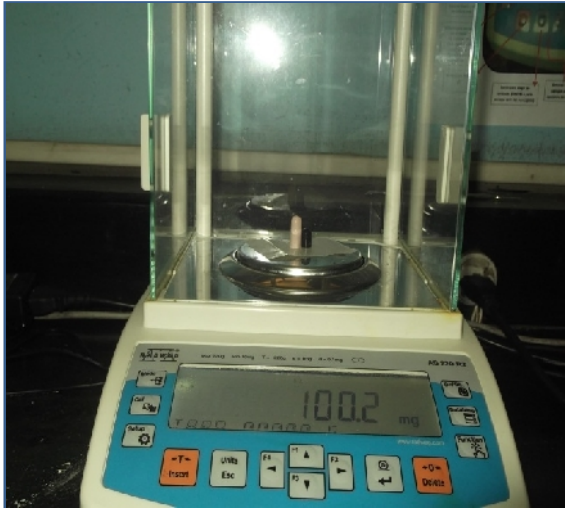
21. Nicandro Mendoza Patiño Farmacología Medica UNAM Facultad de Medicina México 2008. Pag. 603
22. Nicandro Mendoza Patiño Farmacología Medica UNAM Facultad de Medicina México 2008.pag. 604
23. Joaquín Martínez Urreaga, Adolfo Narros Sierra, Mar de la Fuente García Soto y Víctor Manuel Díaz Lorente Experimentación en Química General. Departamento de Ingeniería Química Industrial y del Medio Ambiente Universidad Politécnica de Madrid.2006.pag.142
24. Joaquín Martínez Urreaga, Adolfo Narros Sierra, Mar de la Fuente García Soto y Víctor Manuel Díaz Lorente Experimentación en Química General. Departamento de Ingeniería Química Industrial y del Medio Ambiente Universidad Politécnica de Madrid.2006.pag.142
25. Archer G., Polk R. Tratamiento y profilaxis de las Infecciones Bacterianas. En: Kasper D., Fauci A., Longo D., Braunwald E., Hauser S., Jameson J. Harrison Principios de Medicina Interna. 16^a ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2006. p.884-902
26. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11^a ed. Colombia: McGraw-Hill Interamericana; 2006. p. 1127-1153.

ANEXOS

**TITULO: CALIDAD DE LAS CAPSULAS DE DICLOXACILINA 500 MG DISTRIBUIDAS EN LA CLINICA PRO-VIDA
ESSALUD MEDIANTE EL METODO DE ESPECTROFOTOMETRIA UV-VIS**

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVOS	HIPOTESIS	TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACION	METODO Y DISEÑO	VARIABLES	POBLACION Y MUESTRA
¿Cuál será la calidad de las cápsulas de dicloxacilina distribuidas en La Clínica PRO-VIDA Es Salud?	<p>Objetivo General Evaluar la calidad de las capsulas de dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud mediante el método de espectrofotometria UV-VIS, en el periodo de octubre 2015 a febrero 2016.</p> <p>Objetivos Específicos OE1 Identificar la presencia del principio activo Dicloxacilina 500 mg en cápsulas de dicloxacilina distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud mediante el método de espectrofotometría UV-VIS. OE2 Determinar la concentración de principio activo dicloxacilina en cápsulas de distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud mediante el método de espectrofotometría UV-VIS. OE3 Validar el método de espectrofotometría UV-VIS empleado para la evaluación de la calidad de las cápsulas de Dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud. 500 mg distribuidos en la Clínica Pro-Vida EsSalud.</p>	<p>Hipótesis General Las cápsulas de dicloxacilina distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud cumplirían con las exigencias de calidad establecidas por obras oficiales de control de calidad y antecedentes relacionados. Hipótesis Específicas HE1 Las cápsulas de dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud presentarán el principio activo dicloxacilina. HE2 Las cápsulas de dicloxacilina distribuidas en la Clínica Pro-Vida EsSalud presentarán concentraciones de dicloxacilina dentro de los límites permisibles que se indican las farmacopeas internacionales y antecedentes relacionados. HE3 El método de espectrofotometría UV-VIS empleado para la evaluación de la calidad de las cápsulas de Dicloxacilina 500 mg distribuidos en la Clínica Pro-Vida EsSalud en el periodo de Octubre 2015 a Febrero de 2016 se encontraría validado.</p>	<p>Observacional: porque se va a describir los resultados que arrojen las muestras cuando están sean sometidas a exámenes estandarizados de espectrofotometría. Estudio de análisis: porque se va a identificar la calidad y concentración de las capsulas de dicloxacilina.</p>	<p>Cuantitativo: se evaluará con muestras representativas, en la cual obtendremos como resultado cifras porcentuales tomando como referencia a las farmacopeas internacionales. Cualitativo: se identificará la presencia del analito dicloxacilicna en las muestras representativas, tomando como referencia la las farmacopeas internacionales. Inductivo: se utilizará con muestras representativas, dando por resultado un todo, para la conclusión general; tomando como referencia las farmacopeas internacionales y antecedentes relacionados. Diseño Estudio no experiment porque no se va a manipular la variable por lo tanto se observaremos el fenómeno y como se dan en su contexto natural para después analizarlo.</p>	<p>Variable Calidad de las capsulas de dicloxacilina 500 mg. Dimensiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principio activo. • Concentración. • Evaluación de las capsulas. <p>Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivo o negativo. • 90 -120 % • Cumple o no cumple 	<p>Población. Cápsulas de Dicloxacilina 500 mg distribuidas en la Clínica Pro Vida – EsSalud. Muestra 20 capsulas de Dicloxacilina 500 mg genérico de dos laboratorios nacionales.</p>

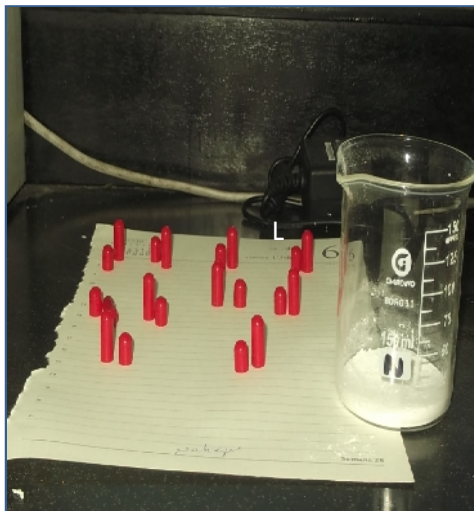
PROCESO DE ANALISIS DE LAS MUESTRAS



BALANZA ANALITICA

MARCA: RADWAG

MODELO: AS 220.R2



CAPSULAS VACIAS

LABORATORIOS NATURGEN

20 CAPSULAS DE DICLOXACILINA



**20 CAPSULAS DE DICLOXACILINA
CAPSULAS VACIAS**

LABORATORIO IQ FARMA



ESPECTROFOTOMETRO UV-VIS

MARCA: TERMO SCIENTIFIC

MODELO: HELIOS ZETA UV-VIS



ESPECTROFOTOMETRO UV-VIS

MARCA: TERMO SCIENTIFIC

MODELO: HELIOS ZETA UV-VIS



ESTANDAR DE DICLOXACILINA

SODICA

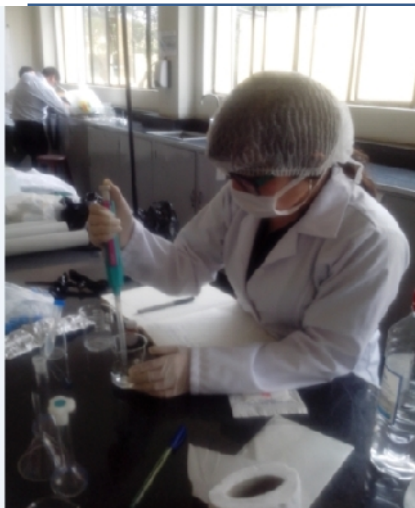
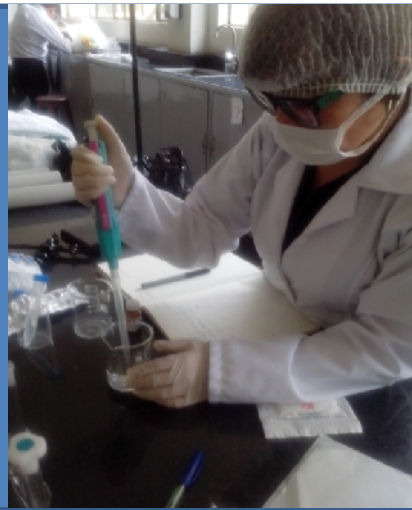
LOTE: F566370

POTENCIA: 89,6 BH (BASE HUMEDA)

POTENCIA: 93.39 BA (BASE ANHIDRA)



INSTRUMENTOS Y MATERIAL
DE VIDRIO QUE SE UTILIZO
PARA EL ANALISIS





DISOLUCION DE LAS
CAPSULAS VACIAS



ANEXO 2

CALCULO DEL CONTENIDO DE DICLOXACILINA EN LAS MUESTRAS DE CAPSULAS DE 500 MG

Fórmula Empleada:

$$\left[\text{MP} \right] = \frac{\text{Ab MP}}{\text{Ab ST}} \times (\text{ST}) \times \text{POT (ST)} \times \text{Fd MP}$$

DONDE:

AMP = Absorbancia de la muestra promedio

AST = Absorbancia del estándar

ST = Estándar

POTST = Potencia del estándar

FDMP = Factor de dilución de la muestra problema.

LABORATORIO NATURGEN

MUESTRA 1

$$(MP_1) = \frac{0.4975 \times 15 \text{ mg} \times 89.62 \times 100 \text{ ml} \times 10 \text{ ml}}{0.4596 \times 50 \text{ ml} \times 100 \times 183.26 \text{ mg} \times 2 \text{ ml}}$$

$$(MP_1) = 0.794038 \frac{\text{mg dicloxacilina} \times 610.87 \text{ mg. Cap.}}{\text{mg polvo}}$$

$$(MP_1) = 485.05 \text{ mg dicloxacilna /cap.}$$

$$(MP_1) = \frac{485.05 \times 100}{500}$$

$$(MP_1) = 97.01. \%$$

MUESTRA 2

$$(MP_2) = \frac{0.496 \times 15 \text{ mg} \times 89.62 \times 100 \text{ ml} \times 10 \text{ ml}}{0.4596 \times 50 \text{ ml} \times 100 \times 183.70 \text{ mg} \times 2 \text{ ml}}$$

$$(MP_2) = 0.789748 \frac{\text{mg dicloxacilina} \times 610.87 \text{ mg. Cap.}}{\text{mg polvo}}$$

$$(MP_2) = 482.43 \text{ mg dicloxacilna /cap.}$$

$$(MP_2) = \frac{482.43 \times 100}{500}$$

$$(MP_2) = 96.49\%$$

LABORATORIO IQ FARMA

MUESTRA 1

$$(MP_1) = \frac{0.5045}{0.4596} \times \frac{15 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times \frac{89.62}{100} \times \frac{100 \text{ ml}}{167.33 \text{ mg}} \times \frac{10 \text{ ml}}{2 \text{ ml}}$$

$$(MP_1) = 0.881868 \frac{\text{mg dicloxacilina}}{\text{mg polvo}} \times 557.69 \text{ mg. Cap.}$$

$$(MP_1) = 491.80 \text{ mg dicloxacilna /cap.}$$

$$(MP_1) = \frac{491.80}{500} \times 100$$

$$(MP_1) = 98.36 \%$$

MUESTRA 2

$$(MP_2) = \frac{0.502}{0.4596} \times \frac{15 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times \frac{89.62}{100} \times \frac{100 \text{ ml}}{168.0 \text{ mg}} \times \frac{10 \text{ ml}}{2 \text{ ml}}$$

$$(MP_2) = 0.873998 \frac{\text{mg dicloxacilina}}{\text{mg polvo}} \times 557.69 \text{ mg. Cap.}$$

$$(MP_2) = 487.42 \text{ mg dicloxacilna /cap.}$$

$$(MP_2) = \frac{487.42}{500} \times 100$$

$$(MP_2) = 97.48\%$$

Método: dicloxacilina.mfx (Long(s) de onda)
Última modific.: 15/01/2016 12:54:59 p.m. por victor
Espectrofotómetro: ZETA
Número de serie: 164501
Firmware: v8.00 v4.80
Medida: 15/01/2016 01:05:38 p.m. por L. Perez
Archivo resultado: cca.rfx

Muestra: ST DICLOXACILINA
274 nm
0.461 A

Muestra: ST DICLOXACILINA
274 nm
0.460 A

Muestra: ST DICLOXACILINA
274 nm
0.459 A

Muestra: ST DICLOXACILINA
274 nm
0.459 A

Muestra: ST DICLOXACILINA
274 nm
0.459 A

Muestra: MP NATURGEN
274 nm
0.498 A

Muestra: MP2 NATURGEN
274 nm
0.497 A

Muestra: MP3 NATURGEN
274 nm
0.497 A

Muestra: MP4 NATURGEN
274 nm
0.495 A

Muestra: IQFARMA
274 nm
0.505 A

Muestra: M2 IQFARMA
274 nm
0.504 A

Muestra: M3 IQFARMA
274 nm
0.503 A

Muestra: M4 IQFARMA
274 nm
0.501 A

Método: dicloxacilina.mfx (Long(s) de onda)
Última modific.: 15/01/2016 12:54:59 p.m. por victor
Espectrofotómetro: ZETA
Número de serie: 164501
Firmware: v8.00 v4.80
Medida: 15/01/2016 01:05:38 p.m. por L. Perez
Archivo resultado: cca.rfx

Muestra: ST DICLOXACILINA
274 nm
0.461 A

Muestra: ST DICLOXACILINA
274 nm
0.460 A

Muestra: ST DICLOXACILINA
274 nm
0.459 A

Muestra: ST DICLOXACILINA
274 nm
0.459 A

Muestra: ST DICLOXACILINA
274 nm
0.459 A

Muestra: MP NATURGEN
274 nm
0.498 A

Muestra: MP2 NATURGEN
274 nm
0.497 A

Muestra: MP3 NATURGEN
274 nm
0.497 A

Muestra: MP4 NATURGEN
274 nm
0.495 A

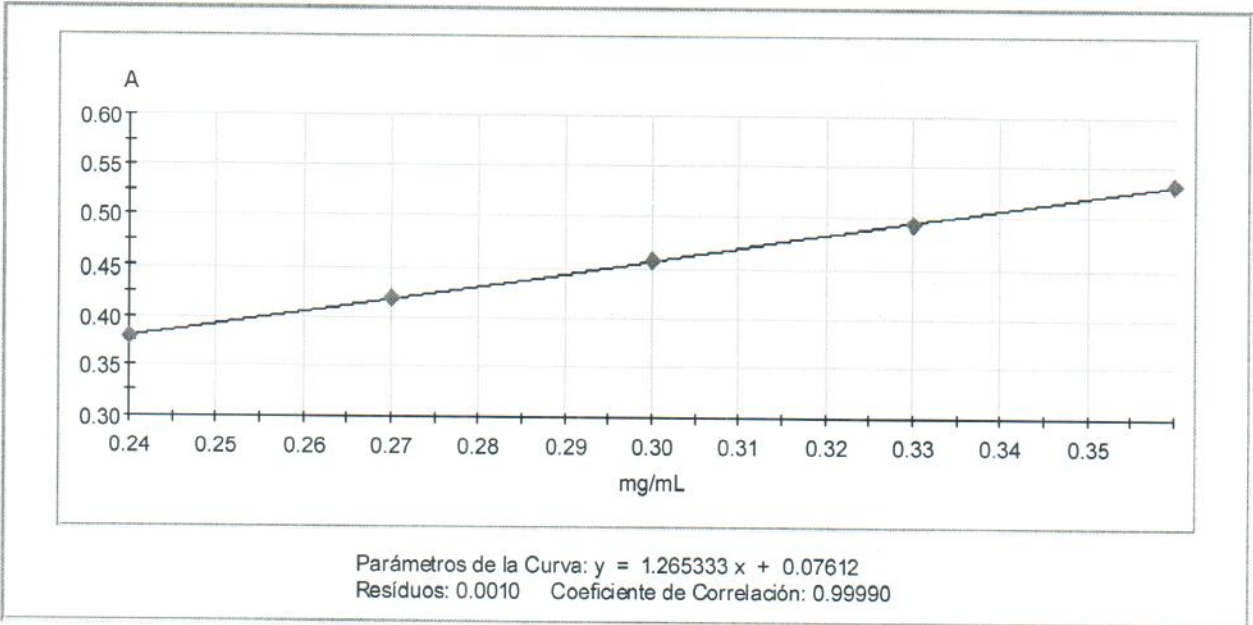
Muestra: IQUFARMA
274 nm
0.505 A

Muestra: M2 IQUFARMA
274 nm
0.504 A

Muestra: M3 IQUFARMA
274 nm
0.503 A

Muestra: M4 IQUFARMA
274 nm
0.501 A

Método: dicloxacilina.mqa (274 nm)
 Última modific.: 02/02/2016 12:43:20 p.m. por L. Perez
 Espectrofotómetro: ZETA
 Número de serie: 164501
 Firmware: v8.00 v4.80
 Medida: 02/02/2016 12:44:22 p.m. por L. Perez
 Archivo resultado:



Datos de Patrón

Nº	Concentración [mg/mL]	A	Error [A]	Empleado
1	0.24	0.379	-0.001	Sí
2	0.27	0.419	0.001	Sí
3	0.3	0.456	0.001	Sí
4	0.33	0.493	-0.001	Sí
5	0.36	0.532	0.000	Sí

Método: dicloxacilina.mfx (Long(s) de onda)
Última modific.: 15/01/2016 12:54:59 p.m. por victor
Espectrofotómetro: ZETA
Número de serie: 164501
Firmware: v8.00 v4.80
Medida: 02/02/2016 01:16:28 p.m. por L. Perez
Archivo resultado: cca.rfx

Muestra: cap vacia IQ 1
274 nm
0.087 A

Muestra: cap vacia IQ 2
274 nm
0.085 A

Muestra: cap vacia naturgen 1
274 nm
0.133 A

Muestra: cap vacia naturgen 2
274 nm
0.119 A

Datos de Patrón

Método: dicloxacilina.mfx (Long(s) de onda)
Última modific.: 15/01/2016 12:54:59 p.m. por victor
Espectrofotómetro: ZETA
Número de serie: 164501
Firmware: v8.00 v4.80
Medida: 02/02/2016 12:54:04 p.m. por L. Perez
Archivo resultado: cca.rfx

Muestra: cap vacia naturgen
274 nm
0.687 A

Muestra: cap vacia naturgen 2
274 nm
0.684 A

Muestra: cap vacia IQ 1
274 nm
0.309 A

Muestra: cap vacia IQ 2
274 nm
0.307 A

Método: dicloxacilina.mfx (Long(s) de onda)
Última modific.: 15/01/2016 12:54:59 p.m. por victor
Espectrofotómetro: ZETA
Número de serie: 164501
Firmware: v8.00 v4.80
Medida: 02/02/2016 12:48:19 p.m. por L. Perez
Archivo resultado: cca.rfx

Muestra: st 100
274 nm
0.455 A

Muestra: st 101
274 nm
0.455 A

Muestra: st 102
274 nm
0.455 A

Muestra: st 103
274 nm
0.455 A

Muestra: st 104
274 nm
0.453 A

PRO-VIEZ
RECIBI
17 JUL. 2015
Hora: ALMACEN



Protocolo de Análisis N°: B00217-15

Departamento de Control de Calidad
Control Físico Químico y Microbiológico

Producto: DICLOXACILINA 500 mg Cápsulas

N° de Lote: 1060815
 Forma de presentación: Caja x 100 Cáp.
 Fecha de Análisis: 2015 - 07
 Fecha de Expiración: 2018 - 06
 Forma Farmacéutica: Cápsulas
 Metodología: USP 37
 Marca: NATURGEN S.A.C.

PRUEBAS EFECTUADAS	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
Descripción	Cápsula de gelatina N° 0 con cuerpo y tapa rojo, conteniendo polvo cristalino color blanco.	Cápsula de gelatina N° 0 con cuerpo y tapa rojo, conteniendo polvo cristalino color blanco.
Peso Promedio Contenido	645,75 mg/Cáp.	573,50 - 666,50 mg/Cáp.
Agua Método I	0,67 %	No más del 5,0 %
Identificación Principio Activo Dicloxacilina Sódica Método de Cromatografía Líquida (HPLC)	El TR del pico principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar, según se obtiene en la determinación cuantitativa.	El TR del pico principal de la Solución muestra corresponde al de la Solución estándar, según se obtiene en la determinación cuantitativa.
Prueba de Disolución Método de Espectrofotometría (UV)	105 %; 100 % 98 %; 95 %; 96 %; 98 %	No se disuelve menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de Dicloxacilina en 30 minutos.
Determinación Cuantitativa Dicloxacilina Método de Cromatografía Líquida (HPLC)	507,63 mg/Cáp 101,53 %	500,00 mg/Cáp (450,00 - 600,00 mg/Cáp) 100,00 % (90,00 - 120,00 %)
Uniformidad de Unidades de Dosificación Variación de Peso	AV = L1 = 3,0 %	AV = L1 ≤ 15,0 %
Examen Microbiológico Pruebas de Recuento Microbiano -Recuento Total de Microorganismos Aerobios. -Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras. Pruebas de Microorganismos específicos -Detección de Escherichia coli	Menor de 10 UFC/g Menor de 10 UFC/g Ausentes en 1 g	Máximo 10 ³ UFC/g Máximo 10 ² UFC/g Ausentes en 1 g

Observaciones : Ninguna
 Conclusión : Aprobado

Naturgen
LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C.
Q.F. Gladis Elena Sosa Tananta
Jefe de Control de Calidad
C.C. 17 N° 07-71

Naturgen
LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C.
Q.F. Lilian Elizabeth Sánchez Peña
S.Q.F.P. 04050
LABORADOR TECNICO

Laboratorios Naturales y Genericos S.A.C.

Miguel Grau 317 Cerro Colorado Arequipa, Perú (054) 251292
 Parque Industrial de Río Seco Calle1 Mza A' 3 Cerro Colorado Arequipa, Perú (054) 316031
 Inscrita en la Partida N° 11006712 SUNARP

www.laboratoriosportugal.com
 e-mail: labportugal@laboratoriosportugal.com

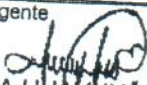
24

PROTOCOLO DE ANÁLISIS N° AP-0039/15

Producto : DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS
Presentación : Caja x 100 cápsulas
Lote : 10307445
Norma Técnica : USP 37
Referencia : USP 37 - NF 32, Año 2014.
Vencimiento : Marzo 2019
Cantidad : 200 000 Cap.
Fecha de análisis : 09-04-2015

ENSAYO FISICOQUIMICO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Aspecto	Cápsula N° 0, con tapa de color negro y cuerpo de color carne conteniendo polvo blanco a blanco cremoso, con olor característico.	Conforme
(*) Peso Promedio del Contenido de polvo	509,1 mg/cápsula – 591,7 mg/cápsula	560,6 mg/cápsula
Agua (Método I)	No más de 5,0 %	3,8 %
Disolución	No menos de 75 % (Q) en 30 minutos	102 %
Uniformidad de unidades de dosificación	Valor de aceptación ≤ 15,0 %	1,9 %
Identificación de Dicloxacilina Sódica	El tiempo de retención del pico principal del cromatograma de la muestra se corresponde con el del cromatograma del estándar (HPLC).	Conforme
Valoración de Dicloxacilina	450,0 mg/cáp. – 600,0 mg/cáp. 90,0 % – 120,0 %	495,3 mg/cáp. 99,1 %
ENSAYO MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Recuento Total de Microorganismos Aerobios	No mayor de 1 000 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	No mayor de 100 ufc/g	Menor de 10 ufc/g
Determinación de Microorganismos Específicos; <i>Escherichia coli</i>	Ausencia/g	Ausencia/g
DISPOSICIÓN	APROBADO	

(*) Según BP Vigente


 JUANA HUAYHUA ESCURRA
 JEFE CONTROL DE CALIDAD
 C.Q.F.P. N° 4281


 CESAR VILLENNA NAKAMURA
 DIRECTOR TÉCNICO
 C.Q.F. P. N° 03526