

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA**

**UNAN-LEÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**



**MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
LICENCIADO QUÍMICO – FARMACÉUTICO**

**“EVALUACIÓN DE LA CALIDAD FISICOQUÍMICA Y DEL ETIQUETADO EN  
CÁPSULAS DE AMOXICILINA 500 MG, QUE SE COMERCIALIZAN EN LA  
CIUDAD DE LEÓN, NICARAGUA”.**

**Autores:**

- Allan Enoc Maradiaga González
- Emily Marcela Montoya Pérez.
- Álvaro Daniel Mora Gutiérrez.

**TUTORA:**

Msc. Gloria María Herrera

**ASESOR:**

Lic. Yáder Salgado

León, octubre 2011

**A LA LIBERTAD POR LA UNIVERSIDAD**



## **DEDICATORIA**

A mis padres y hermanos, porque creyeron en mí y porque me sacaron adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte gracias a ellos, hoy puedo ver alcanzada mi meta.

A mis compañeros de tesis Álvaro y Emily por el apoyo y el buen compañerismo que me han mostrado desde el inicio hasta el final.

A mis profesores por compartir sus conocimientos en el trayecto de mi formación.

A familiares y mis amigos por tener palabra de apoyo durante mis estudios.

Allan Enoc Maradiaga González



### **DEDICATORIA**

A Dios quien me dió la fe, la fortaleza necesaria para salir siempre adelante pese a las dificultades, por colocarme en el mejor camino, iluminando cada paso de mi vida, por darme la salud y la esperanza para terminar este trabajo.

A mis padres por ser mis mejores guías, por su paciencia, por brindarme todo su amor y apoyo; sin olvidar a mis hermanos que son muy importantes para mí.

A mis abuelitas y abuelitos que siempre han estado conmigo.

Emily Marcela Montoya Pérez



## **DEDICATORIA**

A Dios y a la Virgen por haberme dado las fuerzas, el empeño, la sabiduría, entendimiento y enseñarme siempre ir hacia delante y nunca hacia atrás.

A mi madre Mercedes Gutiérrez, que ha sido madre y padre en todo este camino, al igual que Ángela Prado Peralta, mi abuelita; que me dieron su amor, apoyo y su confianza durante toda mi vida y estudios universitarios.

A mi novia Emily Marcela Montoya, que me ayudó en los momentos más difíciles y siempre creyó en mí y estuvo conmigo en todo este proceso; gracias AMOR.

"La paciencia todo lo alcanza, quién a Dios tiene nada le falta."

Álvaro Daniel Mora Gutiérrez.



### **AGRADECIMIENTO**

A la Msc. Gloria María Herrera, por haber sido nuestra tutora en el presente trabajo, por los conocimientos aportados y su colaboración, depositando su confianza para la realización del mismo.

Al Lic. Yáder Salgado por habernos asesorado, en el análisis estadístico; agradecemos la paciencia y apoyo que nos brindó en el transcurso del trabajo.

De igual forma al Msc. Ronald Chamorro por habernos asistido cuando necesitamos de su ayuda y a nuestros profesores por habernos transmitido sus conocimientos en el transcurso de la carrera.

Al equipo de apoyo del área de microbiología y del área de físicoquímica por su ayuda prestada en los momentos que más necesitamos de su colaboración.

Agradecimiento especial al Dr. Marcio Montoya Altamirano y al Dr. Jorge Cerrato por haber contribuido a la realización de este trabajo monográfico.



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1-5
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	6-7
<b>OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECÍFICOS</b> .....	8-9
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	10-43
I. CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.....	11-12
II. CONDICIONES GENERALES DEL ETIQUETADO.....	12-14
III. VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS ANALÍTICAS.....	14-18
IV. CONTROLES DE LAS CÁPSULAS.....	19-21
V. FUNDAMENTOS GENERALES DEL ANÁLISIS VOLUMÉTRICO.....	22-28
VI. FUNDAMENTO DE VOLUMETRÍAS CON YODO.....	28-38
VII. DEFINICIÓN DE ANTIBIÓTICO.....	39
VIII. ANTIBIÓTICOS $\beta$ -LACTÁMICOS.....	39
IX. FARMACOLOGÍA DE LA AMOXICILINA Y SU ESTRUCTURA QUÍMICA.....	40-42
X. INTERACCIONES DE LOS ANTIBIÓTICOS.....	42-43
<b>HIPÓTESIS</b> .....	44-45
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	46-56
<b>RESULTADOS</b> .....	57-69
<b>ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b> .....	70-73
<b>CONCLUSIONES</b> .....	74-75
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	76-77
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	78-81
<b>ANEXOS</b> .....	82-97



# **INTRODUCCIÓN**



## **INTRODUCCIÓN**

La calidad es el conjunto de características que posee un producto, que define y determina su aceptabilidad, desde la preparación de formas galénicas en pequeños establecimientos hasta la producción a gran escala; debe cumplir con especificaciones o normas sobre criterios físicos, químicos, biológicos y de dosificación que garantizan que el producto farmacéutico sea eficaz y seguro al ejercer su acción terapéutica, debe presentar una concentración de principio activo, sin contenido de otras sustancias, que pueden causar deterioro a la salud del consumidor.<sup>1</sup>

La Industria Farmacéutica ofrece una variedad de productos medicinales, creando incertidumbre en los consumidores acerca de la calidad de los medicamentos en el momento de su adquisición, al encontrar varias opciones en el mercado provenientes de laboratorios nacionales y extranjeros.

El control de la calidad no se limita a las operaciones del laboratorio, sino que además debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto, tal como la presentación del mismo, haciendo hincapié en la calidad del rotulado o etiquetado, ya que estos brindan la información necesaria que conlleva a un uso racional y seguro del medicamento.<sup>2</sup>

La eficacia y la seguridad son características de calidad infaltables sobre todo en el caso de antibióticos, es por eso que se hacen necesarias metodologías de análisis de antimicrobianos, que ayuden, en gran medida, al conocimiento del comportamiento de los antibióticos tanto *in vivo* como *in Vitro*. Tales metodologías pueden utilizarse individual o conjuntamente, como indicadores de la capacidad terapéutica de la sustancia, e indirectamente de su calidad; con el fin de proporcionar a los pacientes y a cualquier institución interesada, la suficiente confianza acerca del medicamento que está adquiriendo.<sup>2</sup>





Estas metodologías deben estar adecuadamente validadas, teniendo como criterios principales un bajo costo de implementación y el uso de herramientas sencillas y de fácil acceso, según los requerimientos de los interesados.

El presente trabajo está encaminado a evaluar la calidad fisicoquímica y del etiquetado, en cápsulas de Amoxicilina 500 mg, fabricadas por laboratorios nacionales y extranjeros, que se comercializan en farmacias de la ciudad de León, Nicaragua; para establecer si cumplen con las especificaciones establecidas por la Farmacopeas y el Reglamento Técnico Centroamericano-RTCA.

Desde la antigüedad el ser humano ha utilizado compuestos orgánicos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, como el extracto de algunas plantas y hongos de algunos quesos. En el siglo XIX, el prestigioso francés Louis Pasteur descubrió que algunas bacterias saprófitas podían destruir la bacteria del ántrax. Se puede decir que la historia de los antibióticos como tal comienza en 1928, cuando un científico británico llamado Alexander Fleming, descubrió la penicilina. Sin embargo, no hay que olvidar la aportación de Paul Ehrlich a comienzos del siglo XX con el salvarsán para el tratamiento de la sífilis.<sup>3</sup>

Desde entonces han venido surgiendo nuevas formulaciones de antibióticos y, por esto, se hace necesario realizar estudios que evidencien la calidad del producto, para garantizar confianza y seguridad al consumidor, así como para un uso racional y óptimo del antibiótico.

De acuerdo a la revisión bibliográfica efectuada no se encontraron reportes de estudios realizados en Nicaragua referente al análisis físico químico y a la calidad del etiquetado de cápsulas de amoxicilina 500mg, únicamente metodología de análisis de materia prima, como:

- Baltodano, A; Chavarría, M. (2001) validaron el método iodométrico y HPLC en tablecaps de Amoxicilina en la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-León; demostrando que el método iodométrico produce resultados equivalentes al método HPLC, cuando se realiza el primero en condiciones de



buffer de fosfato pH=6, como solvente y al nivel de concentraciones de 1.5 y 2 mg/ml.<sup>4</sup>

Algunos estudios relacionados con el tema de la evaluación de la calidad físico química y del etiquetado de productos farmacéuticos se reúnen a continuación:

- Medina, M. (1984), determinó que existe diferencia entre tabletas de Acetaminofén fabricadas en Guatemala por diferentes casas comerciales.<sup>1</sup>
- En un estudio realizado en la Universidad Mayor de San Andrés La Paz-Bolivia, cuyo tema es Validación del método volumétrico Iodometría residual para cuantificar amoxicilina en productos farmacéuticos, según la procedencia de las muestras se notó que el 27.8% de los laboratorios que se encuentran dentro del rango permitido por la USP XXII son de procedencia nacional y 38.8% de procedencia extranjera, cuyos resultados demuestran que el control de calidad de los productos no cumplen con las exigencias para poder ser expandidas a los pacientes.<sup>5</sup>
- En un estudio realizado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima-Perú, el cual consistía en un análisis comparativo de amoxicilina, a través de métodos físico-químicos y microbiológicos, utilizando productos con denominación genérica y productos de marca, provenientes de laboratorios nacionales y extranjeros, demostró que todas las muestras cumplen con todos los parámetros de calidad exigidos por las obras oficiales de referencia. Además, realizaron un análisis inspectivo del rotulado de los envases inmediato, mediano e inserto encontrando diferencias entre los productos escogidos para el estudio, lo que evidenció el poco control que existe por parte de la autoridad competente, a través de su Departamento de Registros de Productos Farmacéuticos y Pesquisas e Inspecciones, como lo establece la Reglamentación Vigente.<sup>3</sup>
- Paz. M. (1994) evaluó la calidad físico - química de formas farmacéuticas de uso oral y tópico que se manufacturan en un hospital nacional de Guatemala,



determinando que el 50% de las muestras analizadas se encuentran fuera de los límites de calidad.<sup>1</sup>

- Estudio realizado sobre el Consumo de Antibióticos en Nicaragua y Honduras, se encontró que de los 13 antibióticos más utilizados, en casi todos los casos el uso de los más caros fue más frecuente en Honduras, con la excepción de la Ciprofloxacina. El uso de la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico fue considerablemente más alto en Honduras. En Nicaragua, sin embargo, la presentación de amoxicilina sin combinación con otro fármaco fue la de mayor venta.<sup>6</sup>
- Según el estudio realizado en la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, acerca del Uso adecuado de antibióticos en el departamento de emergencia del Heodra; se encontró que el antibiótico mayormente utilizado es la amoxicilina, la cual se le prescribió al 30.6% de los pacientes incluidos en el estudio, seguido de la ciprofloxacina prescrita a un 15 % de los pacientes.<sup>7</sup>

Se considera que los laboratorios farmacéuticos deben ofrecer productos de calidad, con una cantidad de principio activo exacta a sus consumidores y que si la dosis del fármaco y los esquemas de dosificación se alteran, puede conducir a respuestas farmacológicas adversas o inadecuadas. La sobredosificación de Amoxicilina puede dar lugar a síntomas como trastornos gastrointestinales, desequilibrios renales, neuro-físicos y desequilibrios de fluidos y electrolitos. En pacientes con insuficiencia renal grave, altas sobredosis pueden dar lugar a signos de toxicidad renal; puede ocurrir cristaluria.<sup>8</sup>

Por lo anterior surge la necesidad de realizar un análisis inspectivo y fisicoquímico del medicamento antibiótico de mayor prescripción a nivel nacional: amoxicilina, en la forma farmacéutica de cápsulas, para determinar si cumplen con las especificaciones de calidad establecidas por las Farmacopeas y el Reglamento Técnico Centroamericano-RTCA.



# **PLANTEAMIENTO DEL**

# **PROBLEMA**



### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cumplen las cápsulas de amoxicilina 500 mg a analizar, con las especificaciones fisicoquímicas y de etiquetado establecidas en la Farmacopeas y el Reglamento Técnico Centro Americano?



# **OBJETIVOS**



## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la calidad fisicoquímica y del etiquetado en cápsulas de Amoxicilina 500 mg que se comercializan en la ciudad de León, Nicaragua en el período comprendido entre Abril y Agosto 2011.

### **Objetivos específicos**

- Comprobar si las cápsulas de Amoxicilina 500 mg de las muestras analizadas cumplen con las especificaciones de calidad físico química (características organolépticas, variación de peso, desintegración, disolución, cuantificación), establecidas en las farmacopeas.
- Verificar el rotulado del envase primario y secundario.
- Determinar si existe diferencia significativa en la calidad fisicoquímica de las muestras analizadas de laboratorios nacionales y extranjeros.



# MARCO TEÓRICO





## **MARCO TEÓRICO**

### **CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

En la fabricación de productos farmacéuticos, así como en la de otros productos relacionados con el campo de la salud, es indispensable realizar una inspección completa al proceso de la producción, aplicando normas establecidas, a fin de garantizar al consumidor que los productos que recibe son de buena calidad.<sup>9</sup>

Las sustancias farmacéuticas son biológicamente activas y así como benefician pueden causar también, en grado variable, efectos indeseables. Los riesgos de reacciones graves y de fracasos terapéutico se acentúan cuando los productos son de calidad inferior o se administran incorrectamente. Para evitar y minimizar los riesgos; la elaboración, envasado y comercialización de productos, debe sujetarse a las normas aceptadas internacionalmente, conocidas comúnmente como “Buenas Prácticas de Manufactura“(BPM).<sup>10</sup>

En la fabricación y suministro de productos farmacéuticos, los conceptos de garantía de la calidad, BPM, y control de calidad, constituyen aspectos de la administración de la calidad que se relacionan entre sí.<sup>9</sup>

La garantía de la calidad es el conjunto de medidas que deben de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados; es decir donde se asegura que los productos farmacéuticos están diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requerimientos de las BPM. Las operaciones de producción y control están especificadas por escrito; se efectúan los controles necesarios en las materias primas, productos terminados, productos a granel, así como la calibración de equipos y comprobaciones durante el proceso.<sup>9</sup>

Dentro del concepto de garantía de calidad, las BPM son el factor que asegura que los productos se fabrican en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de



calidad, adecuada al uso que se pretende dar a los productos y conforme al requerimiento del Registro Sanitario.<sup>9,10</sup>

El control de calidad es la parte de las BPM que comprende el muestreo, especificaciones y ensayo; así como también los procedimientos de organización, documentación, y autorización, que aseguran que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúan.<sup>9</sup>

La aplicación de las BPM por parte de los fabricantes, asegura que todos los lotes de los productos farmacéuticos sean elaborados con materias primas de calidad adecuada, que cumplan con las especificaciones de la Farmacopea tomada como referencia, que se han envasado y rotulado de forma correcta, son estables, y tienen la adecuada biodisponibilidad durante su vida útil, si se mantienen las condiciones especificadas en las normas de almacenamiento e indicaciones en el rotulado.<sup>9,10</sup>

### **CONDICIONES GENERALES DEL ETIQUETADO<sup>11</sup>**

El etiquetado o rotulado no debe desaparecer bajo condiciones de manipulación normales, ser fácilmente legible a simple vista y estar redactado en idioma español. Sin embargo, podrá redactarse a la vez en otros idiomas pero la información debe ser esencialmente la misma.

Las etiquetas podrán ser de papel o de cualquier otro material que pueda ser adherido a los envases o empaques o bien de impresión permanente sobre los mismos; siempre y cuando este proceso de impresión no altere la integridad del envase o empaque sobre el cual se realiza dicha impresión.

La impresión de las etiquetas que se adhieran al envase o empaque, podrán estar en el reverso de las mismas, siempre que sean claramente visibles y legibles a través del envase o empaque con su contenido.



Para efectos de etiquetado las cunas, bandejas, burbujas y otros aditamentos, no se consideran envase o empaque secundario.

La concentración de vitaminas, enzimas, antibióticos y otros productos que se declaran en unidades, deberá expresarse en Unidades Internacionales (UI) o en unidades del Sistema Internacional (SI).

Si el producto se va a comercializar sin el envase o empaque secundario, el etiquetado del envase o empaque primario debe cumplir con todos los requisitos indicados para el envase o empaque secundario.

### **ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS PARA CÁPSULAS**

Comprimidos (tabletas y grageas), cápsulas, trociscos, supositorios, óvulos, parches transdérmicos y otras formas similares (cualquier vía de administración) <sup>11</sup>

- Etiquetado del envase / empaque primario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque primario del producto, es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento.
- b) Nombre completo del o los principios activos en su denominación común y su concentración bajo la modalidad de unidosis.
- c) Nombre de la empresa o laboratorio responsable o logotipo que lo identifique.
- d) Número de lote
- e) Fecha de vencimiento
- f) Contenido, en unidades (solo si se presenta en frascos)
- g) Forma farmacéutica (cuando no tenga envase o empaque secundario),
- h) Vía de administración (cuando no tenga envase o empaque secundario)
- i) Número de registro sanitario (cuando no tenga envase o empaque secundario)



- Etiquetado del envase / empaque secundario

La información mínima que deberá llevar el etiquetado del envase o empaque secundario del producto, es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento
- b) Número de lote
- c) Fecha de vencimiento
- d) Contenido, en unidades
- e) Forma farmacéutica
- f) Vía de administración
- g) Composición del producto por unidad de dosis, indicando los nombres completos de los principios activos con su concentración.
- h) Uso pediátrico o frase equivalente (para productos de uso pediátrico exclusivo)
- i) Manténgase fuera del alcance de los niños o frase similar
- j) Modalidad de venta
- k) Número de registro sanitario
- l) Nombre del laboratorio fabricante y país de origen
- m) Nombre de la empresa responsable y país (si es diferente al fabricante)
- n) Nombre del laboratorio acondicionador o empacador (si es diferente al fabricante o al responsable) y país.
- o) Condiciones de almacenamiento
- p) Leyendas especiales

## VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS ANALÍTICAS

El principio rector de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) es que la calidad forma parte integral de la elaboración del producto, y no es algo que simplemente se somete a prueba en el producto. Por consiguiente, con esto se asegura que el producto no solo cumple con las especificaciones finales, sino que se ha hecho por los mismos procedimientos y en las mismas condiciones cada vez que se elabora. Hay muchas formas



de lograr esto: la validación es la parte de las BPM por la cual se logra que los sistemas, los equipos, los procesos y los procedimientos para que los ensayos del establecimiento estén bajo control produzcan uniformemente un producto de calidad.<sup>2</sup>

### **Definición de validación**

La validación es el proceso establecido para la obtención de pruebas documentadas, mediante estudios sistemáticos de laboratorio y demostrativos, de que un método de análisis es lo suficientemente fiable y reproducible para producir el resultado previsto dentro de intervalos definidos. El proceso de validación permite el conocimiento de las características de funcionamiento del método y proporciona un alto grado de confianza en el mismo y en los resultados obtenidos al aplicarlo.<sup>12</sup>

Se define como método analítico a la adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado. La validación de un procedimiento analítico es un procedimiento para establecer por medio de estudios de laboratorio, una base de datos que demuestren científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño (exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de Cuantificación, linealidad e intervalo de linealidad) que son adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. Implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al azar de un procedimiento, no solo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales.<sup>13</sup>

### **Tipos de métodos analíticos que se validan en la actualidad**

Los métodos de ensayo varían desde las determinaciones de alta precisión hasta la evaluación subjetiva de ciertos atributos. Considerando la variedad de ensayos, debemos lógicamente admitir que a diferentes métodos de ensayo deben corresponder diferentes procesos de validación.



La discusión sobre la validación de procedimientos analíticos ICH (1996), se centra principalmente en cuatro tipos:

- Ensayos de identificación.
- Ensayos cuantitativos para el contenido de impurezas.
- Ensayos límite para el control de impurezas.
- Ensayos cuantitativos para el principio activo como materia prima, principio activo en producto terminado o en otros componentes (excipientes) del producto terminado.<sup>12</sup>

## **PRECISIÓN**

La precisión expresa el grado de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de medidas de tomas múltiples a partir de una misma muestra homogénea en las condiciones prescritas. La procedencia de las muestras destinadas al estudio de precisión puede ser de muestras reales o preparadas en el laboratorio.

El objeto del estudio de la precisión es conocer la variabilidad o el más-menos del método de ensayo. Esta variabilidad es debida a errores aleatorios inherentes a todo método de ensayo. Como consecuencia de la existencia de estos errores, los análisis efectuados sobre muestras idénticas, en las mismas circunstancias, no conducen generalmente a resultados idénticos. Los factores susceptibles a influir sobre los resultados de un ensayo no pueden ser siempre controlados (analista, equipo instrumental, reactivos, tiempo, entre otros.) De aquí la importancia del estudio de la precisión<sup>12</sup>

### **La precisión se evalúa en niveles distintos:**

#### **Repetibilidad del sistema instrumental**

Este parámetro estudia la variabilidad debida únicamente al instrumento y se determina analizando repetidamente una misma muestra de forma consecutiva de 6 a 10 veces. En el



caso que se analice el principio activo de una materia prima o de una especificación farmacéutica se prepara la muestra a la concentración nominal.<sup>12</sup>

### **Repetibilidad del método**

El ensayo de repetibilidad del método se efectúa sobre una serie de alícuotas de una muestra homogénea que se analiza independientemente desde el principio (preparación de la muestra) hasta el final (lectura de resultados) por el mismo instrumento y mismo analista. Se proponen dos alternativas para realizar este estudio: un mínimo de 6 muestras a la concentración nominal y un mínimo de 3 muestras a 3 niveles de concentración cubriendo el intervalo especificado (un total de 9 muestras).<sup>12</sup>

### **Precisión intermedia**

Estudia la variabilidad del método efectuando una serie de análisis sobre la misma muestra pero en condiciones operativas diferentes (diferentes analistas, aparatos, días, entre otros) y en un mismo laboratorio.<sup>12</sup>

En el estudio de la precisión intermedia se deben considerar aquellas circunstancias en las que se pretende desarrollar el método de ensayo. El analista debe evaluar los efectos causados al variar una serie de factores. Típicos factores al estudiar incluyen el día, el analista, el instrumento, etc. No es necesario estudiar cada uno de estos factores individualmente, sino, que es suficiente comprobar que la variabilidad aportada por el conjunto de factores esta dentro de los límites establecidos.<sup>12</sup>

### **LINEALIDAD**

La linealidad es la capacidad del método para proporcionar resultados que son directamente (o promedio de transformaciones matemáticas) proporcionales a la concentración del analito en la muestra dentro de un rango establecido. Siempre que sea posible se busca una respuesta de tipo lineal que facilitará su trazado, interpolación e interpretación.<sup>12</sup>

La linealidad en un procedimiento analítico, es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya sea directamente, o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración del analito en muestras en un intervalo dado.



La linealidad se refiere a la relación entre la concentración y la medida de valoración. El objetivo es obtener un modelo que describa con precisión la relación de la concentración versus respuesta, ya sea lineal o no.<sup>13</sup>

El intervalo de un procedimiento analítico es la amplitud entre las concentraciones inferiores y superior de analito en el cual se puede determinar al analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad utilizando el procedimiento según se describe por escrito. El intervalo normalmente se expresa en las mismas unidades que los resultados de la prueba obtenidos mediante el procedimiento analítico.<sup>13</sup>

El intervalo del procedimiento se valida verificando que el procedimiento analítico proporciona precisión, exactitud y linealidad aceptables cuando se aplica a las muestras que contienen el analito en los extremos del intervalo al igual que dentro del intervalo.<sup>13</sup>

La ICH recomienda que, para establecer la linealidad se utilicen normalmente un mínimo de cinco concentraciones. También recomienda que se consideren los intervalos especificados mínimos que se indican a continuación:<sup>13</sup>

- Valoración de un fármaco o de un producto terminado: de 80% a 120% de la concentración de la prueba.
- Determinación de una impureza: de 50% a 120% del criterio de aceptación.
- Para uniformidad del contenido: un mínimo de 70% a 130% de la concentración de la prueba, a no ser que justifique un intervalo más amplio o más apropiado, basándose en la naturaleza de la forma farmacéutica.<sup>13</sup>

## **EXACTITUD**

La exactitud de un procedimiento analítico expresa la proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como el valor verdadero o un valor de referencia y el valor experimental encontrado. No debe confundirse la exactitud y precisión, la precisión está relacionada con la dispersión de una serie de mediciones, pero no da ninguna indicación de lo cerca que esta del valor verdadero. Se puede tener mediciones muy precisas pero poco exactas; sin embargo, para que un método sea exacto se requiere un cierto grado de precisión.<sup>12</sup>





## CONTROLES DE LAS CÁPSULAS

Las cápsulas gelatinosas deben cumplir con los requerimientos exigidos por las farmacopeas, las cuales incluyen monografías para los productos formulados en cápsulas que establecen límites mínimos de aceptabilidad en los ensayos que hay que realizar para garantizar la calidad de las mismas. Las cápsulas deben contener una cantidad determinada y uniforme de principios activos, estables y biodisponibles en esta forma. Entre los ensayos a que deben someterse las cápsulas llenas, por su importancia y por el hecho de ser comunes a todos los tipos de cápsulas, los de uniformidad de peso y contenido, disgregación y disolución.<sup>14</sup>

Las pruebas declaradas a continuación, según el RTCA son los parámetros indicados para evaluar la calidad de las cápsulas:<sup>24</sup>

- Características organolépticas
- Peso promedio
- Desintegración
- Contenido de agua
- Identificación de principio activo
- Uniformidad de Unidades de Dosificación: Variación de peso y Uniformidad de contenido
- Disolución
- Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas
- Valoración, potencia, concentración o actividad del principio activo

Características organolépticas: Son características que se confieren a las formas farmacéuticas tales como forma, color, olor, sabor, homogeneidad, textura u otros; los cuales se determinan a través de los sentidos.<sup>11</sup>



Desintegración: Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido, cuando se les coloca en un medio líquido.<sup>13</sup> Utilizando el aparato en las condiciones experimentales, la disgregación se considera terminada cuando:

- a. No quede residuo sobre la rejilla.
- b. Si queda residuo, éste está constituido solamente por una masa blanda que no constituye un núcleo palpable y no impregnado.
- c. No permanece más que fragmentos de cubierta que pueden habitualmente adherirse a la cara inferior del disco en caso de utilización de éste.<sup>15</sup>

El ensayo se lleva a cabo en un medio líquido, habitualmente agua a 37°C, en el que se incorpora a un tubo, que contiene la muestra y que se mueve simulando el movimiento del estómago. La mayoría de las farmacopeas utilizan, para realizar el ensayo, un dispositivo de tubo situado verticalmente. Estos están hechos de vidrio y su base está constituida por un tamiz. El movimiento ascendente-descendente de los tubos tiene una frecuencia aproximada de 30 ciclos por minuto. La farmacopea Europea requiere una profundidad tal que la malla este al menos de 25 mm por debajo de la superficie del líquido en su punto más alto y 25 mm sobre el fondo del recipiente en su punto más bajo.<sup>14</sup>

Disolución: Esta prueba fisicoquímica se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución de las formas farmacéuticas administradas oralmente.<sup>13</sup>

#### Importancia de la prueba de disolución<sup>16</sup>

- Puede ser un indicador del desempeño “in vivo”.
- Sirve como una prueba de control de calidad que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación.
- Sirve como una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lote a lote.
- Es útil durante las primeras etapas del desarrollo del producto y de su formulación.
- Ayuda en la selección de la formulación más deseable para desarrollo.
- Utilizada ampliamente para probar la estabilidad del producto.



- Provee los datos para facilitar la aprobación inicial y los cambios referentes al escalamiento y post-aprobación del producto.
- Permite a las entidades regulatorias tomar la decisión de aprobar cambios menores en la formulación y procesos de fabricación.
- Es un requisito regulatorio en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas.

#### Uniformidad de Unidades de Dosificación: <sup>13</sup>

Para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad.

El término “uniformidad de unidades de dosificación” se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, Uniformidad de Contenido o Variación de Peso.

La prueba de Uniformidad de Contenido se basa en la valoración del contenido individual de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados.

#### Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s)



## FUNDAMENTOS GENERALES DEL ANÁLISIS VOLUMÉTRICO

En el análisis volumétrico, la determinación cuantitativa de sustancias químicas se efectúa por medio de la medición exacta de los volúmenes de las disoluciones que entran en reacción, siempre que también se conozca exactamente, la concentración de una de ellas.<sup>17</sup>

El procedimiento general y esencial empleado en los métodos volumétricos de análisis se denomina “valoración”, y puede definirse como “el procedimiento operativo consistente en hacer reaccionar dos disoluciones: una en la cual se encuentra la sustancia que se desea cuantificar, convenientemente disuelta en un disolvente adecuado, y otra de la cual se conoce exactamente su concentración”. A esta última disolución se le denomina “disolución patrón valorante” (también, disolución valorante) y a la de concentración desconocida “disolución a valorar” o “disolución valorada”. Una de las dos, generalmente la valorante, deberá colocarse en una bureta para ir añadiendo volúmenes sucesivos de la misma hasta finalizar la valoración. El volumen exacto de la otra disolución debe ser previamente fijado y medido exactamente con una pipeta. La concentración de la disolución patrón se expresa, usualmente, en mol por litro de disolución (mol/L), y representa la concentración de cantidad de sustancia de equivalentes o normalidad de dicha disolución. Debe recordarse que la cantidad de sustancia de equivalentes para un compuesto dado depende del tipo de reacción en la que participe.<sup>17</sup>

En determinadas ocasiones la valoración puede ser realizada utilizando una masa exacta de un patrón primario, disuelta en un volumen aproximado de disolvente, en lugar de una disolución de concentración exactamente conocida del mismo.<sup>17</sup>

La valoración culmina cuando se alcanza el punto estequiométrico o punto de equivalencia, es decir cuando la cantidad de sustancia de equivalentes de la especie que se valora ha reaccionado completamente con una idéntica cantidad de sustancia de equivalentes del patrón (o agente) valorante adicionado.<sup>17</sup>

El punto de equivalencia de la valoración es un concepto teórico; en la práctica, sólo se puede apreciar una aproximación a este punto a la que se denomina punto final de la valoración. La detección del punto final de la valoración se realiza con ayuda de los indicadores, nombre con el cual se identifican aquellas sustancias que provocan un cambio



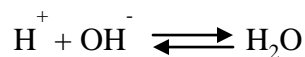
físico visible (variación de color, aparición de un precipitado u otras señales perceptibles al ojo humano) en la disolución que se valora. Este cambio físico apreciable es el que indica que debe detenerse la adición de la disolución patrón valorante, es decir, que debe darse por concluida la valoración.<sup>17</sup>

La diferencia que existe entre el volumen de valorante que corresponde al punto final y el que corresponde al punto de equivalencia constituye el error de valoración. En realidad, el error de valoración tiene tres causas fundamentales: a) el error químico, debido a la diferencia entre el punto final y el punto de equivalencia; b) el error visual, que es una medida de la dispersión causada por la limitada capacidad del ojo para recordar o comparar colores; y c) el error del indicador, debido al consumo de valorante por el propio indicador. La causa (a) es la que mayor incidencia tiene en el error de valoración. Muchas veces es posible calcular teóricamente el error de valoración o, en su defecto, evaluarlo experimentalmente. Obviamente, el cambio físico producido por los indicadores debe tener lugar en las cercanías del punto de equivalencia para afectar al mínimo la exactitud y precisión del análisis.<sup>17</sup>

### **Clasificación de los métodos volumétricos de análisis<sup>17</sup>**

Los métodos de análisis volumétricos se pueden clasificar, atendiendo al tipo de reacción química que tiene lugar entre el patrón valorante y la sustancia presente en la disolución a valorar, en cuatro grandes grupos identificados como:

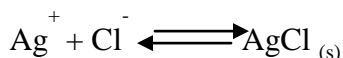
1. **Volumetría de Neutralización (o Volumetría Ácido-Base):** Comprende las determinaciones basadas en reacciones entre ácidos y bases. La ecuación química general que caracteriza a la volumetría de neutralización es:



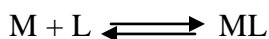
Estos métodos poseen una enorme aplicación en el campo del análisis de las materias primas, y productos farmacéuticos para la determinación de compuestos con características ácidas o básicas.



2. **Volumetría de Precipitación:** Se basa en reacciones en las que ocurre la formación de un compuesto escasamente soluble. Los métodos más usados son los argentométricos que emplean una disolución de nitrato de plata como patrón valorante. La determinación cuantitativa de iones cloruro es uno de los análisis que con frecuencia se realiza para el control de la calidad de algunas materias primas y medicamentos que los contienen, teniendo lugar la siguiente reacción:



3. **Volumetría de Formación de Complejos:** Se fundamenta en reacciones que dan lugar a la formación de un complejo estable (compuesto de coordinación) entre un átomo central (generalmente un metal) y una sustancia que posee pares de electrones no compartidos denominada ligando. La reacción general puede escribirse:



Donde M es el metal, L es el ligando y ML es el complejo formado.

La Complejometría, como también se conoce la Volumetría de Formación de Complejos, es muy utilizada en el análisis de aquellas sustancias que presentan iones metálicos, con excepción de los de metales alcalinos. Este tipo de sustancias también son de interés analítico en el campo farmacéutico.

4. **Volumetría de Oxidación-Reducción:** Se basa en reacciones donde ocurre una transferencia de electrones de una sustancia a otra, debido a que la oxidación de una especie va siempre acompañada de la reducción de la otra especie. La ecuación general puede ser representada de la siguiente forma:



Los métodos volumétricos basados en este principio encuentran también una notable aplicación en el análisis de aquellos compuestos de interés farmacéutico capaces de oxidarse o reducirse.



**Los requisitos que deben cumplir las reacciones que se emplean en los métodos volumétricos de análisis son:** <sup>17</sup>

- La reacción debe ser completa.
- La reacción debe ser rápida.
- La reacción pueda describirse mediante una ecuación química balanceada.
- La posibilidad de detectar el punto final de la valoración.

**Métodos de valoración** <sup>17</sup>

Método de valoración directo

Una valoración directa es aquella en la cual la sustancia que se desea cuantificar reacciona directamente con el patrón valorante. El método de valoración directo se emplea siempre que la reacción entre la sustancia a valorar y el valorante cumpla satisfactoriamente con los requisitos necesarios para que una reacción pueda ser empleada en análisis volumétrico. Cuando alguno de estos requisitos no se cumple satisfactoriamente, entonces debe analizarse si es posible aplicar alguno de los métodos indirectos de valoración.

Método de valoración indirecto

Las valoraciones indirectas encuentran su mayor aplicación en el análisis volumétrico cuando no se dispone de un agente valorante que reaccione directamente con la sustancia que se desea valorar, o cuando la reacción entre estos no cumple los requisitos necesarios para su aplicación volumétrica.

Entonces, una valoración indirecta es aquella en la que la sustancia que se valora no reacciona directamente con el patrón valorante.

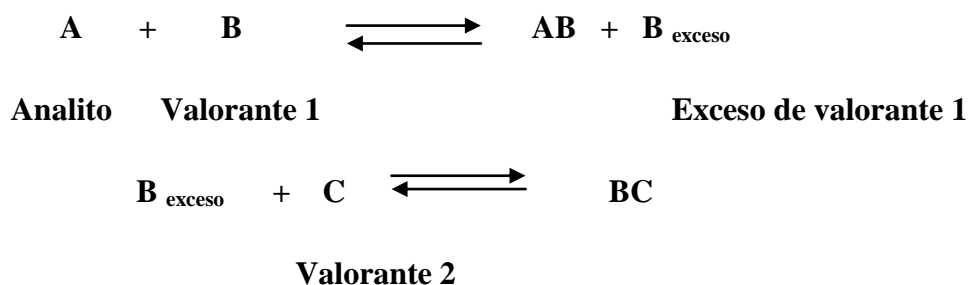
Los métodos indirectos de valoración son los siguientes:

- Método de valoración por retroceso (o residual)
- Método de valoración por sustitución
- Método de valoración por desplazamiento



El método de valoración por retroceso (también conocido como residual o por retorno) consiste en añadir, a la disolución que se valora, un volumen exacto de una disolución patrón, calculado de manera que sea añadido en exceso para que, una vez completada su reacción con el analito, permanezca cierta masa del mismo sin reaccionar. Posteriormente, se valora la masa sobrante con una segunda disolución patrón.

Este procedimiento pudiera representarse esquemáticamente de la siguiente forma:



Donde **B** es la primera disolución patrón, es decir, la que se añade en exceso para que sólo una parte reaccione con la sustancia que se valora o analito; y **C**, la segunda disolución patrón con la cual se valora el exceso de B.

En realidad, la primera disolución patrón (B) no desempeña la función de valorante, pues el verdadero valorante es la segunda disolución patrón (C), con la cual se valora el sobrante de “B”. No obstante, para facilitar la referencia a las diferentes disoluciones que intervienen en este método indirecto de valoración, en la práctica se les denominan valorante 1, a la que se añade en primer lugar y en exceso; y, valorante 2, a la que se utiliza realmente para valorar.

### **Indicadores empleados en la volumetría de oxidación-reducción <sup>17</sup>**

La detección del punto final de una valoración gobernada por procesos de oxidación-reducción está asociada de una forma u otra a los cambios del potencial del sistema en la disolución que se valora. Al igual que en los anteriores métodos volumétricos, el punto final se detecta mediante una sustancia química que produce un cambio visible en la disolución, generalmente un cambio de color.





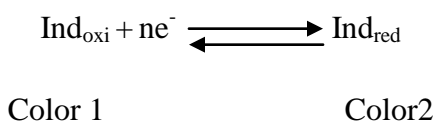


de  $\text{Fe}^{3+}$  con  $\text{Sn}^{2+}$  puesto que, en el punto de equivalencia de esta valoración, la concentración de  $\text{Fe}^{3+}$  se hace extremadamente pequeña y el color rojo del complejo desaparece.

### Indicadores de oxidación-reducción verdaderos

Estos indicadores son sustancias que se añaden a la disolución que se valora y permiten detectar el punto final de la valoración porque son sensibles a los cambios del potencial del sistema.

Los indicadores redox verdaderos son sustancias fáciles y reversiblemente oxidables o reducibles, que poseen un color en su forma oxidada y otro, en su forma reducida. Por lo tanto, constituyen de por sí, un par redox que esquemáticamente puede representarse de la siguiente forma:



### **Agentes oxidantes y reductores más empleados <sup>17</sup>**

Atendiendo al agente valorante que se emplea, la volumetría redox puede considerarse subdividida, fundamentalmente, de la siguiente forma: permanganometría, dicromatometría, cerimetría, yodometría, yodimetría, bromatometría y yodatometría, entre otros tipos.

### **FUNDAMENTO DE VOLUMETRÍAS CON IODO <sup>18</sup>**

Los oxidantes fuertes oxidan  $\text{I}^-$  a  $\text{I}_3^-$  en medio ácido (el último es también llamado ión complejo triyoduro y se obtiene por la mezcla de yodo  $\text{I}_2$  con exceso de  $\text{I}^-$ , lo que permite una mejor solubilización en medio acuoso); dado que el establecimiento de la cantidad de muestra demanda la titulación del  $\text{I}_3^-$  formado, este procedimiento se denomina método indirecto o Iodométrico. Por otro lado, los reductores fuertes reducen el  $\text{I}_3^-$  a  $\text{I}^-$ , obteniéndose por cálculos volumétricos, la cantidad de muestra que participó en la reducción del  $\text{I}_3^-$ , procedimiento al cual se le denomina método directo o Iodimétrico.



El sistema o par  $I_3/I^-$  además de favorecer la solubilidad del yodo, permite un ligero aumento en su capacidad para reducirse al presentar un potencial  $E^\circ=0.54$  voltios, 80 milivoltios inferior al que presenta el par  $I_2/I^-$  con un potencial  $E^\circ= 0.62$  voltios. Ello resulta conveniente para la reacción con las muestras en el método iodométrico.

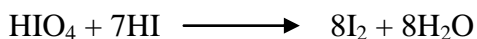
### **Aplicaciones del método Iodométrico o indirecto <sup>18</sup>**

El uso de este método tiene como etapa final el uso de una solución estandarizada de un reactivo de  $I^-$  o del  $I_2$ , teniendo las siguientes variantes:

- a) La muestra conteniendo yodo orgánico es sometida a una cuidadosa oxidación degradativa o pirólisis. (se indica en la farmacopea USP, el uso de procedimiento del frasco de combustión en oxígeno), libera una cantidad equivalente de yoduro, el que en un siguiente y sencillo paso cuantitativo puede valorarse con solución estándar de  $Ag^+$ . Se usa indicación potenciométrica o coloreadas en el punto final. Este procedimiento es aplicable en el ensayo de la materia prima de yodoquinol.
- b) Alternativamente; con el material resultante de la oxidación degradativa, se lleva a  $I_2$ , el que es titulado con solución estándar de Tiosulfato, sin embargo implica mayores riesgos de error y mayor consumo de tiempo.
- c) Por oxidación cuidadosa de la muestra se obtiene un producto reactivo con solución de  $I^-$ , de donde se forma  $I_2$ , el que después se titula con solución estandarizada de Tiosulfato; se requiere una completa eliminación del oxidante para la correcta marcha de la reacción, este procedimiento se aplica a fármacos orgánicos-arseniales, tales como Drocabil  $C_8H_{10}AsNO_5$ .
- d) La apertura por hidrólisis de funciones cíclicas presentes en la molécula de un fármaco, permite la reacción con solución de  $I_2$  y la posterior valoración del exceso de éste con solución estandarizada de Tiosulfato. Esto se aplica con Antibióticos  $\beta$ -Lactámicos.
- e) Los alcoholes polihidroxilados con grupos OH vecinos (tales como: glicol, glicerina, manitol, etc.), son oxidados selectivamente en una solución acidificada de peryodato potasio. Por ejemplo el Manitol es analizado por tratamiento con exceso de peryodato, seguido de medición Iodométrica del exceso de oxidante,

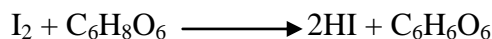


Luego al añadir solución de  $\text{I}^-$ , se determina los excesos de iodato y peryodato por determinación de cantidad de iodo liberado. La determinación del blanco liberara más iodo y consecuentemente se consumirá mas solución de Tiosulfato. La diferencia de volúmenes de Tiosulfato consumido por blanco y muestra, es una medida del manitol en la muestra. La reacción en la determinación del blanco es la siguiente:

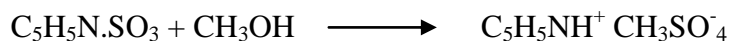


### Aplicaciones del método Iodimétrico o directo <sup>18</sup>

- a) La muestra se encuentra en contacto con solución valorada de  $\text{I}_2$  (ocurriendo la reducción del  $\text{I}_2$ ). Se tiene por ejemplo, la determinación del Ácido Áscórbico según la ecuación:



- b) Caso especial y de enorme importancia es la oxidación del dióxido de azufre por el iodo la cual constituye la denominada determinación de agua por Titulación Karl Fischer, la cual se desarrolla en medio metanólico mediante las siguientes etapas:



### Ventajas de las volumetrías con Iodo <sup>18</sup>

1. Selectividad: Por el bajo carácter oxidante del Iodo ( $E^\circ = +0.54$  voltios), éste solamente reacciona con sustancias fácilmente oxidables o de alta capacidad reductora. Se logra ventaja del aumento de la solubilidad del Iodo en presencia de Ioduro de Potasio.



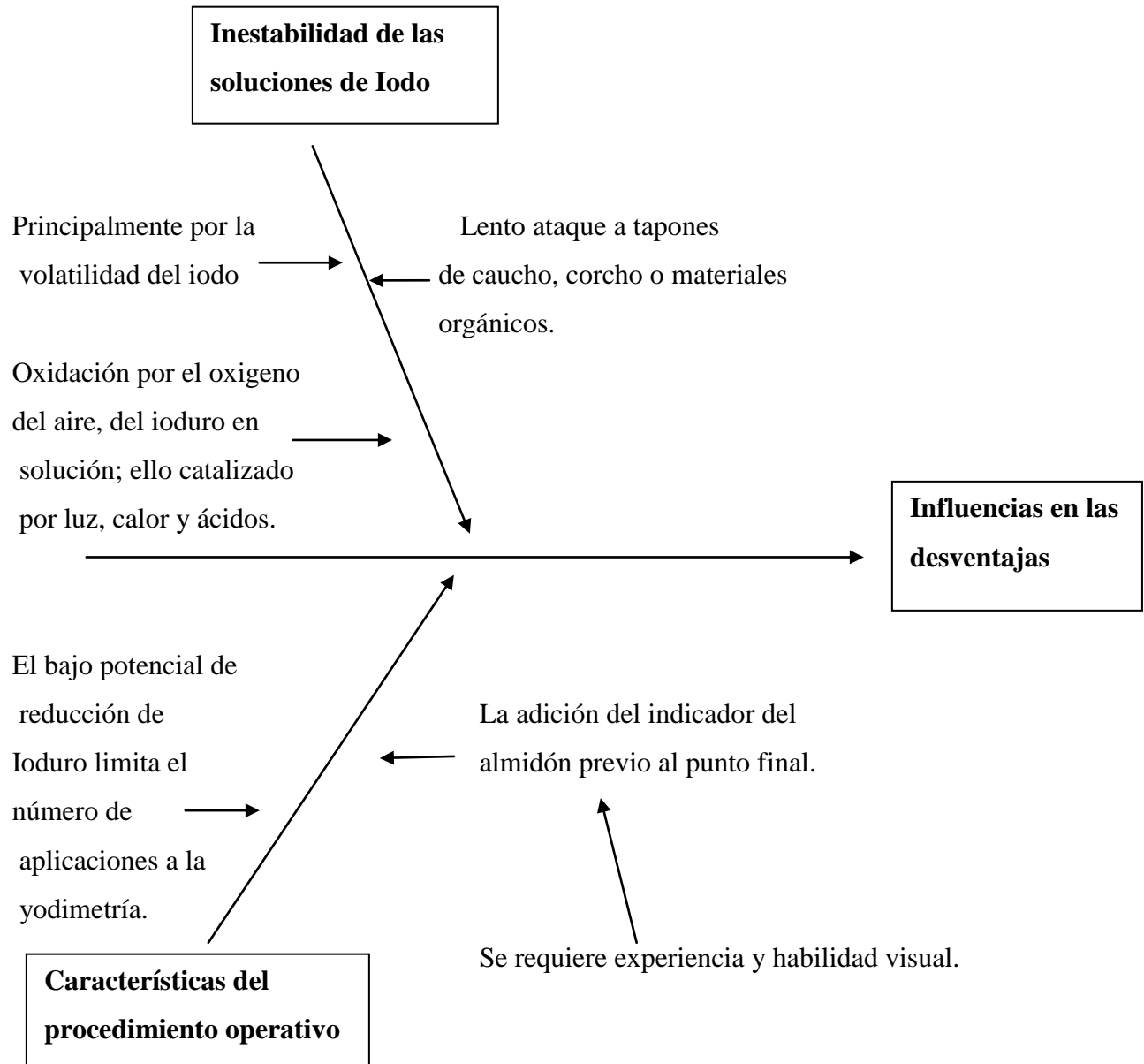
2. Uso de un indicador relativamente sencillo como lo es el almidón: (a pesar del color amarillo pardo de soluciones acuosas de Iodo en presencia de Ioduro). La coloración azul intensa (reversible según la temperatura, desaparece al calentar y aparece al enfriar) de soluciones acuosas de Iodo/Almidón se debe posiblemente a un complejo de adsorción del Iodo en el interior de la cadena helicoidal de la macromolécula de  $\beta$ -Amilosa. La sensibilidad de la indicación del Almidón corresponde a una concentración de Iodo de  $10^{-5}$  N ( $10^{-2}$  ppm) a  $20^{\circ}\text{C}$  en presencia de una cantidad de Ioduro, cuya ausencia disminuye la sensibilidad de la formación de color, así también la disminuye el aumento de la temperatura.

**Desventajas:** <sup>18</sup>

1. Inestabilidad de las Soluciones de Iodo.
2. Características de Procedimiento Operativo



### Desventajas de las volumetrías con Iodo





## Aseguramiento de la calidad analítica <sup>18</sup>

### Fuentes de error

El Aseguramiento de la Calidad Analítica para procedimientos volumétricos con Iodo, demanda considerar las siguientes fuentes de error y las correspondientes buenas prácticas de laboratorio:

1. Volatilidad del Iodo, por ello no titular en caliente y usar exceso de Ioduro (aproximadamente 1 g KI/L) para formar el complejo triyoduro ( $I_3$ ). Conviene emplear erlenmeyers de tapón esmerilado cuando las soluciones deben de almacenarse o dejarse en reposo durante algún tiempo.
2. Oxidación del Ioduro por el Oxígeno disuelto lo que aumenta a pH bajos y con luz intensa, así como en presencia de Cu (I),  $NO_3^-$  y Óxidos de Nitrógeno. Medidas de precaución: Usar agua destilada recién hervida para preparar la solución o desalojar el aire del recipiente en que se conservará, usando  $CO_2$  o adicionando pequeñas cantidades de  $NaHCO_3$  o de "hielo seco" ( $CO_2$  sólido). Se recomienda trabajar a pH  $< 7.6$  al valorar soluciones al 0.1 N, a pH  $\leq 6.5$  con soluciones al 0.01N y a pH  $< 5$  para concentraciones al 0.001N.
3. En los métodos Iodométricos se aprovecha el hecho de que solamente el Iodo produce la conversión cuantitativa del Tiosulfato ( $S_2O_3^{2-}$ ) en Tetrionato ( $S_4O_6^{2-}$ ) (lo que otros oxidantes conducen total o parcialmente hasta Sulfato, tal como el Hipiodito formado en medio muy alcalino y que modifica seriamente la estequiometría de la reacción Iodo/Tiosulfato, que lleva a un consumo menor de Tiosulfato o por exceso en el caso del Iodo). Por ello, es un grave y costoso error, el trabajar a pH  $> 7$ .
4. La estabilidad de soluciones de Tiosulfato es afectada por: pH, presencia de microorganismos y otras impurezas, concentración, exposición a la luz y presencia de oxígeno. A pH  $< 5$  el Tiosulfato se dismuta en Azufre y Bisulfito, reduciendo éste también al Iodo (aumentando el consumo de Iodo). Se contrarresta este efecto del pH bajo, al añadir lentamente una solución de Tiosulfato a soluciones de Iodo muy ácidas. Estas soluciones ácidas se utilizan en el caso de que se preserve la



solución de Tiosulfato por adición de pequeñas cantidades de Carbonato de Sodio, Bórax o Hidrogenfosfato de Sodio (la máxima estabilidad de soluciones de Tiosulfato ocurre a pH entre 9 y 10, aunque es suficiente un pH 10). La más importante causa de inestabilidad de las soluciones de Tiosulfato es debida a ciertas bacterias que lo transforman a Sulfito, Sulfato y Azufre; conviene imponer condiciones de esterilidad o agregar Cloroformo, Benzoato de Sodio o Ioduro de Mercurio (II) (inhibidores bacterianos). Deben desecharse las soluciones turbias. La velocidad de descomposición aumenta con la dilución de la solución de Tiosulfato.

5. Adición prematura de la solución del indicador de almidón. El almidón se descompone parcialmente en presencia de un gran exceso de Iodo; por tal motivo debe agregarse el indicador hasta que se ha procedido a la reducción de la mayor parte del Iodo, lo que se reconoce cuando la solución valorada pasa de rojo a amarillo pálido.
6. La vida o estabilidad de almacenamiento del reactivo almidón, ya que las suspensiones acuosas de almidón se descomponen en pocos días principalmente por acción bacteriana, lo que se disminuye por preparación y conservación en condiciones estériles o agregando un poco de Ioduro de Mercurio (II). Lo mejor es preparar nuevas solución cada día que deba realizarse una Iodometría.
7. Fundamental, es retitular las soluciones de los reactivos principales (Tiosulfato e Iodo), cuando las mismas son de preparación anterior.
8. Preservación de las soluciones de Iodo: En botellas de vidrios ámbar bien tapadas.

### **Fundamentos teóricos para análisis de medicamentos por Iodometría**

Este es un procedimiento alternativo al ensayo microbiológico o a la Cromatografía Líquida de Alta Resolución, caracterizado por su relativa sencillez y rapidez y con un aceptable grado de exactitud. Se realiza empleando una muestra (materia prima o producto en proceso determinado) y un estándar, los que se analizan simultáneamente para obtener una reproducción de condiciones.<sup>18</sup>





### **Estabilidad de las moléculas $\beta$ -Lactámicos<sup>18</sup>**

Este enlace se rompe al ser atacado por moléculas de agua, ácidos, bases o nucleófilos, ya que es susceptible al ataque nucleofílico en el carbono carbonílico, inclusive por alcoholes y carbohidratos como azúcares. El primer tipo de descomposición que sufren los  $\beta$ -Lactámicos es el rompimiento del enlace amídico por hidrólisis, ocurriendo una degradación más rápida, mientras mayor sea la concentración del agua.

Otro factor que contribuye a la degradación del anillo  $\beta$ -Lactámico especialmente en el producto reconstituido (caso de suspensiones secas), es dado por la concentración de carbohidratos que forman Esteres con los  $\beta$ -Lactámicos, efecto que puede ser catalizado por los componentes iónicos de un buffer mal ajustado.

Tomar en consideración estos efectos, implica la optimización de las fórmulas producidas en una empresa farmacéutica, la cual debe ser estable durante su almacenamiento y en su reconstitución en el caso de PPR.

La actividad o inactividad de los  $\beta$ -Lactámicos se puede determinar por análisis microbiológicos o químicos; el primero presenta la ventaja de reportar resultados de mayor exactitud que los obtenidos por ensayos químicos, ya que son las bacterias las que determinan de manera directa la actividad del antibiótico. Sin embargo presentan el inconveniente de requerir entre 1 a 3 días, y de ser de mayor costo, ya que se demanda de estándares actuales y caros para cada materia prima. El ensayo químico tiene la ventaja de invertir un tiempo mucho menor (de 1 a 2 horas) y es mucho más barato que el microbiológico, aunque es muy tedioso al demandar de mucha precisión.

### **Determinación Iodométrica en $\beta$ -Lactámicos<sup>18</sup>**

Los análisis químicos se basan en la determinación de la inactividad de los  $\beta$ -Lactámicos (a diferencia de los análisis microbiológicos que determina el grado de actividad); para ello interviene el Iodo el cual no reacciona con los  $\beta$ -Lactámicos cuando el enlace amídico está cerrado, tal como se representa en la figura 2. El ensayo Iodométrico ha sido descrito desde 1946 con sustancias del tipo Penicilinas.



El valor dado en la figura 2 de 8.8 mol de  $I_2$  por mol de  $\beta$ -Lactámico no es un valor exacto comprendiendo un rango entre 8.4 a 9 mol. Por ello la aplicación de la estequiometría no brinda resultados precisos, por lo que se requiere de los datos experimentales en lo que se involucra un estándar.

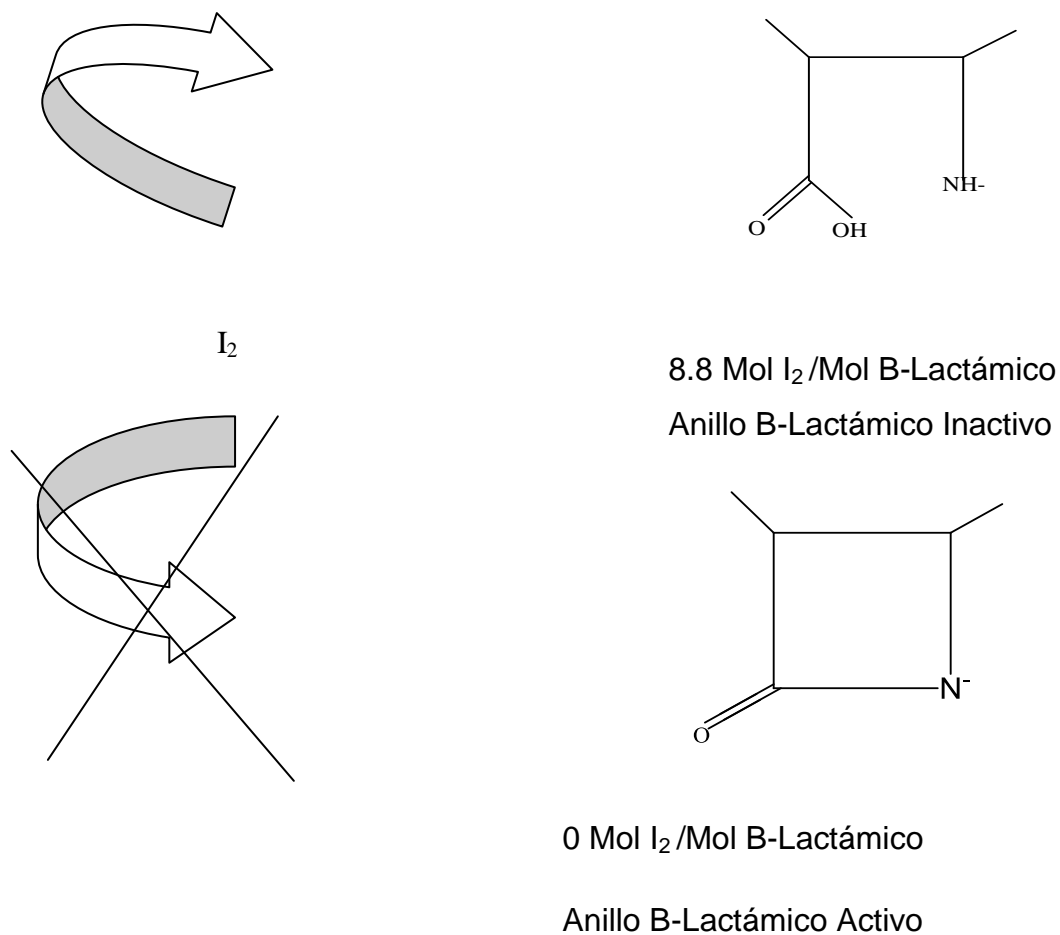
El grado de inactividad se determina sobre la base de que al agregar una cantidad exacta de  $I_2$  a la solución de  $\beta$ -Lactámico y ésta es 100% activa, entonces al retitular con Tiosulfato, se debe consumir una cantidad de volumen de este último igual a la cantidad de la solución de  $I_2$ . Si en un caso de que no sea 100 % activa (lo que en realidad es lo que se presenta por influencias diversas, excipientes, degradación, etc.), entonces el volumen de Tiosulfato será igual al de Iodo que no ha reaccionado o se encuentra libre.

El estándar debe de presentar una actividad (potencia) conocida a fin de permitir la comparación y con ello la evaluación cuantitativa de la muestra. Por otro lado como parte del Aseguramiento de la Calidad Analítica, resulta adecuado el empleo de la misma materia prima valorada y utilizada en la fabricación de lote de productos en proceso o terminado.

En el análisis químico se usa un blanco que es una disolución de  $\beta$ -Lactámico valorado iodométricamente con buffer (pH= 6), agregándose solución de  $I_2$ , reaccionando éste durante la re titulación con Tiosulfato.

La muestra es la disolución de  $\beta$ -Lactámico con buffer, más NaOH, con el que se realiza la hidrólisis completa en el enlace amídico de la  $\beta$ -lactama, según se representa en la figura 3. Se deja por un tiempo, después del cual se agrega HCl para neutralizar el exceso de la base y acidificar, lo que es condición según se indica por la BPL, para la adición de  $I_2$ . Del blanco se obtiene un consumo de X volumen de  $I_2$  y de la muestra una cantidad menor de Y volumen por lo que:  $N^\circ$  de anillos  $\beta$ -Lactámicos activos = X-Y.

La potencia resultante estará dada en % o bien en mg/mg. Hay que tomar en cuenta que aún el estándar no es de una potencia del 100%, ya que tiene un porcentaje de otros componentes, lo que disminuye su potencia.



**Figura 2**

**Representación de la reacción del  $I_2$  con B-Lactámicos con enlace amídico activo o inactivo.** <sup>18</sup>

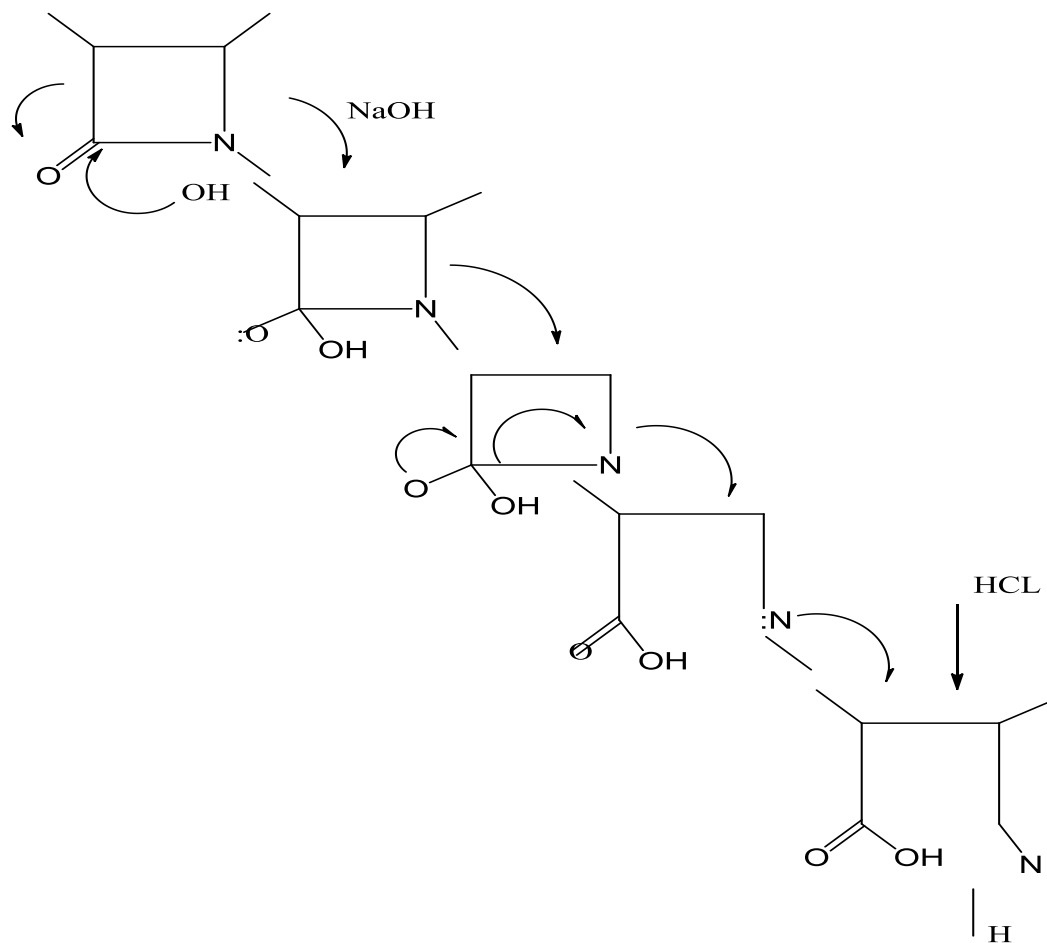


Figura 3

Representación de la hidrólisis total del enlace amídico de una  $\beta$ -lactamasa<sup>18</sup>



## ANTIBIÓTICO

Los antibióticos se definen como compuestos químicos producidos por microorganismos y/o sintetizados comercialmente, capaces de matar a otro microorganismo o de inhibir su crecimiento.

El origen de la palabra antibiótico proviene del griego: anti significa contra, y bios, vida. Los antibacterianos son sustancias naturales, semisintéticas o sintéticas que, a concentraciones bajas, inhiben el crecimiento o provocan la muerte de las bacterias. Popularmente se les conoce a todos como antibióticos, aunque en realidad, estos son únicamente las sustancias producidas de forma natural por algunos microorganismos.<sup>3</sup>

## ANTIBIÓTICOS $\beta$ -LACTÁMICOS

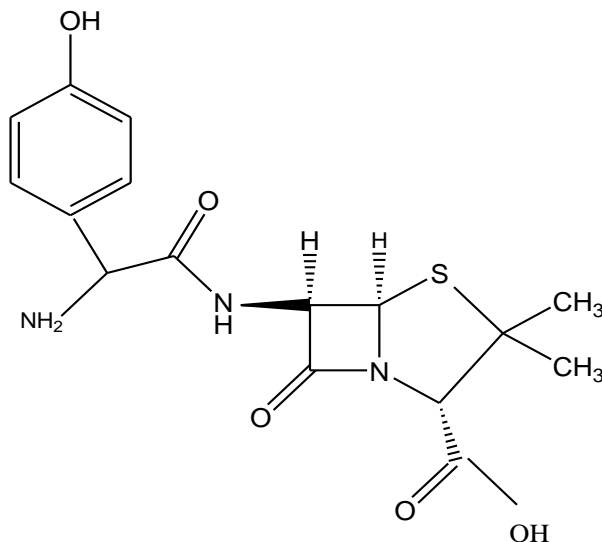
La presencia de un anillo  $\beta$ -Lactámico define químicamente a esta familia de antibióticos, de la que se han originado diversos grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas.<sup>19</sup>

Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones.<sup>19</sup>

Las penicilinas son un grupo de antibióticos que contienen un anillo  $\beta$ -lactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico, estructura que deriva de la condensación de una molécula de valina y una de cisteína para dar lugar al doble anillo característico. Además tienen una cadena lateral, que varía de unas penicilinas a otras en la posición 6 del anillo betalactámico y que es la que define sus propiedades.<sup>19</sup>



## FARMACOLOGÍA DE LA AMOXICILINA Y SU ESTRUCTURA QUÍMICA



La Amoxicilina es un antibiótico semisintético derivado de la penicilina. Se trata de un amino penicilina de amplio espectro para administración oral.

### Características Físico-Químicas <sup>20</sup>

Nombre Químico: Ácido [2S-[2a, 5a, 6b(S\*)]]-6-[[amino (4-hidroxifenil) acetil] amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano-2-carboxílico.

Fórmula Molecular: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

Peso Molecular: 365,41

Descripción: Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro.

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua y en metanol. Insoluble en éter, hexano, benceno, acetato de etilo, acetonitrilo, tetracloruro de carbono y en cloroformo.

Categoría Terapéutica: Antibacteriano.

Este antibiótico es activo contra un amplio rango de microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. La acción bactericida que ejerce, es el resultado de la inhibición de la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, uniéndose a unas proteínas específicas llamadas PBPs (*Penicillin-Binding Proteins*) localizadas en la pared celular. Al



impedir que la pared celular se construya correctamente, la Amoxicilina ocasiona, en último término, la lisis de la bacteria y su muerte. <sup>21</sup>

La Amoxicilina ha demostrado su actividad contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos: <sup>22</sup>

#### Aerobios gram-positivos

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus* spp. \*(solo cepas  $\beta$ -lactamasas-negativas)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus* spp. (solo cepas  $\alpha$  y  $\beta$ -hemolíticas)

\* Los estafilococos susceptibles a Amoxicilina, pero resistentes a meticilina/oxacilina, deben considerarse como resistentes a Amoxicilina.

#### Aerobios gram-negativos

- *Escherichia coli* (solo cepas  $\beta$ -lactamasas-negativas)
- *Haemophilus influenzae* (solo cepas  $\beta$ -lactamasas-negativas)
- *Neisseria gonorrhoeae* (solo cepas  $\beta$ -lactamasas-negativas)
- *Proteus mirabilis* (solo cepas  $\beta$ -lactamasas-negativas)

#### Helicobacter:

- *Helicobacter pylori*

#### **Indicaciones** <sup>22</sup>

Amoxicilina está indicada en el tratamiento de infecciones debidas a cepas susceptibles (solo cepas  $\beta$ -lactamasas-negativas):

- Infecciones de oído, nariz y garganta debidas a: *Streptococcus* spp. (solo cepas  $\alpha$  y  $\beta$ -hemolíticas), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *H. influenzae*.



- Infecciones del tracto genito urinario debidas a: *E. coli*, *P. mirabilis*, *E. faecalis*
- Infecciones de piel y faneras debidas a: *Streptococcus* spp. (solo cepas  $\alpha$  y  $\beta$ -hemolíticas), *Staphylococcus* spp., *E. coli*.
- Infecciones del tracto respiratorio inferior debidas a: *Streptococcus* spp. (solo cepas  $\alpha$  y  $\beta$ -hemolíticas), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *H. influenzae*
- Gonorrea aguda no complicada (infecciones ano-genitales y uretrales) debida a:  
- *N. gonorrhoeae* (hombres y mujeres)

La terapia debe iniciarse antes de obtener los resultados de los estudios bacteriológicos y de susceptibilidad para determinar los organismos causantes y su susceptibilidad a amoxicilina.

- Erradicación de *H. pylori* para reducir el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal, con triple terapia (amoxicilina - claritromicina - inhibidores de la bomba de protones)

### INTERACCIONES DE LOS ANTIBIÓTICOS <sup>23</sup>

Las interacciones de los antibióticos sobre los gérmenes pueden producir: sinergismo, adición, competencia, antagonismo, y el llamado efecto post antibiótico.

#### **Sinergismo**

Cuando la acción bacteriana y/o bacteriostática de dos o más antibióticos es mayor, que la que se obtiene con cada una de las drogas utilizadas individualmente. Son sinérgicas las combinaciones que actúan a diferentes niveles de la estructura bacteriana, por ejemplo penicilinas y aminoglucósidos; las primeras inhiben la síntesis de la pared celular mientras que los aminoglucósidos, inhiben la síntesis proteica.





### **Adición**

Cuando el efecto de una combinación de medicamentos es igual al que se produce con cada uno de los medicamentos utilizados individualmente; un efecto aditivo eficaz puede lograrse combinando 2 betalactámicos (carbenicillín y cefalotín).

### **Competencia**

La competencia se establece cuando se utilizan 2 antibióticos y uno de ellos es más eficaz que los 2 juntos, constituye un ejemplo clásico, la asociación de penicilina y cloranfenicol.

### **Antagonismo**

Este fenómeno se produce cuando el efecto de una droga contrarresta el de la otra. El ejemplo de antagonismo más frecuente entre 2 antibióticos se refiere a la combinación de un bactericida activo en la pared celular (penicilina) con un bacteriostático potente que inhiba la síntesis proteica (tetraciclina), porque para que los medicamentos tipo penicilinas ejerzan su efecto mortal, es necesario que las células estén en crecimiento.

### **Efecto post-antibiótico**

El seguimiento de la cinética de crecimiento de microorganismos, expuestos a la acción de antimicrobianos, permite comprobar la persistencia en la inhibición del crecimiento bacteriano de los supervivientes en un medio libre de antibióticos. Este efecto post antibiótico es variable en su duración en dependencia, además, del microorganismo de que se trate.

Prácticamente, todos los antibióticos desarrollan esta condición frente a los grampositivos, así por ejemplo, las quinolonas y los aminoglucósidos inducen un efecto post antibiótico, tanto para los grampositivos como para los gramnegativos.

El efecto post antibiótico significa que aún cuando no se erradiquen los gérmenes, éstos no proliferan nuevamente durante varias horas, después de exponerlos a una concentración por encima de la concentración mínima inhibidora. Se ha demostrado además que en la fase de exposición post antibiótica, los microorganismos son más sensibles a la destrucción por los leucocitos.



# HIPÓTESIS



### **HIPÓTESIS**

Las cápsulas de amoxicilina 500 mg a analizar, cumplen con las especificaciones fisicoquímicas y de etiquetado establecidas en la Farmacopeas, y en el Reglamento Técnico Centro Americano.



# **MATERIAL Y MÉTODO**



## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **Tipo de estudio**

Experimental

### **Área de estudio**

Departamento de Farmacia Industrial, área de control de calidad; Facultad de Ciencias Químicas, UNAN-León.

### **Universo**

Cápsulas de Amoxicilina 500 mg provenientes de laboratorios nacionales y extranjeros comercializadas en la ciudad de León, Nicaragua.

### **Muestra**

4 marcas diferentes de cápsulas de Amoxicilina 500 mg provenientes de laboratorios: dos de origen nacional y dos de origen extranjero de mayor demanda, que se expenden en farmacias ubicadas en la ciudad de León.

### **Tipo de muestreo**

No probabilístico, intencional

### **Variables:**

Características del Rotulado del envase primario y secundario.

Calidad Fisicoquímica de las muestras a analizar.

### **Fuentes de información**

Fuente primaria: Datos obtenidos en el presente trabajo.





		j) Modalidad de venta; k) Número de registro sanitario; l) Nombre del laboratorio fabricante y país de origen; m) Nombre de la empresa responsable y país (si es diferente al fabricante); n) Nombre del laboratorio acondicionador o empacador (si es diferente al fabricante o al responsable) y país; o) Condiciones de almacenamiento	
<b>Evaluación de las pruebas físico químicas.</b>	Son parámetros que se les realizan a los medicamentos para comprobar su calidad y verificar si cumplen con las especificaciones establecidas en las farmacopeas.	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Características organolépticas: Se evaluaron por observación la apariencia, brillantez, homogeneidad de la superficie, si había o no presencia de puntos o manchas de diferentes colores, si presentaban irregularidades o deformaciones.</li><li>✓ Desintegración: No mayor de 30 minutos.</li><li>✓ Disolución: Q+5% no menos del 80%.</li><li>✓ Cuantificación (Método Iodométrico): No menos del 90% y no más del 120%.</li></ul>	Cumple o No Cumple



### **Plan de análisis de los resultados**

Tratamiento estadístico de datos asistido por computadora, por el programa Excel aplicando a los parámetros de la metodología físico-química:

- ✓ Linealidad del método
- ✓ Exactitud del método
- ✓ Precisión del método

Con énfasis en estadística descriptiva (promedio, desviación estándar y coeficiente de variación), análisis de varianza en la prueba de hipótesis de Fisher para comparación de promedios; posteriormente se graficaron en tablas, expresando los valores en porcentajes.





## Recursos materiales

- Preparados comerciales en presentación de Cápsulas de Amoxicilina 500 mg.
- Estándar de Amoxicilina certificado.

### Equipo:

Balanza analítica (Jadever SNU6 III)

Agitador magnético (SYBRON)

Ultrasonido (brandsonic)

Espectrofotómetro computarizado (Hp Hewlett-Packaro)

Cubeta de cuarzo de 1 cm para espectrofotómetro. (VARIAN)

Campana de extracción de gases

Horno para secado de materia prima. (J.P Selecta C0542713)

pH metro (Crison mester basic 20+)

Disolutor de paleta (Hanson Rescaren 73100103)

Desintegrador ERWERA (modelo ZT322)

### Reactivos:

Yodo 0.01N

Tiosulfato de sodio 0.01N

Solución de ácido clorhídrico 1.2 N

Solución de hidróxido de sodio 1 N

Fosfato monobásico de potasio

Fosfato dibásico de potasio

Solución indicadora de almidón

Ácido fosfórico concentrado

Agua destilada.



**Cristalería:**

Beakers (pirex USA) de 100, 250, 1000 ml

Erlenmeyers (pirex USA) de 250 ml (26unid)

Probeta (pirex USA) de 10,50 ml (1unid. Cada uno)

Bureta (pirex USA) de 10, 25 ml (2unid)

Soporte Fisher USA (2unid)

Pipetas (pirex USA) 1, 2, 10 ml (2unid. Cada una)

Balones volumétricos (pirex USA) 25, 50, 100, 200, 500, 1000 ml

Espátulas

Gotero

Papel filtro Whatman N°1

Rollo de papel aluminio

Embudo (pirex USA)

Agitador de vidrio

Toallas limpiadoras

Hisopo

Guantes



## PROCEDIMIENTO

### Muestreo:

Se adquirieron 60 unidades por cada marca comercial, las cuales fueron identificadas con letras del alfabeto (A, B, C y D), de los laboratorios de mayor demanda, comercializados en las farmacias de la ciudad de León, para los diferentes análisis y ensayos fisicoquímicos (características organolépticas, variación de peso, disolución, desintegración y cuantificación de principio activo).

## EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA

### Ensayos Organolépticos:

Se evaluó las características organolépticas para cada marca, se analizaron 20 cápsulas por observación, apariencia, brillantez, homogeneidad de la superficie, si había o no presencia de puntos o manchas de diferentes colores, si presentaban irregularidades o deformaciones.

### Variación de peso:

1. Se pesaron con exactitud 20 cápsulas individualmente, (por cada marca comercial) teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula.
2. Se retiró el contenido de cada cápsula. (Utilizando guantes e hisopo).
3. Luego, se pesó individualmente con exactitud las cubiertas vacías.
4. Se calculó para cada cápsula el peso neto de su contenido restando el peso de la cubierta del peso bruto respectivo.
5. Se calculó el valor de aceptación para un % de desviación del 7.5%.



### **Ensayo de Disolución** (por cada marca comercial)

Medio: agua; 900 ml

Aparato 2: 75 rpm, para cápsulas que contengan 500 mg.

Tiempo: 60 minutos.

1. Se colocó una cápsula en cada uno de los 6 vasos del equipo verificando que no quedaran burbujas de aire en su superficie, conteniendo el medio de disolución precalentado a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .
2. Se puso el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada.
3. Después del tiempo especificado, se retiró una muestra de una zona equidistante entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o aspa rotatoria que no esté a menos de 1 cm de la pared del vaso.
4. Se determinó la cantidad de Amoxicilina ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ) disuelta después de 60 minutos en cada vaso, empleando absorción UV a la longitud de onda de máxima absorbancia, aproximadamente a 272 nm, en porciones filtradas de la solución en análisis, diluida adecuadamente con medio.

Criterio—No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  se disuelve en 60 minutos.

### **Ensayo de desintegración** (por cada marca comercial)

1. Se colocó una unidad de dosificación en cada uno de los seis tubos de la canastilla con su disco correspondiente.
2. Se hizo funcionar el aparato, usando agua como el líquido de inmersión; manteniéndose a  $37^\circ\text{C} \pm 2$ .
3. Al final (30 minutos como máximo), se levantó la canastilla del líquido y se observaron si todas las cápsulas se habían desintegrado completamente.

Criterio- Si 1 ó 2 cápsulas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 cápsulas adicionales. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 cápsulas del total de 18 cápsulas analizadas.



Debido a que no se contaba con equipo calificado y calibrado; se procedió a la estandarización de un método de cuantificación por yodimetría, para lo cual se evaluó que el método fuera lineal, exacto, preciso y repetible. En estudios anteriores se demostró que este método tiene el mismo rendimiento que el HPLC; además de ser accesible y de menor costo. Los análisis se realizaron por triplicado, para disminuir sesgos.

### **Cuantificación: Método Iodométrico**

#### Preparación del estándar

1. Se determinó el % de humedad de la materia prima.
2. Se pesó el equivalente a 100 mg de materia prima.
3. Se llevó a un balón de 100 ml y se aforó con el disolvente cantidad suficiente (buffer pH=6).
4. Se agitó en baño ultrasonido hasta completa disolución.

#### Preparación de la muestra por maraca comercial

1. Se pesaron 10 cápsulas de Amoxicilina 500 mg individualmente, luego se retiró el contenido de cada cápsula y se pesaron las cápsulas vacías.
2. Se determinó el peso promedio del contenido de las cápsulas restando el peso de la cubierta del peso bruto respectivo.
3. Se tomó un peso equivalente de 100 mg P.A y se transfirió a un balón de 100 ml.
4. Se disolvió en disolvente cantidad suficiente (buffer pH= 6).
5. Se agitó en baño ultrasónico durante 15 min.
6. Y luego se filtró la solución



### Procedimiento: Inactivación y titulación

1. Se tomó de cada una de las soluciones (estándar y muestra) alícuotas de 2 ml y se transfirieron a un erlenmeyer de 250 ml.
2. Se adicionaron 2 ml de NaOH 1N, se tapó y se dejó en reposo durante 15 min.
3. Se adicionaron 2 ml de HCl 1.2 N.
4. Se adicionaron 10 ml de Iodo al 0.01 N y se dejó en reposo debidamente tapado y protegido de la luz por 15 min.
5. Luego, se valoró el exceso de Iodo con Tiosulfato de sodio al 0.01N y se adicionó, solución indicadora de almidón para la detección del punto final.

### Determinación del blanco: Activación

1. Se tomó de cada una de las soluciones (estándar y muestra) alícuotas de 2 ml y se transfirieron a un erlenmeyer de 250 ml.
2. Se adicionó 1 ml de HCl 1.2 N e inmediatamente se adicionaron 10 ml de Iodo al 0.01 N.
3. Se tituló con Tiosulfato de sodio al 0.01N.
4. Y se adicionó solución indicadora de almidón para la detección del punto final.

Criterio - Las cápsulas de Amoxicilina contienen el equivalente a no menos de 90,0 por ciento y no más de 120,0 por ciento de la cantidad declarada de Amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ).



# **RESULTADOS**



## **RESULTADOS**

**Tabla 1: CODIFICACIÓN Y CANTIDADES UTILIZADAS EN EL ANÁLISIS DE AMOXICILINA 500 MG CÁPSULAS**

<b>ORIGEN</b>	<b>LABORATORIO</b>	<b>TOTAL</b>
Extranjero (Marca registrada)	A	60
Nacional (Marca registrada)	B	60
Extranjero (Genérico)	C	60
Nacional (Genérico)	D	60





**Tabla 2: CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DE LAS CÁPSULAS DE AMOXICILINA 500 MG DE LAS CUATRO MARCAS**

<b>Marca</b>	<b>Color uniforme</b>	<b>Brillantez</b>	<b>Puntos</b>	<b>Irregularidades</b>	<b>Deformaciones</b>	<b>Resultado</b>
A	+	+	-	-	-	Cumple
B	+	+	-	-	-	Cumple
C	+	+	-	-	-	Cumple
D	+	+	-	-	-	Cumple

**Tabla 3: CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DEL CONTENIDO DE LAS CÁPSULAS DE AMOXICILINA 500 MG EN LAS CUATRO MARCAS**

<b>MARCA</b>	<b>COLOR</b>	<b>OLOR</b>	<b>ASPECTO</b>
A	Blanco amarillento	Característico	Gránulo fino
B	Blanco	Característico	Gránulo grueso
C	Blanco amarillento	Característico	Gránulo fino
D	Blanco amarillento	Característico	Gránulo ligeramente grueso



**Tabla 4: ENSAYO VARIACIÓN DE PESO EN CÁPSULAS DE AMOXICILINA 500 MG DE LAS CUATRO MARCAS**

<b>Marca</b>	<b>Peso (gramos) A</b>	<b>Peso (gramos) B</b>	<b>Peso (gramos) C</b>	<b>Peso (gramos) D</b>
<b>Promedio</b>	0.6007	0.5847	0.6061	0.5980
<b>7.5%</b>	0.0451	0.0439	0.0455	0.0449
<b>Rango <math>\pm 7.5\%</math></b>	0.5557-0.6458	0.5409-0.6286	0.5606-0.6516	0.5532-0.6429
<b>Resultado</b>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

**Tabla 4.1: ANÁLISIS DE VARIANZA ENTRE LOS LABORATORIOS A, B, C y D EN EL ENSAYO DE VARIACION DE PESO**

<b>Marca</b>	<b>f experimental</b>	<b>f critico</b>	<b>Resultado</b>
<b>A-B</b>	8.2123	4.0981	Hay diferencia significativa
<b>A-C</b>	2.3158	4.0981	No hay diferencia significativa
<b>A-D</b>	0.1968	4.0981	No hay diferencia significativa
<b>B-C</b>	11.5598	4.0981	Hay diferencia significativa
<b>B-D</b>	2.7849	4.0981	No hay diferencia significativa
<b>C-D</b>	0.4469	4.0981	No hay diferencia significativa



**Tabla 5: ENSAYO DE DISOLUCIÓN EN LAS CUATRO MARCAS DE CÁPSULAS AMOXICILINA 500 MG**

MUESTRAS	LABORATORIO			
	A	B	C	D
1	93.7%	89.79%	90.5%	96.28%
2	92.3%	88.8%	97.6%	85.76%
3	97.59%	90.1%	98.16%	88.96%
4	92.37%	91.2%	91.5%	91.42%
5	97.01%	92.4%	91.1%	89.21%
6	102.16%	88.7%	98.6%	88.29%
<b>PROMEDIO</b>	95.86%	90.17%	94.58%	89.99%

**Tabla 5.1: Comparación del ensayo de disolución entre las cuatro marcas comerciales**

LABORATORIOS A, B, C y D	
Valor crítico de f	3.23887152
f experimental	7.40782427

**Tabla 5.2: Comparación del ensayo de disolución entre los laboratorios**

LABORATORIO	EXTRANJERO/EXTRANJERO A- C	NACIONAL/NACIONAL B- D
Valor crítico de f	5.31765506	5.31765506
f experimental	0.12854723	1.71981819



**Tabla 5.3: Comparación de la prueba de disolución entre los laboratorios**

<b>LABORATORIO</b>	<b>EXTRANJERO/NACIONAL A - B</b>	<b>EXTRANJERO/NACIONAL C - D</b>
<b>Valor critico de f</b>	5.31765506	4.73741413
<b>f experimental</b>	9.37240326	5.32800849

**Tabla 6: ENSAYO DE DESINTEGRACIÓN (MINUTOS) DE LAS CÁPSULAS DE AMOXICILINA 500 MG DE LAS CUATRO MARCAS**

<b>MUESTRAS</b>	<b>LABORATORIO</b>			
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>1</b>	04:04	4:43	3:24	5:53
<b>2</b>	04:06	4:58	3:40	7:34
<b>3</b>	03:59	4:45	3:30	6:00
<b>4</b>	03:40	4:50	3:25	5:10
<b>5</b>	04:05	4:40	3:23	5:05
<b>6</b>	04:00	4:48	3:38	5:40
<b>PROMEDIO</b>	03:58	04:47	03:30	06:02



## LINEALIDAD DEL INSTRUMENTO

Producto: Amoxicilina 500mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Método: Iodométrico

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras (a las concentraciones 0.5, 1, 1.5 mg/ml)

### Parámetros para linealidad

$$r = 0.9949$$

$$r^2 = 0.999$$

$$a = -0.2121$$

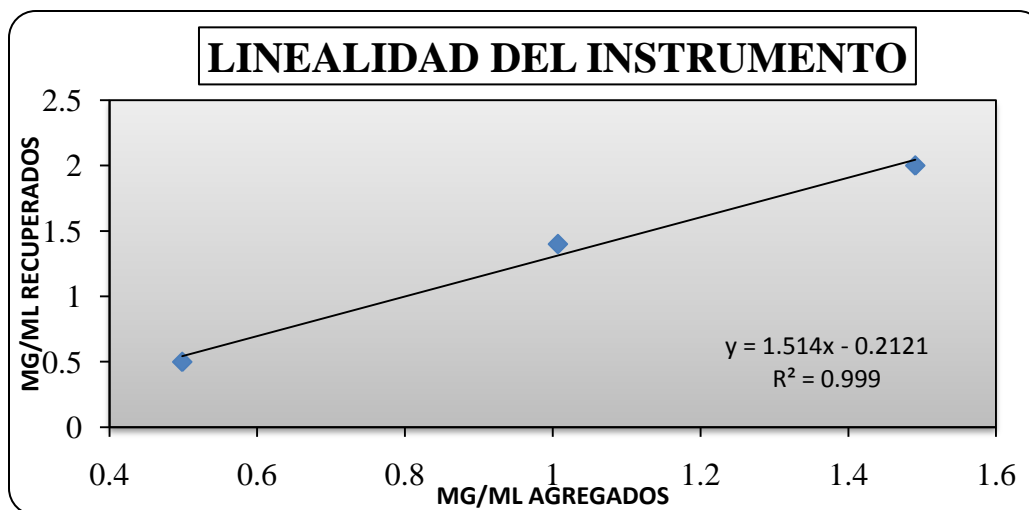
$$b = 1.514$$

$$CV = 1.63$$

Ecuación de regresión:  $y = 1.514x - 0.2121$

Observación:  $b=1$ ,  $a=0$ ,  $R^2 > 0.98$ ,  $CV < 2\%$

Gráfica 1:





## **PRECISIÓN DEL INSTRUMENTO**

Producto: Amoxicilina 500mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Método: Iodométrico

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras

## **PRECISIÓN INTERMEDIA**

Media: 100.79

Desviación estándar: 1.6399

CV: 1.6272

Observación: Como el  $CV < 2\%$ , se cumple con el criterio.

## **PRECISIÓN (REPETIBILIDAD)**

Promedio: 101.5

Desviación estándar: 1.9506

CV: 1.9215

Observación: Como el  $CV < 2\%$ , se cumple con el criterio.



## LINIALIDAD DEL MÉTODO

Producto: Amoxicilina 500mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Método: Iodométrico

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras (a las concentraciones 0.5, 1,1.5 mg/ml)

### Parámetros para linealidad

$$r = 0.9960$$

$$r^2 = 0.9922$$

$$a = -0.1336$$

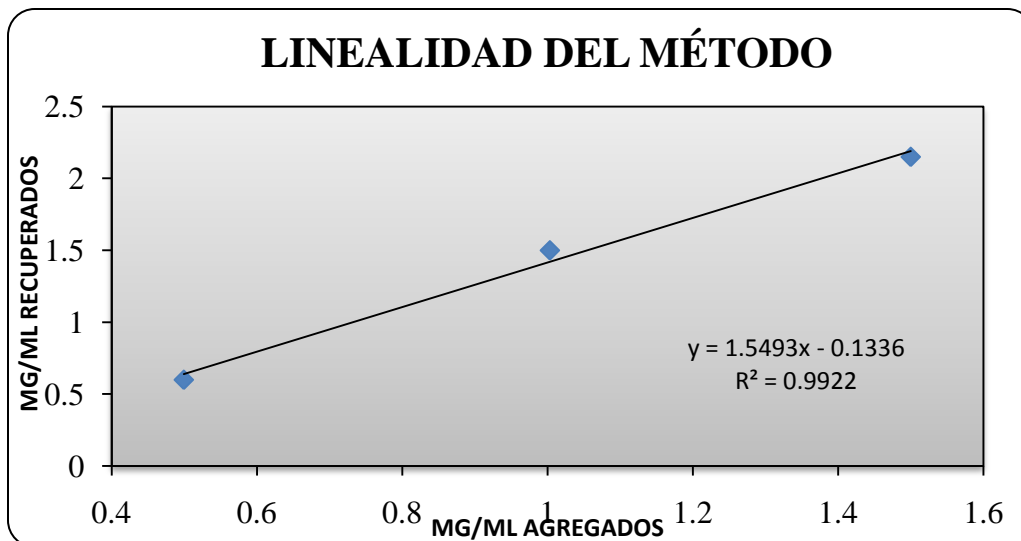
$$b = 1.5493$$

$$CV = 1.566$$

Ecuación de regresión:  $y = 1.5493x - 0.1336$

Observación:  $b=1$ ,  $a=0$ ,  $R^2 > 0.98$ ,  $CV < 2\%$

Gráfica 2:





### **PRECISIÓN DEL MÉTODO**

Producto: Amoxicilina 500mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Método: Iodométrico

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras

### **PRECISIÓN INTERMEDIA**

Promedio: 99.61

Desviación estándar: 1.40

CV: 1.41

### **PRECISIÓN (REPETIBILIDAD)**

Promedio: 101.2987

Desviación estándar: 1.7881

CV: 1.7652





### EXACTITUD DEL MÉTODO

Gráfica 3:

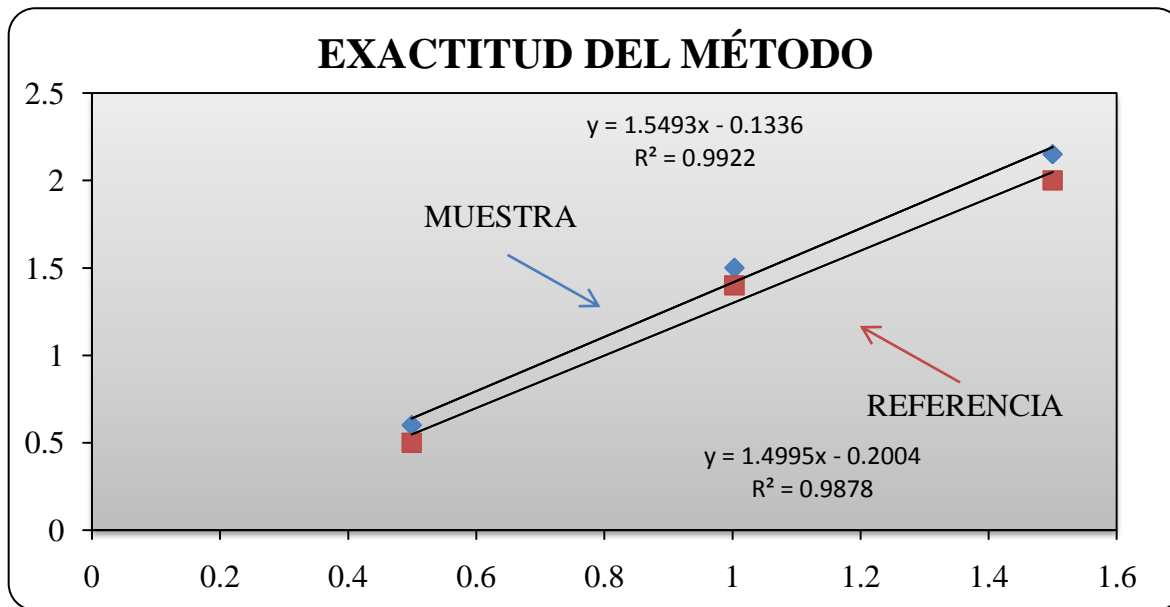


Tabla 7: CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO EN LAS CUATRO MARCAS DE CÁPSULAS AMOXICILINA 500 MG

MARCA	CONTENIDO DE AMOXICILINA (90%) – (120%)	RESULTADO
A	100.32%	Cumple
B	107.64%	Cumple
C	102.63%	Cumple
D	106.22%	Cumple



**Tabla 8: EVALUACIÓN DEL ROTULADO DEL ENVASE PRIMARIO**

**AMOXICILINA 500 MG CÁPSULAS**

	REQUISITOS	LABORATORIOS			
		A	B	C	D
1	a) Denominación del medicamento	C	C	C	C
2	b) Nombre completo del o los principios activos en su denominación común y su concentración bajo la modalidad de unidosis.	C	C	C	C
3	c) Nombre de la empresa o laboratorio responsable o logotipo que identifique al laboratorio.	C	C	C	C
4	d) Número de lote	C	C	C	C
5	e) Fecha de vencimiento	C	C	C	C
6	g) Forma farmacéutica	C	C	C	C
7	h) Vía de administración	C	C	C	C
8	Número de registro sanitario	C	C	C	C

**C: Cumple**

**NC: No cumple**



**Tabla 9: EVALUACIÓN DEL ROTULADO DEL ENVASE SECUNDARIO**

**AMOXICILINA 500 MG CÁPSULAS**

	REQUISITOS	LABORATORIOS			
		A	B	C	D
1	Denominación del medicamento	C	C	C	C
2	Número de lote	C	C	C	C
3	Fecha de vencimiento	C	C	C	C
4	Contenido, en unidades	C	C	C	C
5	Forma farmacéutica	C	C	C	C
6	Vía de administración	C	C	C	C
7	Composición del producto por unidad de dosis	C	C	C	C
8	Manténgase fuera del alcance de los niños o frase similar	C	C	C	C
9	Modalidad de venta	C	C	C	C
10	Número de registro sanitario	C	C	C	C
11	Nombre del laboratorio fabricante y país de origen	C	C	C	C
12	Nombre de la empresa responsable y país (si es diferente al fabricante)	C	C	C	C
13	Nombre del laboratorio acondicionador o empacador (si es diferente al fabricante o al responsable) y país	C	C	C	C
14	Condiciones de almacenamiento	C	C	C	C

**C: Cumple**

**NC: No Cumple**



# ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS



## **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Las muestras analizadas fueron adquiridas en farmacias de la ciudad de León, se identificó a cada marca con letras del alfabeto, con el fin de no indicar nombre o marca comercial.

El 100% de las muestras analizadas de cada marca, cumplen con los ensayos organolépticos de apariencia, al evaluarlas visualmente presentaron brillantez y homogeneidad en la superficie. El color estaba distribuido uniformemente en toda la superficie visible de la cápsula y no se observaron puntos ni deformidades en las cápsulas.

En el ensayo organoléptico del contenido de las cápsulas los laboratorios A, C y D presentaron gránulos de color blanco-amarillento y el laboratorio B presentó gránulos de color blanco, todas las muestras por cada marca comercial presentaron olor característico, no influyendo estas características en los resultados. Las marcas A y C mostraron gránulos finos uniformes y las marcas B y D, gránulos gruesos y ligeramente gruesos no uniformes respectivamente; influyendo en el ensayo de variación de peso y en el ensayo de disolución; sin embargo cumplieron con las especificaciones establecidas en las farmacopeas.

En el ensayo de variación de peso, para cada marca se obtuvieron los promedios y los porcentajes de desviación de Amoxicilina, todas las marcas cumplen con el porcentaje, el cual debía estar dentro del rango  $\pm 7.5$  %.

Al comparar los laboratorios nacionales con los extranjeros en el ensayo de variación de peso, la tabla 4.1 muestra el comportamiento de las varianzas, siguiendo el criterio basado en la f de Fisher: Si el valor crítico de  $f > f$  experimental, las varianzas son iguales. En este caso el laboratorio B nacional presentó diferencia significativa con los laboratorios A y C extranjeros; no así con el D nacional; esto debido a que los gránulos de dicho laboratorio no presentaban uniformidad en su tamaño, dando como resultado una distribución irregular del contenido del fármaco y por ende diferencias entre las variaciones de peso.

En el ensayo de disolución, el 100 % de las muestras analizadas cumplen con el criterio de aceptación encontrándose no menos del 80% de la cantidad declarada de Amoxicilina; sin embargo, al comparar los laboratorios, la tabla 5.1 muestra que existe diferencia



significativa entre los laboratorios, es decir, existe varianza entre los resultados al encontrar el  $f$  experimental  $>$  valor crítico de  $f$ . No obstante en la tabla 5.2 se muestra que no existe varianza entre laboratorio nacional-nacional y extranjero-extranjero; es decir, se cumple el criterio de  $f$  de Fisher, no encontrándose diferencia significativa entre los resultados; pero si se encuentra diferencia significativa entre laboratorios nacionales y extranjeros como se muestra en la tabla 5.3 siendo el  $f$  experimental  $>$  valor crítico de  $f$ ; debido al tamaño de gránulos que interfiere en el proceso de disolución del principio activo, siendo los gránulos de los laboratorios nacionales de mayor tamaño que la de los laboratorios extranjeros y como consecuencia menor % disuelto.

En la prueba de desintegración el 100% de las muestras analizadas cumplen con la especificación no mayor de 30 minutos. Sin embargo en la tabla 6 se observa que las cápsulas de los laboratorios extranjeros se desintegran en menor tiempo que la de los nacionales. Esto pudo deberse al material utilizado en la elaboración del receptáculo.

Debido a que no se contaba con equipo calificado y calibrado; se procedió a la estandarización de un método de cuantificación por yodimetría, para lo cual se evaluó que el método fuera lineal, exacto, preciso y repetible. En estudios anteriores se ha demostrado que este método tiene el mismo rendimiento que el HPLC; además de ser accesible y de menor costo.

Para la prueba de linealidad se elaboran tres curvas de calibración con tres concentraciones conocidas (0.5, 1 y 1.5 mg/ml) tanto de la solución estándar como de la muestra, el análisis estadístico de la regresión lineal, proporciona un coeficiente de determinación lineal de la solución patrón ( $r^2$ ) de 0.999 y para la muestra ( $r^2$ ) de 0.9922 lo cual es muy cercano a 1, lo que indica que las curvas de calibraciones son lineales. En las gráficas de linealidad del instrumento y del método, se obtuvo una línea recta que se encuentra dentro del rango de confiabilidad, cumpliendo con los criterios y de esta manera se cumple con la linealidad del método.



La prueba de precisión intermedia se evaluó con respecto al coeficiente de variación dando 1.62% del instrumento y 1.41% del método, los cuales son menor al 2% demostrando que hay precisión entre cada uno de los analistas.

En la prueba de repetibilidad, se cumplió con el criterio de coeficiente de variación menor al 2%, ya que para el instrumento es del 1.92% y para el método de 1.76%, demostrando que existe concordancia entre las determinaciones independientes, realizadas bajo las mismas condiciones: analista, aparato, laboratorio y tiempo.

En la prueba de exactitud, se comparó la linealidad del instrumento con la linealidad del método, cuyas concentraciones son de 0.5, 1, y 1.5 mg/ml; las cuales cumplen con el rango del porcentaje de recuperación (98%– 102%), demostrando que existe exactitud del método con un cierto grado de precisión; encontrándose 100.5% de recuperación. Sin embargo la dispersión entre las curvas se debe al efecto matriz que produce un cambio de la pendiente.

Después de haber evaluado algunos parámetros de validación, se procedió a la cuantificación de amoxicilina, por cada marca comercial, encontrándose no menos de 90% y no más de 120% de contenido de principio activo indicado en la etiqueta. (Ver tabla 7)

Al evaluar la calidad del rotulado del empaque primario y secundario de las cápsulas de Amoxicilina 500 mg, se encontró que las 4 marcas comerciales analizadas cumplen con los requisitos establecidos por el RTCA.



# CONCLUSIONES





### Conclusiones

- El 100% de las muestras, cumplió con las características organolépticas de apariencia especificadas para la forma farmacéutica cápsulas. En el ensayo organoléptico del contenido de las cápsulas, los laboratorios analizados presentaron gránulos color blanco-amarillento y gránulos color blanco y olor característico; no influyendo estas características en los resultados; el tamaño de los gránulos de laboratorios nacionales eran gruesos, lo cual influyó esto en el ensayo de disolución y variación de peso; pero no en su calidad.
- El 100% de las muestras analizadas, cumplen con el ensayo de variación de peso, aunque el laboratorio B tiene diferencia significativa con los laboratorios A y C.
- En la prueba de disolución a pesar de que se encontró diferencia significativa entre laboratorios nacionales y extranjeros; el 100% de las muestras analizadas cumplió con el criterio de aceptación.
- El tiempo de desintegración de las cápsulas de Amoxicilina 500 mg analizadas, de laboratorios extranjeros fue menor que la de los nacionales; sin embargo el 100% de las muestras cumplió con la especificación.
- En el ensayo de cuantificación de Amoxicilina por el método Iodométrico, el 100% de las muestras analizadas cumplió con el criterio de aceptación; demostrando que es un método alternativo, de bajo costo, sencillo y proporciona resultados exactos, precisos y repetibles.
- En la verificación del etiquetado del envase primario y secundario de las muestras analizadas, el 100% cumple con los requisitos establecidos por el RTCA.
- Por lo tanto nuestro estudio demuestra que las cápsulas de amoxicilina 500mg analizadas, son medicamentos de calidad y aptos para consumo.



# **RECOMENDACIONES**



### **Recomendaciones**

- Continuar con este tipo de estudios para asegurar y garantizar la calidad de los productos y que de esta forma el consumidor utilice medicamentos seguros y confiables.
- Practicar estudios en la calidad de medicamentos una vez que estos ya están en el mercado.
- Realizar estudios sobre la calidad del receptáculo de las cápsulas; ya que los laboratorios utilizan diferente material para su elaboración.
- En los próximos estudios de validación, verificar que el equipo esté calibrado, a como lo indican las farmacopeas.



# **BIBLIOGRAFÍA**



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Florido, B. J. (2001). Evaluación de la calidad fisicoquímica de cuatro marcas de supositorios de Acetaminofén que se distribuyen en Guatemala.
2. Pedraza, A.P; Castellanos, R. H. (2009). Estudio comparativo de la actividad antimicrobiana de diferentes presentaciones comerciales de antibióticos de administración intravenosa a través de métodos in vitro cefoperazona – sulbactam. Bogotá, Colombia. Disponible en internet: [www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis326.pdf](http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis326.pdf)
3. Morgado, S.A; González, M.A. (2010) Blogs de Ciencia y Tecnología de Fundación Telefónica. Biotecnología. El descubrimiento de los antibióticos: historia y evolución. Disponible en internet: <http://blogs.creamoselfuturo.com/bio-tecnologia/2010/06/21/el-descubrimiento-de-los-antibioticos-historia-y-evolucion-2/>
4. Baltodano, A; Chavarría, M. (2001). Validación del método iodométrico y HPLC en tablecaps de Amoxicilina. UNAN-León. Facultad de Ciencias Químicas.
5. Brun. Q. (1997). Validación del método volumétrico Iodometría residual para cuantificar amoxicilina en productos farmacéuticos. Disponible en: Biblioteca de Farmacia y Bioquímica UMSA.
6. Castro JL, et al. (2008). Consumo de antibióticos en Nicaragua y Honduras. Revista Panamericana Infectología.
7. Bermúdez, S. R. (2007). Uso adecuado de antibióticos en el departamento de emergencia del HEODRA. UNAN-León. Facultad de Ciencias Médicas.
8. Flórez, J. (2003). Farmacología Humana. 3ra edición. Pág. 1099.



9. MINISTERIO DE SALUD - DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS (DIGEMID). Manual de Buenas Prácticas de Manufacturas de Productos Farmacéuticos. Editorial Servigraf América. Lima, 1999. pp. 9-18.
10. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. 35° Informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. OMS; Ginebra, 1999. (Informe Técnico 885). pp. 7-9, 72-74.
11. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.02:04. Productos farmacéuticos. Etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano. [www.minsa.gob.ni/index.php?option=com\\_remesitory&Itemid=52&func=fileinfo&id=7222](http://www.minsa.gob.ni/index.php?option=com_remesitory&Itemid=52&func=fileinfo&id=7222).
12. Aguirre, O. L; Martin, P. M. et al. (2001). Validación de métodos analíticos. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI). Barcelona, España.
13. Farmacopea de los Estados Unidos. USP 30, NF25 (2007) Vol. I. Ed. 30. Pág. 302-311, 1541.
14. Vilajato; J.L. (2001). Tecnología Farmacéutica. Vol. II. Páginas 71, 84-86.
15. Farmacopea Europea. 2da ed. Parte I. pág. V.5.2.
16. MODULO II. SECCIÓN 1. FDA y la Prueba de Disolución. Disponible en: <http://www.ppt2txt.com/r/668102fb/>
17. Marchante, C. P; Zumbado, F. H; et al. (2002). Análisis Químico Farmacéutico Métodos Clásicos Cuantitativos.



18. González, C; Liechti, H. (1996) Aplicación de Iodo e Iodometrías en análisis de medicamentos. Departamento de investigación y desarrollo. Aseguramiento de calidad. Laboratorios Solka S.A. Editorial universitaria UNAN-León. Pág. 10-14, 22-33.
19. Marín, M; Gudiol, F. (2003). Antibióticos betalactámicos. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
20. Alcántara, L.J.C; Ota, K. L. (2003). Comparación de la calidad de Amoxicilina 250 mg/ 5 ml suspensión oral, por métodos físico-químicos, microbiológico y valoración de los niveles plasmáticos en perro común. Lima-Perú. Disponible en internet: [www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2003/alcantara.../alcantara\\_lj-TH.front.1.pdf](http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2003/alcantara.../alcantara_lj-TH.front.1.pdf)
21. Galeano, A. (1999). Amoxicilina en Vademécum. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a051.htm>
22. Artículo Farmacología Amoxicilina. Disponible en: <http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/AMOXICILINA/articulo.htm>
23. Cordiés, J. L; Machado, R. L. A; Hamilton, C. M. L. (1998). Acta Médica. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. Vol. 8. Pág. 14-20. Disponible en internet: <http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8-1-98>.
24. Reglamento Técnico Centro Americano. RTCA 11.03.47.07. Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad. Disponible en: [http://www.minsa.gob.ni/index.php?option=com\\_remository&Itemid=52&func=startdown&id=7224](http://www.minsa.gob.ni/index.php?option=com_remository&Itemid=52&func=startdown&id=7224)



# ANEXOS





### Características organolépticas

**Tabla 10: Cápsulas de Amoxicilina 500 mg Marca \*A\***

N°	Color uniforme	Brillantez	Puntos	Irregularidades	Deformaciones
1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	-	-	-
6	+	+	-	-	-
7	+	+	-	-	-
8	+	+	-	-	-
9	+	+	-	-	-
10	+	+	-	-	-
11	+	+	-	-	-
12	+	+	-	-	-
13	+	+	-	-	-
14	+	+	-	-	-
15	+	+	-	-	-
16	+	+	-	-	-
17	+	+	-	-	-
18	+	+	-	-	-
19	+	+	-	-	-
20	+	+	-	-	-

**+ positivo**

**- negativo**



### Características Organolépticas

**Tabla 11: Cápsulas de Amoxicilina 500 mg Marca \*B\***

N°	Color uniforme	Brillantez	Puntos	Irregularidades	Deformaciones
1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	-	-	-
6	+	+	-	-	-
7	+	+	-	-	-
8	+	+	-	-	-
9	+	+	-	-	-
10	+	+	-	-	-
11	+	+	-	-	-
12	+	+	-	-	-
13	+	+	-	-	-
14	+	+	-	-	-
15	+	+	-	-	-
16	+	+	-	-	-
17	+	+	-	-	-
18	+	+	-	-	-
19	+	+	-	-	-
20	+	+	-	-	-

**+ positivo**

**- negativo**



### Características organolépticas

**Tabla 12: Cápsulas de Amoxicilina 500 mg Marca \*C\***

Nº	Color uniforme	Brillantez	Puntos	Irregularidades	Deformaciones
1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	-	-	-
6	+	+	-	-	-
7	+	+	-	-	-
8	+	+	-	-	-
9	+	+	-	-	-
10	+	+	-	-	-
11	+	+	-	-	-
12	+	+	-	-	-
13	+	+	-	-	-
14	+	+	-	-	-
15	+	+	-	-	-
16	+	+	-	-	-
17	+	+	-	-	-
18	+	+	-	-	-
19	+	+	-	-	-
20	+	+	-	-	-

**+ positivo**

**- negativo**



### Características organolépticas

**Tabla 13: Cápsulas de Amoxicilina 500 mg Marca \*D\***

N°	Color uniforme	Brillantez	Puntos	Irregularidades	Deformaciones
1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	-	-	-
4	+	+	-	-	-
5	+	+	-	-	-
6	+	+	-	-	-
7	+	+	-	-	-
8	+	+	-	-	-
9	+	+	-	-	-
10	+	+	-	-	-
11	+	+	-	-	-
12	+	+	-	-	-
13	+	+	-	-	-
14	+	+	-	-	-
15	+	+	-	-	-
16	+	+	-	-	-
17	+	+	-	-	-
18	+	+	-	-	-
19	+	+	-	-	-
20	+	+	-	-	-

**+ positivo**

**- negativo**



**Tabla 14: ENSAYO VARIACIÓN DE PESO DE CÁPSULAS DE AMOXICILINA 500 MG DE LAS CUATRO MARCAS COMERCIALES**

MUESTRAS	A	B	C	D
1	0.6089	0.5785	0.5950	0.5696
2	0.6027	0.5945	0.6024	0.6339
3	0.5852	0.6042	0.5957	0.5695
4	0.5967	0.6111	0.5994	0.5774
5	0.6032	0.6180	0.6044	0.6015
6	0.5852	0.5600	0.5900	0.6700
7	0.6032	0.5550	0.6050	0.6000
8	0.5967	0.5600	0.6100	0.6050
9	0.6089	0.5600	0.6050	0.5950
10	0.6032	0.5300	0.6000	0.6150
11	0.6000	0.5934	0.6349	0.5791
12	0.6020	0.5808	0.6193	0.6056
13	0.6076	0.6008	0.5709	0.5973
14	0.6013	0.6036	0.6275	0.6393
15	0.6052	0.5775	0.6061	0.5687
16	0.6051	0.6019	0.6174	0.6041
17	0.5959	0.6105	0.6161	0.5908
18	0.6016	0.6096	0.6192	0.5727
19	0.6018	0.5864	0.6125	0.5898
20	0.5998	0.5584	0.5911	0.5762
<b>Promedio</b>	0.6007	0.5847	0.6061	0.5980
<b>±7.5%</b>	0.0451	0.0439	0.0455	0.0449
<b>min</b>	0.5557	0.5409	0.5606	0.5532
<b>max</b>	0.6458	0.6286	0.6516	0.6429
<b>desvest</b>	0.0064	0.0241	0.0145	0.0263
<b>CV</b>	1.0703	4.1263	2.3858	4.3959



**TABLA 15: CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO DE LAS MARCAS A, B, C y D DE CÁPSULAS DE AMOXICILINA 500 MG**

<b>MUESTRAS</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>1</b>	102.27%	105.45%	102.27%	104.55%
<b>2</b>	97.73%	109.09%	101.36%	106.82%
<b>3</b>	101.36%	106.82%	104.09%	104.55%
<b>4</b>	102.27%	107.73%	104.55%	106.82%
<b>5</b>	99.55%	108.64%	104.55%	107.27%
<b>6</b>	101.82%	108.18%	102.27%	106.36%
<b>7</b>	101.36%	109.09%	100.45%	105.91%
<b>8</b>	97.73%	106.36%	102.27%	108.64%
<b>9</b>	100.45%	105.91%	100.91%	104.55%
<b>10</b>	98.64%	109.09%	103.64%	106.82%
<b>PROMEDIO</b>	100.32%	107.64%	102.64%	106.23%



## DETERMINACIÓN DEL % DE HUMEDAD DE MATERIA PRIMA (AMOXICILINA TRIHIDRATO)

1. Secar el crisol en horno durante 1 hora a 100 °C.
2. Depositar el crisol en un desecador, dejar enfriar aproximadamente por 90 minutos.
3. Pesar el crisol y anotar.
4. Pesar en el crisol seco una cantidad mínima de materia prima y anotar.
5. Llevar al horno y secarla durante 1 hora a 100 °C.
6. Depositar el crisol con la materia prima en un desecador y dejar enfriar durante 90 minutos.
7. Pesar nuevamente.
8. Realizar cálculos de % de humedad

$$\% \text{ de Humedad} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Donde:

P<sub>i</sub>: Peso inicial de la materia prima (antes de secar)

P<sub>f</sub>: Peso final de la materia prima (después de secar)



Peso del crisol seco:	71.5609 g
Cantidad inicial pesada de materia prima:	0.2234 g
Peso del crisol + materia prima:	71.7842 g
Cantidad final pesada de materia prima:	71.7842 g
	<u>-71.5609 g</u>
	= 0.2004 g

$$\% \text{ de Humedad} = \frac{\text{Pi} - \text{Pf}}{\text{Pi}} \times 100$$

**Pi**

$$= \frac{0.2234 - 0.2004}{0.2234} \times 100$$

0.2234

$$= 10.29 \%$$

### FÓRMULA DE CÁLCULOS DE % RECUPERADO DE PRINCIPIO ACTIVO (AMOXICILINA TRIHIDRATO)

MÉTODO IODOMÉTRICO:

$$\% \text{ AMOX} = \frac{b_M - V_M}{b_{\text{std}} - V_{\text{std}}} \times 100$$

$b_{\text{std}}$  = volumen gastado del blanco del estándar

$V_{\text{std}}$  = volumen gastado del estándar

$b_M$  = volumen gastado del blanco muestra

$V_M$  = volumen gastado de la muestra





## FÓRMULAS PARA CÁLCULOS DE LINEALIDAD DEL MÉTODO

$$F = Y / X$$

$$DE = \left( \frac{N (\Sigma F^2 - (\Sigma F)^2)}{N (N - 1)} \right)^{1/2}$$

$$r^2 = \frac{[nt (\Sigma xy) - (\Sigma x) (\Sigma y)]^2}{[nt (\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2] [nt (\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2]}$$

$$CV = \frac{DE}{F} \times 100$$

$$a = \frac{nt (\Sigma xy) - (\Sigma x) (\Sigma y)}{nt (\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2}$$

$$r = \left( \frac{[nt (\Sigma xy) - (\Sigma x) (\Sigma y)]^2}{[nt (\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2] [nt (\Sigma y^2) - (\Sigma y)^2]} \right)^{1/2}$$

$$b = \frac{y - m (\Sigma x)}{nt}$$

a = intercepto

b = pendiente

F= Factor f

DE = Desviación estándar

N = Numero de aplicaciones

Cv = Coeficiente de variación

t = número de diluciones

r = coeficiente de correlación

x = concentración de cantidad adicional

r<sup>2</sup> = coeficiente de determinación

y = concentración de la cantidad recuperada



**TABLA 16: ¿CÓMO SE REALIZA LA IODOMETRÍA?**

ETAPAS	ACTIVIDADES	MATERIALES	PRECAUCIONES Y/O ATRIBUTOS DE CALIDAD	¿POR QUE ESTAS PRECAUCIONES Y/O ATRIBUTOS DE CALIDAD?
1.Preparación de condiciones	1.1 Selección y limpieza de equipos y cristalería	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beackers</li> <li>• Probetas</li> <li>• Erlenmeyers</li> <li>• Fiolas</li> <li>• Pipetas volumétricas</li> <li>• Pipetas serológicas</li> <li>• Bureta y soporte</li> <li>• Espátula</li> <li>• Balanza analítica</li> <li>• PH-metro</li> <li>• Papel aluminio</li> <li>• Calculadora</li> <li>• Lápiz</li> <li>• Libro de registro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cristalería totalmente limpia (lavada con detergentes y agua destilada) y seca.</li> <li>• No secar la cristalería graduada en el horno.</li> <li>• La cristalería se encuentra totalmente limpia. Cuando las gotas de agua en sus paredes internas escurren con facilidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisitos básicos para alcanzar resultados de calidad.</li> <li>• Pueden ocurrir alteraciones en las escalas por efecto de la dilatación, y con ellos errores de medición.</li> </ul>
	1.2 selección de reactivos	Lista de reactivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conocimiento preciso de precauciones y medidas de seguridad con reactivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisitos básicos para evitar daños en la integridad del operador.</li> </ul>
	1.3 Preparación de soluciones de los reactivos.	Balones volumétricos de 1000, 2000, 500, 100, 25 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfectamente calibrados y sin picaduras en el pico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisito de material volumétrico de este tipo.</li> <li>• Requisitos de condiciones ambientales del lugar de trabajo.</li> </ul>
	1.3.1 Solución madre de yodo	Yodo 0.1 N	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abrir con mucho cuidado</li> <li>• En juague con agua destilada</li> <li>• Guardar en frasco ámbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar pérdida de reactivos y errores posteriores.</li> <li>• Asegurar a transferencia cuantitativa de reactivo.</li> <li>• Requisito de estabilidad de yodo.</li> </ul>
	1.3.2 Solución 0.01 N de Yodo	Volumétrico de 100 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medir y aforar correctamente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar pérdida de reactivo de reactivo así evitar re estandarización</li> </ul>
	1.3.3 Solución madre de tiosulfato de sodio 0.1 N	Ampollas de vidrio de titrisol 0.1 N	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abrir con mucho cuidado</li> <li>• Enjuague con agua destilada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar pérdida de reactivos y errores posteriores</li> <li>• Asegurar la transferencia cuantitativa el reactivo</li> </ul>



ETAPAS	ACTIVIDADES	MATERIALES	PRECAUCIONES Y/O ATRIBUTOS DE CALIDAD	¿POR QUE ESTAS PRECAUCIONES Y/O ATRIBUTOS DE CALIDAD?
	1.3.4 Solución de Tiosulfato de sodio 0.01 N	Volumétrico de 100 ml (para volumen madre a diluir)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medir y aforar correctamente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar pérdida de reactivo y así evitar re estandarización.</li> </ul>
	1.3.5 Solución indicadora de Almidón	Según Farmacopea de los Estados Unidos, USP XXX	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantener en refrigeración cuando no se utiliza hasta 30 días.</li> <li>Anotar fecha de preparación</li> <li>Depositar en frasco gotero para uso inmediato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudio de estabilidad de este indicador.</li> <li>Requisitos de buenas prácticas de laboratorio</li> <li>Evitar contaminación cuando se usa pipetas</li> </ul>
	1.3.6 Solución buffer de fosfato PH= 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fosfato mono básico de potasio</li> <li>Fosfato dibásico de potasio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rango de PH= 6.00=6.07.</li> <li>Mantener refrigerada en frasco con tapa</li> <li>Asegurar uso de pH-metro calibrado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requisitos de buenas prácticas de laboratorio</li> </ul>
	1.3.7 Solución de NaOH 1 N	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reactivo calidad de análisis</li> <li>Volumétrico de 1000ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hermeticidad del frasco reactivo</li> <li>Agua recién hervida y fría</li> <li>Conservar en recipiente plástico y tapado</li> <li>Evitar contacto con la piel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Por las características higroscópicas del NaOH.</li> <li>Por qué reacciona con el CO<sub>2</sub> disuelto en agua</li> <li>Las soluciones de NaOH atacan al vidrio, cambian la concentración y se obstruyen los tapones.</li> </ul>
	1.3.8 Solución HCL 1N	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reactivo calidad de análisis</li> <li>Volumétrico de 1000ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizar campana extractora de gases y medios protectores de piel y respiración</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reactivo concentrado emite vapores irritantes.</li> </ul>
	1.4 Estandarización de solución de HCL 1.2N	<ul style="list-style-type: none"> <li>USP XXX</li> <li>Cristalería y equipos específicos</li> <li>Reactivos de calidad para análisis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar que 52.99 mg de NaHCO<sub>3</sub> anhidro son equivalentes a 1 ml de HCL 1N</li> <li>Desecar el NaHCO<sub>3</sub> en recipientes desecado previamente</li> <li>Establecer los ml gastados en la valoración.</li> <li>Realizar por triplicado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En base a la estequiometria de la reacción</li> <li>Requisito de buenas prácticas de laboratorio</li> </ul>



ETAPAS	ACTIVIDADES	MATERIALES	PRECAUCIONES Y/O ATRIBUTOS DE CALIDAD	¿POR QUE ESTAS PRECAUCIONES Y/O ATRIBUTOS DE CALIDAD?
	1.5 Estandarización de solución de NaOH con solución de HCL 1N, con fenolftaleína como indicador del punto final.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• USPXXX</li> <li>• Cristalería y equipos específicos.</li> <li>• Reactivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar que cada ml de NaOH 1N son equivalentes a 1ml de solución de HCL 1N.</li> <li>• Establecer los ml de HCL a gastar en la valoración.</li> <li>• Realizar por triplicado y realizar cálculos.</li> <li>• Almacenar en recipiente plástico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En base a la estequiometría de la reacción.</li> <li>• Evita error en la determinación de la concentración.</li> <li>• Requisitos de Buenas Prácticas de Laboratorio.</li> <li>• Este reactivo ataca el vidrio.</li> </ul>
2.Tratamiento previo de la muestra y estándar (materia prima)	2.1 Obtención de muestras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documento con especificaciones de formas farmacéutica.</li> <li>• Cristalería y equipos específicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso teórico de unidades. Contenido declarado de activo.</li> <li>• Proteger de exposición a intemperie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son los criterios de partida para la exactitud y precisión de la determinación.</li> <li>• Evitar adsorción de humedad de la muestra.</li> </ul>
	2.2 Verificar por cálculos la cantidad a pesar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calculadora</li> <li>• Libro de registro</li> <li>• lápiz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La cantidad obtenida debe corresponder exactamente al equivalente indicado por el método.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forma de auto control del proceso y de sus resultados.</li> </ul>
	2.3 Determinar el peso promedio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Balanza Analítica</li> <li>• Libro de Registro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calibrada y en buen estado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisito de Buenas prácticas de laboratorio.</li> </ul>
	2.4 Pesar con exactitud la cantidad equivalente a 100 mg de amoxicilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Balanza analítica</li> <li>• Libro de registro</li> <li>• Papel aluminio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exactitud de +/- 0.0001g</li> <li>• Disolver inmediatamente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Logro de mayor precisión de resultados.</li> <li>• Evitar adsorción de humedad por deterioro del principio activo, lo que causa error en los resultados</li> </ul>
	2.5 Transferir cuantitativamente, disolver, agitar y aforar con disolventes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Balones de 100ml</li> <li>• Equipos específicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar pérdida de muestras</li> <li>• Agitar sistema en disolución de 15 – 20 min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causa de error en los resultados</li> <li>• Evitar adsorción de humedad por deterioro del p.a., lo que causa error en los resultados</li> </ul>



ETAPAS	ACTIVIDADES	MATERIALES	PRECEUCIONES Y/O DE CALIDAD	¿POR QUE ESTAS PRECAUCIOENS Y/O DE CALIDAD?
	2.6 Filtrar	<ul style="list-style-type: none"><li>Equipos específicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Usar filtros whatman</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Evitar interferencia de residuos de excipientes en la determinación de la muestra.</li></ul>
	2.7 Obtención del estándar	<ul style="list-style-type: none"><li>Certificado de análisis de materia prima</li><li>Cristalería</li><li>Equipos específicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Tomar en cuenta porcentajes de humedad y potencia de base húmeda</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Son los criterios de partida para la exactitud y precisión de la determinación (en lo que respecta a materia prima)</li><li>Evitar adsorción de humedad por la materia prima.</li></ul>
	2.8 Verificar por cálculos la cantidad a pesar	<ul style="list-style-type: none"><li>Calculadora</li><li>Libro de registro</li><li>lápiz</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>La cantidad obtenida debe corresponder exactamente al equivalente indicado por el método.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Forma de auto control del proceso y de sus resultados.</li></ul>
	2.9 Pesar con exactitud cantidad equivalente a 100mg de amoxicilina	<ul style="list-style-type: none"><li>Balanza analítica</li><li>Libro de registro</li><li>Papel aluminio</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Exactitud de +/- 0.0001g</li><li>Disolver inmediatamente</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Logro de mayor precisión de resultados.</li><li>Evitar adsorción de humedad por deterioro del principio activo, lo que causa error en los resultados</li></ul>
	2.10 Transferir cuantitativamente, disolver, agitar y aforar con disolventes	<ul style="list-style-type: none"><li>Balones de 100ml</li><li>Equipos específicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Evitar pérdida de estándar pesado.</li><li>Agitar sistema en disolución de 15-20 minutos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Logro de mayor precisión de resultados</li><li>Evitar adsorción de humedad por deterioro del p.a., lo que causa error en los resultados</li></ul>
3. Inactivación de la muestra y estándar	3.1 Utilizar alícuotas de 2 ml de muestras y estándar y colocarlas en Erlenmeyers.	<ul style="list-style-type: none"><li>Fiolas de 250ml</li><li>Pipetas automatizadas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Uso correcto de pipetas automatizadas al tomar las alícuotas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Evitar error en los resultados</li></ul>
	3.2 Adicionar 2ml de NaOH 1N, y dejar en reposo durante 15min.	<ul style="list-style-type: none"><li>Cristalería y equipos específicos</li><li>Cronómetro</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Mantener debidamente tapadas</li><li>Cronometrar el tiempo indicado y realizar el tratamiento de modo secuencial en ese tiempo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Asegurar la reproducibilidad de condiciones, al tratamiento que activa por la hidrólisis del anillo. B-Lactámicos en la muestra</li></ul>



ETAPA	ACTIVIDAD	MATERIALES	PRECAUCIONES Y/O ATRIBUTOS DE CALIDAD	¿POR QUE ESTAS PRECAUCIONES Y/O ATRIBUTOS DE CALIDAD?
	3.3 Acidificar con 2ml de HCL 1.2 N e inmediatamente agregar 10ml de solución de yodo 0.01N y dejar en reposo por 15min.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Equipos específicos</li> <li>bureta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantener debidamente tapado</li> <li>Adicionar volumen de yodo con bureta</li> <li>Colocar en un lugar oscuro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asegurar reproducibilidad de condiciones, el tratamiento de reacción del yodo con el anillo.</li> <li>Obtener resultados confiables</li> <li>La luz incide en la oxidación del yodo causando errores en los resultados.</li> </ul>
	3.4 Titular el exceso de yodo con solución de tiosulfato 0.01N	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bureta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Calibrar</li> <li>Colocar el volumen requerido para esta titulación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requisitos de buenas prácticas de laboratorio</li> <li>Formas de autocontrol del proceso y de sus resultados</li> </ul>
	3.4.1 Adicionar 2 gotas de indicador	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solución indicadora de almidón</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificar que no presente moho</li> <li>Agregar cuando la solución titulada es amarillenta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Susceptible al crecimiento de microorganismos.</li> <li>El cambio de color en el sistema es muy brusco.</li> </ul>
	3.4.2 Agregar gota a gota el titulante		<ul style="list-style-type: none"> <li>El punto final de la titulación es con el volumen agregado que hace cambiar de azul a incolora la solución</li> </ul>	
	3.5 Anotar los ml gastados en cada alícuota.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Libro de registro</li> <li>Lápiz</li> <li>calculadora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No confundir la correspondencia de ml e identidad de la alícuota</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fuente de error entre los resultados</li> </ul>
4.Determinación del blanco de la muestra y estándar	4.1 Utilizar alícuota de 2 ml de muestras y estándar y colocarlas en Erlenmeyers.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fiolas de 250ml</li> <li>Pipetas automatizadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso correcto de pipetas automatizadas al tomar las alícuotas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar error en los resultados</li> </ul>
	4.2 Agregar 2ml de HCL 1.2N			
	4.3 Adicionar 10ml de solución de yodo 0.01N y agitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bureta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adicionar volumen de yodo con bureta</li> <li>La solución presenta un tono café-rojizo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obtener resultados confiables al utilizar un instrumento de medición de volumen tanto de yodo como tiosulfato.</li> <li>Por el exceso de yodo en el sistema</li> </ul>



ETAPAS	ACTIVIDADES	MATERIALES	PRECAUCIONES Y/O ATRIBUTOS DE CALIDAD	¿POR QUE ESTAS PRECAUCIONES Y/O ATRIBUTOS DE CALIDAD?
	4.4 Titular el exceso de yodo con solución de tiosulfato 0.01N	<ul style="list-style-type: none"><li>Bureta</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Calibrar</li><li>Colocar el volumen requerido para esta titulación</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Requisitos de buenas prácticas de laboratorio</li><li>Formas de autocontrol del proceso y de sus resultados</li></ul>
	4.4.1 Adicionar 2 gotas de indicador	<ul style="list-style-type: none"><li>Solución indicadora de almidón</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Verificar que no presente moho</li><li>Agregar cuando la solución titulada es amarillenta</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Susceptible al crecimiento de microorganismos.</li><li>El cambio de color en el sistema es muy brusco.</li></ul>
	4.4.2 Agregar gota a gota el titulante		<ul style="list-style-type: none"><li>El punto final de la titulación es con el volumen agregado que hace cambiar de azul a incolora la solución</li></ul>	
	4.5 Anotar los ml gastados en cada alícuota	<ul style="list-style-type: none"><li>Libro de registro</li><li>Lápiz</li><li>calculadora</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>No confundir la correspondencia de ml e identidad de la alícuota</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Fuente de error entre los resultados</li></ul>
5. Calcular la potencia del principio activo	5.1 Usar datos anotados en el libro de registro	<ul style="list-style-type: none"><li>Calculadora</li><li>Lápiz</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Amoxicilina cápsulas contienen el equivalente de no menos del 90% y no más del 120% de la cantidad declarada en la etiqueta.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Rango de concentración aceptable establecida por la USP XXX.</li></ul>