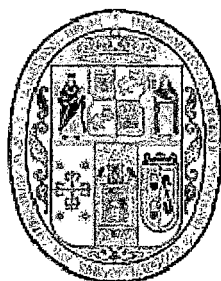


UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD

DEL CUSCO

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, FÍSICAS, MATEMÁTICAS FARMACIA E
INFORMÁTICA**

CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



***DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN METODO ANALITICO PARA LA
CUANTIFICACION DE GENTAMICINA EN UN PRODUCTO FARMACEUTICO EN
CREMA POR POTENCIA ANTIBIOTICA***

TESIS PRESENTADA POR:

Br. Luis Pareja Aivar.

**PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL
DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

ASESOR:

Q.F. Miguel Francisco SacsaDiaz.

TESIS AUSPICIADA POR EL CONSEJO DE INVESTIGACIÓN

CUSCO – PERÚ

2012

AGRADECIMIENTO

A la tricentenaria Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, en especial a nuestra carrera profesional de Farmacia y Bioquímica por darnos la oportunidad de concluir nuestros estudios.

Expresamos nuestra eterna gratitud a los dignos maestros de la Docencia Universitaria por sus enseñanzas y orientaciones.

Nuestro especial agradecimiento a mi asesor: Q.F. Miguel Sacsa Díaz, por su valioso asesoramiento y amistad.

A nuestros dictaminantes por todo el tiempo y esfuerzo invertido para que el trabajo se haya culminado.

Al Departamento de Control de Calidad de Laboratorios Unidos S.A. por las facilidades brindadas.

A todas aquellas personas y amigos, que de una u otra forma, colaboraron o participaron en la realización de esta investigación, hago extensivo mi más sincero agradecimiento.

DEDICATORIA

*A mi señor, Jesús, quien me dio la fe,
la fortaleza la salud y la esperanza
para terminar este trabajo.*

*Con la mejor gratitud a mis PADRES, las personas que
más han influido en mi vida, a mi Papá Luis Pareja, por
su espíritu generoso, alegre, valiente y aventurero, por
su ejemplo de vida, pero sobre todo por su amor y
apoyo incondicional. A mi Mamá Norma Aivar, por su
fortaleza, generosidad, infinita paciencia y amor.
Gracias por enseñarme desde pequeño a luchar para
alcanzar mis metas. Mi triunfo es de ustedes.*

*A mí querida esposa Luisa y mi hija
Claudia, por su cariño, apoyo
incondicional, confianza y respaldo,
ahora más que nunca, gracias.*

*A MI ABUELITA Donatila (Mamá Dona), por las
bendiciones que a través de sus oraciones recibo de
Dios.*

*A MIS HERMANOS Edhichs, Yofre,
Violeta, Filio, Verónica y Jesenia,
por su apoyo, los sueños y la esperanza.*

*A mis incondicionales AMIGOS Herbel, Hugo,
Lourdes y Verónica por el apoyo y el aliento constante
para culminar este trabajo.*

PRESENTACIÓN

SEÑOR DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS, FISICAS, MATEMATICAS, FARMACIA E INFORMATICA.

SEÑORES PROFESORES MIEMBROS DEL JURADO.

De conformidad con lo dispuesto por el reglamento de Grados y Títulos vigente, con el objeto de optar al título de QuímicoFarmacéutico, ponemos en consideración la tesis intitulada. **“DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE GENTAMICINA EN UN PRODUCTO FARMACEUTICO EN CREMA POR POTENCIA ANTIBIOTICA”**

En estricta aplicación de los conocimientos adquiridos en nuestra carrera profesional, durante los años de estudio, nos hemos permitido realizar el presente trabajo de validación de un método analíticoel mismo que interpreta la necesidad de evaluaciones constantes los cuales se traducen en la obtención de medicamentos de alta calidad.

El presente trabajo enfoca la necesidad que tiene la industria farmacéutica de desarrollar y posteriormente validar elmétodo analítico que le permita realizar la cuantificacióndel principio activo (gentamicina) en un producto farmacéutico en crema, el mismo que no solo le servirá para poder tener el conocimiento profundo del método analítico sino también el de poder cumplir con las exigencias legales tanto del registro de especialidades farmacéuticas como el de las Buenas Prácticas de Laboratorio.

La realización de la validación del método analítico nos ha permitido contar con pruebas convenientemente documentadas con el cual se demuestra que el método analítico que se usa para la cuantificación de gentamicina por potencia antibiótica nos proporcionara resultados seguros y confiables, el cual además permite garantizar la calidad y eficacia del producto.

También es importante señalar que el presente trabajo se ha llevado a cabo siguiendo de manera estricta las normas establecidas para tal fin.

Aprovecho la oportunidad para expresar mi agradecimiento a los señores docentes de la carrera profesional de Farmacia y Bioquímica, por su dedicación en nuestra formación profesional.

El Autor.

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue el de desarrollar un método analítico que permita la cuantificación de gentamicina en un producto farmacéutico en crema por potencia antibiótica. Para lo cual se describe y desarrolla el proceso de validación de la valoración microbiológica de antibióticos, para la determinación cuantitativa de Gentamicina que comprende cumplir con los requisitos exigidos para la determinación de los parámetros analíticos de linealidad del sistema, linealidad del método, especificidad, exactitud, selectividad, y precisión.

Se demostró mediante el diseño experimental, con la evaluación estadística de los resultados experimentales y teniendo como base los criterios de aceptación permitidos, la especificidad del método, al no observarse ninguna interferencia en la determinación del principio activo ni de los excipientes ni de los productos de degradación.

Así mismo se determina la selectividad del método, ya que se demuestra que no existe interferencia en la determinación de gentamicina con los excipientes ni los demás principios activos puesto que no se observan resultados cuantificables, es lineal con resultados de (r^2 0.988 linealidad del sistema, r^2 0.976 linealidad del método), es preciso porque el sistema demostró un resultado de la desviación estándar de 0.23 menor a la especificación (Coeficiente de Variación < 5%), es exacto ya que se obtiene valores de 0.19% siendo el máximo permitido 3% y el experimental < t tablas, en el intervalo de concentraciones estudiadas. Se determinó además que el límite de cuantificación se da a la concentración de 0.262 $\mu\text{g/mL}$ y el límite de detección a la concentración de 0.064 $\mu\text{g/mL}$.

De esta forma mediante los estudios realizados se establece que las características de desempeño analítico cumplen con los requisitos para la aplicación analítica propuesta siendo confiable para ser utilizado en la comprobación de las especificaciones de calidad del producto a evaluar.

Palabras Clave: *Validación, Gentamicina, Potencia Antibiótica, método analítico.*

SUMMARY

The aim of this study was to develop an analytical method that allows the quantification of gentamicin in a pharmaceutical cream for antibiotic potency. To which describes and develops the process of validating the microbiological assay of antibiotics, for the quantitative determination of gentamicin comprising comply with the requirements for the determination of analytical parameters of linearity of the system, the method linearity, specificity, accuracy selectivity, and accuracy.

Was demonstrated by the experimental design, with statistical evaluation of experimental results and based on acceptance criteria allowed the specificity of the method, not seen any interference in the determination of the active ingredient or the excipients or products degradation.

Likewise determining the selectivity of the method, since it shows that there is no interference in the determination of gentamicin with the excipients or other active principles are not observed because measurable results are linear with results (r^2 linearity of the system 0.988, 0.976 r^2 linearity of the method), it is necessary because the system showed a result of the standard deviation of 0.23 less than the specification (coefficient of variation <5%), and is accurate and obtained values of 0.19% being the maximum allowed 3 % and experimental tables, in the concentration range studied.

It was further determined that the limit of quantification was given at a concentration of 0.262 mg / mL and the detection limit of the concentration of 0.064 mg / mL. Thus by studies establishing that the analytical performance characteristics meet the requirements for reliable analytical application being proposed for use in checking the quality specifications of the product to evaluate.

Keywords: *Validation, Gentamicin, Power Antibiotic, analytical method.*

INTRODUCCIÓN

Los regímenes con antibióticos han desempeñado un importante papel en la terapia dermatológica de las lesiones cutáneas. El empleo de preparaciones semisólidas como vehículo para la aplicación de fármacos tópicos han sido de gran utilidad, destacándose aquellas elaboradas con sulfato de gentamicina, aminoglicosido de amplio espectro Goddman y Gildman, 1996 con larga experiencia en uso. Debido a esto actualmente existen laboratorios farmacéuticos que manufacturan productos en crema que en su composición tienen además de la Gentamicina, Dexametasona y Clotrimazol.

Para la Industria Farmacéutica una de las características más importantes de toda empresa es la calidad de sus productos, ya que de ésta dependerá tanto el prestigio como el desarrollo económico y el crecimiento de la misma.

Es por ello que hoy en día los laboratorios fabricantes desarrollan métodos analíticos que le proporcionen resultados fiables y que además cumplan con determinados requisitos que definen los parámetros o criterios de calidad que debe poseer el método, previamente establecidos por el usuario y poder resolver un problema analítico en particular, para lo cual se hace imprescindible la obtención de pruebas convenientemente documentadas, demostrativas de que un método de control es lo suficientemente fiable para producir resultados precisos y exactos, dentro de las especificaciones y/o los atributos de calidad previamente establecidos. Estos principios se aplican a todas las metodologías descritas en Farmacopeas y también a aquellas no incluidas pero que se utilizan en Industria Farmacéutica. (USP-34,2011)

Atendiendo a esta necesidad se han venido formulando diferentes programas y parámetros por varias instituciones para lograr el Aseguramiento de la Calidad de los distintos productos. Entre los entes reguladores más importantes tenemos la Food and Drug Administration (FDA), la International Conference on Harmonization (ICH), y en nuestro país a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), quienes a través de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y las Buenas prácticas de Laboratorio (BPL), aseguran la calidad de los medicamentos.

De igual manera como validación es parte esencial del cumplimiento de las BPM, es por tanto, un elemento del programa de Garantía de Calidad.

Es por todo esto que el presente trabajo plantea desarrollar un método analítico para determinar la potencia antibiótica del principio activo: Gentamicina sulfato en un producto farmacéutico bajo la forma de crema, que además contiene Clotrimazol y Dexametasona en su formulación el cual se llevará a cabo en estricto cumplimiento con las normas establecidas para tal fin.

INDICE

PRESENTACION.....	I
RESUMEN.....	II
SUMARY	III
INTRODUCCION.....	IV

CAPITULO I

GENERALIDADES

1.- PLANTEAMIENTO DEL ROBLEMA	2
1.1.-DESCRIPCION DEL PLOBLEMA.....	2
1.2.-FORMULACION DEL PROBLEMA.....	3
1.3.-OBJETIVOS.....	3
1.3.1.-OBJETIVO GENERAL	3
1.3.2.-OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	3
1.4.-JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	3
1.5.-HIPÓTESIS.....	4

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1.-ANTECEDENTES.....	6
2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	6
2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES.....	10

2.2.-MARCO TEORICO	12
2.2.1.-ADMINISTRACION DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA	12
2.2.2.-BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA	12
2.2.3.-BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO	12
2.2.4.-VALIDACION DE METODOS ANALITICOS	12
2.2.4.1.-OBJETIVOS DE LA VALIDACION	12
2.2.4.2.-CONCEPTO DE VALIDACION	13
2.2.4.3. DEFINICION ANALITICA.....	13
2.2.4.4. TIPOS DE VALIDACION.....	13
2.2.4.5. IMPORTANCIA DE LA VALIDACION.....	14
2.2.4.6. RAZONES QUE JUSTIFICAN LA VALIDACION DE METODOS ANALITICOS.....	14
2.2.4.7.-PLANIFICACION DE UNA VALIDACION.....	15
2.2.4.8. DOCUMENTOS DE LA VALIDACION.....	16
2.2.4.9.-PROTOCOLO DE VALIDACION.....	16
2.2.4.10. INFORME DE VALIDACION	17
2.2.4.11. CERTIFICADO DE VALIDACION.....	18
2.2.4.12. DATOS REQUERIDOS PARA UNA VALIDACION DE UN METODO ANALÍTICO	18
2.2.5.-CARACTERISTICAS DEL DESEMPEÑO ANALITICO	19
2.2.6-POTENCIA ANTIBIOTICA	30
2.2.7- GENTAMICINA	31
DEFINICION DE TERMINOS.....	35
ABREVIATURAS	36

CAPITULO III

MATERIALES Y METODOS

3.1.-MATERIALES	38
3.1.1.-MATERIALES DE VIDRIO	37
3.1.2.-EQUIPOS E INSTRUMENTOS.....	37
3.1.3.-REACTIVOS.....	37
3.1.4.-MEDIOS DE CULTIVO	39
3.1.5.-MUESTRAS.....	38
3.1.6.-MICROORGANISMO.....	38
3.2.- METODOLOGIA	38
3.2.1.-TIPO DE ESTUDIO.....	38
3.2.2.-MUESTRA	40
3.2.2.1.-TAMAÑO MUESTRAL	41
3.2.2.2.-TIPO DE MUESTREO	40
3.2.2.3.-CRITERIOS DE SELECCIÓN	40
3.2.2.3.1.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN	40
3.2.2.3.2.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	42
3.3.-IDENTIFICACION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	42
3.4.- METODOLOGIA	45
3.4.1.- DESCRIPCION DEL INSTRUMENTO	45
3.4.2.-METODOS DE RECOLECCION DE DATOS.....	46
3.4.3.-PROCEDIMIENTO.....	47
3.5.-METODO.....	54
3.6.-DETERMINACION DE LOS PARAMETROS DE VALIDACION	55
3.7.-DASARROLLO ANALITICO.....	59

3.7.1. -LINEALIDAD DEL METODO.....	59
3.7.2.-EXACTITUD	59
3.7.3.- PRECISION	59
3.7.4.-SELECTIVIDAD.....	60
3.7.5.-LIMITE DE DETECCION Y CUANTIFICACION	61
3.8.-TECNICAS DE PROCESAMIENTO DE DATOS.....	61
3.9.-TECNICAS DE ANALISIS DE DATOS.....	61

CAPITULO IV

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

4.1.-RESULTADOS DEL ENSAYO DE LINEALIDAD	64
4.2.-RESULTADOS DEL ENSAYO DE EXACTITUD	70
4.3.-RESULTADOS DEL ANALISIS DE PRECISION	72
4.4.-RESULTADOS DEL ENSAYO DE SELECTIVIDA	73
4.5.-RESULTADOS DE LA DETERMINACION DEL LIMITE DE DETECCION Y CUANTIFICACION.....	75

CONCLUSIONES	78
SUGERENCIAS.....	79
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	80
ANEXOS	84

INDICE DE CUADROS

CUADRO N° 1.-Datos requeridos para la validación de un método analítico.....	19
CUADRO N° 1-A.- Resultados del análisis estadístico de linealidad.....	89
CUADRO N°2.- Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Parámetro de Linealidad.....	40
CUADRO N°2 –A.- Resumen del modelo lineal del análisis estadístico muestra N° 1.....	89
CUADRO N°3.- Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Parámetro de Exactitud.....	40
CUADRO N°3-A.-Análisis de varianza (Test F_1).....	90
CUADRO N°4.- Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Parámetro de Precisión.....	40
CUADRO N°4-A.-Análisis de varianza (Test F_2).....	90
CUADRO N°5 .- Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Parámetro de Selectividad.....	41
CUADRO N°5-A.-Test de coincidencia (ZP1) y paralelismo (XZP1).....	91
CUADRO N°6.- Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Limite de Detección.....	41
CUADRO N°6-A.-Resultados del análisis estadístico de linealidad muestra N° 2.....	91
CUADRO N°7.- Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Limite de Cuantificación.....	41
CUADRO N°7-A.-Resumen del modelo lineal del análisis estadístico de linealidad muestra N° 2.....	92
CUADRO N° 8.-Curva patrón del ensayo de potencia antibiótica.....	45
CUADRO N°8-A.-Análisis de la varianza muestra N° 2 (Test F_1).....	93

CUADRO N° 9.-Criterios de aceptación del parámetro de linealidad.....	56
CUADRO N°9-A.-Análisis de la varianza muestra N° 2 (Test F_2).....	93
CUADRO N° 10.-Criterios de aceptación para el parámetro de exactitud	57
CUADRO N°10-A.-Test de coincidencia (ZP1) y paralelismo (XZP1) muestra N° 2.....	94
CUADRO N°.11.-Tabla resumen de criterios de aceptación para la validación	58
CUADRO N°11-A.-Resultados del análisis estadístico de linealidad muestra N° 3.....	95
CUADRO N°12.- Determinación de robustez del método.....	59
CUADRO N°12-A.-Resumen del modelo lineal del análisis estadístico de linealidad muestra N° 3.....	95
CUADRO N°13.-Resultados del ensayo de las tres muestras del parámetro de linealidad..	64
CUADRO N°13-A.-Análisis de la varianza muestra N°3 (Test F_1).....	96
CUADRO N°14.-Resultados obtenidos de la muestra N°1.....	65
CUADRO N°14-A.-Análisis de la varianza muestra N°3 (Test F_2).....	96
CUADRO N°15 Resultados obtenidos de la muestra N°2.....	66
CUADRO N°15-A.-Test de coincidencia (ZP1) y paralelismo (XZP1) muestra N° 3.....	97
CUADRO N°16.-Resultados obtenidos de la muestra N°3.....	67
CUADRO N°17.-Resultados promedio del parámetro de linealidad.....	68
CUADRO N° 18.-Resultados del ensayo de exactitud	70
CUADRO N° 19.-Resultados del tratamiento estadístico de los resultados del cuadro N° 18	70
CUADRO N° 20.-Resultados obtenidos del parámetro de precisión	70
CUADRO N° 21.-Resultados del tratamiento estadístico de los resultados del cuadro N°20	72
CUADRO N° 22.-Resultados del ensayo de selectividad.....	73
CUADRO N° 23.-Resultados del límite de detección	75
CUADRO N° 24.-Resultados del límite de cuantificación	76

INDICE DE GRAFICOS

GRAFICO N°1.-Grafico del modelo de regresión lineal.....	46
GRAFICO N°1-A.-Linealidad de logaritmo dosis/efecto muestra N°1.....	89
GRAFICO N°2-A.-Grafico de la normalidad de los residuales muestra N°1.....	90
GRAFICO N°3-A.-Homogeneidad de varianzas de los residuales Vs valores estimados muestra N°1.....	91
GRAFICO N°4-A.-Linealidad de logaritmo dosis/efecto muestra N°2.....	92
GRAFICO N°5-A.-Grafico de la normalidad de los residuales muestra N°2.....	93
GRAFICO N°6-A.-Homogeneidad de varianzas de los residuales Vs valores estimados muestra N°2.....	94
GRAFICO N°7-A.-Linealidad del logaritmo dosis/efecto muestra N°3.....	95
GRAFICO N°5-A.-Grafico de la normalidad de los residuales muestra N°3.....	96
GRAFICO N°6-A.-Homogeneidad de varianzas de los residuales Vs valores estimados muestra N°3.....	97

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N°1.-Documentos de la validación.....	16
FIGURA N°2.-Estructura Química	31
FIGURA N°3.1.-Flujograma del método de preparación del buffer fosfato pH 8.....	48
FIGURA N°3.2.-Flujograma de preparación del inóculo.....	49
FIGURA N°3.3.-Flujograma de preparación de placas de ensayo	50
FIGURA N°3.4.-Flujograma de preparación del estándar de gentamicina.....	51
FIGURA N°3.5.-Flujograma de preparación de muestras de ensayo	52
FIGURA N°3.6.-Flujograma del procedimiento del ensayo de potencia antibiótica	53

CAPITULO I

GENERALIDADES

1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1.1.- DESCRIPCION DEL PROBLEMA

La industria farmacéutica nacional actualmente manufactura un producto en crema, el mismo que en su composición combina los principios activos Clotrimazol, Gentamicina (como sulfato), y Dexametasona (como acetato), el cual está indicado en el tratamiento de diversas afecciones como: dermatomicosis causadas por hongos susceptibles, asociado a dermatosis agudas en presencia de piodermias por microorganismos sensibles. Esta combinación demanda que se realice el desarrollo y posterior validación de los ensayos analíticos en los cuales se determinen la concentración de cada uno de estos principios activos como parte del control de calidad del producto.

Actualmente se tiene en la USP-34 la técnica analítica para determinar la concentración del principio activo gentamicina en una crema. También encontramos trabajos como las que ha realizado Deysi P. Velazco en 1998 titulado Estudio de Gentamicina en crema 0.1% producido en Cuba, y la de Mirna Fernández/G. Muñoz en 2011 titulado Estudio de la Actividad Antimicrobiana de la Combinación de Quitina y Gentamicina, en los cuales determinan las concentraciones respectivas de gentamicina en cada uno de sus productos, mas no encontramos trabajos en la cual se determinen la concentración de gentamicina en un producto que además contenga clotrimazol y dexametasona.

Debido a que la validación es parte esencial de las BPM, y por tanto un elemento del programa de Garantía de la Calidad **el departamento de Control de Calidad de un Laboratorio XXX, plantea desarrollar y validar el método analítico para la cuantificación de gentamicina en el producto farmacéutico xxx Compuesto crema por Potencia Antibiótica**, debido a que es necesario contar con una técnica que proporcione un alto grado de confianza y seguridad, además de permitir un conocimiento profundo de sus características de funcionamiento.^{1,2,15}

Traduciéndose en la disminución del número de fallos y repeticiones durante el análisis con el consiguiente ahorro de los costes asociados y cumplimiento de los plazos previstos.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Se cumplirán los parámetros establecidos por la USP-34, 2011 para el desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación de gentamicina en un producto farmacéutico en crema por potencia antibiótica?

1.3. OBJETIVOS:

1.3.1. OBJETIVO GENERAL:

Desarrollar y validar un método analítico para la cuantificación de gentamicina en un producto farmacéutico en crema por potencia antibiótica.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Desarrollar el método analítico para la cuantificación de Gentamicina por el método de potencia antibiótica.
2. Evaluar el parámetro de validación de selectividad.
3. Evaluar el parámetro de validación de linealidad.
4. Evaluar el parámetro de validación de exactitud.
5. Evaluar el parámetro de validación de precisión.
- 6.-Determinar el límite de detección y cuantificación de Gentamicina.

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Trascendencia.- El presente trabajo contribuye con la industria farmacéutica ya que esta cuenta con una técnica validada que le brinda resultados seguros y confiables.

En el Conocimiento.- Esta validación es importante ya que necesitamos demostrar que el método analítico para la cuantificación de gentamicina proporciona resultados fiables y adecuados para su finalidad y propósito perseguido ya que muchas de las decisiones que se toman están basadas en la información que estos datos proporcionan.

Desde el Punto de Vista Legal. Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen un factor que asegura que los productos se fabriquen conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Ley General de Salud: Ley N° 26842, Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos y afines: D.S. N° 010-97-

S.A. y el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos:
R.M. N° 055-99-SA/DM del 08 de Febrero de 1999.

1.5.- HIPÓTESIS:

Aplicando el método de Potencia antibiótica se desarrolla la técnica para cuantificar la gentamicina presente en el producto xxx Compuesto crema, cumpliendo además con los estándares de validación requerido por la USP-34-2011.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1.- ANTECEDENTES INTERNACIONALES.

- Vázquez R. María Luisa, Hernández L. y Retchkiman C. Alejandra en Marzo del 2011, realizaron un estudio denominado “Desarrollo y validación de un método analítico por cromatografía de líquidos de alta resolución para la determinación de indometacina” en el Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, México; donde se desarrolló un método analítico rápido y sencillo por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) con detección UV para la determinación de indometacina en crema al 2.5%. Se probaron diferentes condiciones para la cuantificación, encontrando mejores resultados con una columna L, (LC18, 250 mm x 4.6 mm, 5 μ m), una fase móvil compuesta por metanol y solución amortiguadora de fosfatos pH 7.1 (70:30), una velocidad de flujo de 1.0 mL/min y una longitud de onda de detección de 254 nm. El método es rápido y lineal en un intervalo de concentraciones de 10 a 50 μ g/mL ($r^2 = 0.999$), exacto (IC 100.32 \pm 4.5%) y preciso (CV < 1.5%) resultando adecuado para la cuantificación del fármaco como método de control de calidad.
- Herrera Santi María Teresa; García Peña Caridad Margarita; Méndez Jorrín Gladys. En mayo del 2008, realizaron un estudio denominado “Desarrollo y validación de un método analítico aplicable al control de la calidad del picosulfato de sodio gotas orales” realizado en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. La Habana, Cuba. Donde los resultados obtenidos en el estudio de especificidad del método espectrofotométrico indican que los excipientes no interfieren en la determinación del principio activo, lo que demuestra la especificidad del método para el control de la calidad ya que la absorbancia del placebo a la longitud de onda máxima del principio activo es menor del 1 %. La curva de calibración resultó ser lineal en el rango analizado; el coeficiente de correlación y el coeficiente de determinación cumplen con los criterios de aceptación, lo cual indica buena linealidad. Al aplicar la prueba de Linealidad, se obtuvo que los factores de respuestas son semejantes entre sí y cercanos al valor de la pendiente, por esto se puede tomar el coeficiente de variación de los factores de respuestas (CV) como expresión de linealidad, que es menor del 5 % por lo que cumple con los parámetros establecidos. Al aplicar la prueba de proporcionalidad se obtiene que el

error sistemático del método es pequeño, sus límites de confianza incluyen el cero. En la prueba de significación estadística de la varianza del intercepto, se obtuvo una t calculada menor que la t tabulada por lo que se cumple la condición de proporcionalidad. En el rango seleccionado para el estudio de exactitud, los valores de porcentaje de recobro están dentro de los límites establecidos para los métodos espectrofotométricos (98-102 %) y el valor del coeficiente de variación, fue menor que el 3 %. En la influencia del factor concentración sobre la variabilidad de los resultados de la exactitud mediante la prueba de Cochran se obtuvo que G calculada fue menor que la G tabulada para una probabilidad de 0,05; por lo tanto, las varianzas de las concentraciones empleadas son equivalentes, lo cual indica que la concentración no influye en la variabilidad de estos. Al realizar la prueba de significación entre la recuperación media y el 100,0 % de recuperación, se obtuvo una t calculada menor que la t tabulada, lo que confirma la buena exactitud del método pues el recobrado medio no difiere significativamente del 100 %. En el estudio de la repetibilidad realizado a 3 niveles de concentración, por el mismo analista, el mismo día, a través de 6 réplicas, se alcanzaron coeficientes de variación adecuados en todos los niveles de concentración, lo que demuestra la buena precisión del método ya que cumple con el límite establecido de $CV = 1,5 \%$. Los valores obtenidos en la prueba de Fischer para el estudio de la precisión intermedia demuestran que no existen diferencias significativas entre las precisiones alcanzadas por los analistas ni entre las precisiones alcanzadas en los diferentes días, para una probabilidad de 0,05 %, ya que el valor de F calculada es menor que la F tabulada. Al realizar la prueba de la t de Student el valor calculado resultó menor que el tabulado para una probabilidad de 0,05, lo cual demuestra que no existen diferencias significativas entre las medias alcanzadas, con un nivel de significación de un 5 %. Resultados conformes para poder demostrar que el método analítico es aplicable al control de la calidad.

- Herrera Vania, Ticona Juan Carlos, Udaeta Enrique, Chuqui Rogelio y Giménez

Alberto, en Diciembre del 2008 realizaron un estudio denominado "Validación del método analítico para la cuantificación de alcaloides quinolínicos del extracto de Galipea longiflora" en el Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas. Bolivia, donde se desarrolló un método de cuali-cuantificación de alcaloides quinolínicos por espectrofotometría UV con máximos de absorción de 330-335nm de longitud de onda. Para su cuantificación el extracto de alcaloides es disuelto en ácido

clorhídrico 1N, al 0,05 %p/v y se preparan 12 diluciones 1:2. El método cumple con los requerimientos de exactitud y precisión con límites de detección y cuantificación entre 0,567-7,81 $\mu\text{g/mL}$ y 1,72-7,81 $\mu\text{g/mL}$ para los alcaloides quinolínicos respectivamente. Se obtuvieron respuestas lineales entre 0,244–7,81 $\mu\text{g/mL}$ con un coeficiente de determinación de 0,997. Se verificó la robustez del procedimiento aplicando tres variables, temperatura, luz UV y pH. Determinándose que el método es confiable para ser usado como método de análisis en el laboratorio.

- García Peña Caridad; Botet García Martha y colaboradores en noviembre del 2010 realizaron un estudio denominado "Desarrollo y validación de un método analítico para el control de calidad y estabilidad de fenilefrina 10 % colirio y tropicamida 1 %" en La Habana, Cuba. cuyos resultados obtenidos en el estudio de especificidad del método demuestran la especificidad del método al no presentarse interferencias de picos adicionales en la determinación de cada uno de los principios activos, no se evidencian interferencias de los excipientes, ni de los productos de degradación. Los resultados de los estudios de linealidad muestran coeficientes de regresión y de determinación superiores a los exigidos, 0,99 y 0,98 respectivamente. También el coeficiente de variación de los factores de respuesta y la desviación estándar relativa de la pendiente fueron inferiores al normado como máximo para estos indicadores: 5 y 2 %, respectivamente; ambos son considerados estimadores puntuales que permiten caracterizar la variabilidad. El intervalo de confianza del intercepto incluye al cero, lo que permite excluir la significación del error del intercepto. Se demuestra con los resultados obtenidos la linealidad del método propuesto. En los estudios de la repetibilidad realizado a una misma muestra, por el mismo analista, el mismo día, a través de 6 réplicas, se alcanzaron coeficientes de variación adecuados, lo que demuestra la buena precisión del método; se observa una variabilidad de los resultados dentro de los límites establecidos para los métodos cromatográficos: CV 2,0 %. Los valores que se obtienen en los estudios de precisión intermedia, de las pruebas de Fischer y t de Student, para el estudio de la precisión intermedia demuestran que no existen diferencias significativas entre las precisiones alcanzadas por los analistas en diferentes días para un 95 % de confianza, ya que los valores de F calculadas son menores que la F tabulada, estos resultados permiten establecer que las precisiones son similares. Al realizar las pruebas de la t de Student, los valores calculados resultaron menores que el tabulado, para un 95 % de confianza, lo cual demuestra que no existen diferencias significativas entre las medias alcanzadas, con un nivel de significación de un 5 %.

Los valores de porcentaje de recobro estuvieron dentro de los límites establecidos para los métodos cromatográficos (98-102 %) y los valores del coeficiente de variación para cada uno de los niveles de concentración estudiados resultaron ser menor que el 2 %. En la influencia del factor concentración sobre la variabilidad de los resultados de la exactitud al aplicar la prueba de Cochran se obtuvo que las G calculadas fueron menores que la G tabulada para un 95 % de confianza; por lo tanto, las varianzas de las concentraciones empleadas son equivalentes, lo que indica que la concentración no influye en la variabilidad de estos. Al realizar la prueba de significación entre la recuperación media y el 100,0 % de recuperación, los coeficientes de variación fueron: fenilefrina de 0,49 % y tropicamida de 0,54 %, los valores de t calculada resultaron menores que la t tabulada. En el rango seleccionado en el estudio de exactitud, los valores de porcentaje de recobro están dentro de los límites establecidos para los métodos cromatográficos (98-102 %) y los valores del coeficiente de variación, para cada uno de los niveles de concentración estudiados, fueron menores que el 2 %. El método analítico desarrollado y validado por CLAR para el control de la calidad y el estudio de estabilidad del colirio de fenilefrina 10 % y tropicamida 1 %, resultó específico, lineal, exacto y preciso en el rango de concentraciones estudiadas.

- Velandia Castellanos Johanna C, realizó un estudio denominado "Validación del Método Analítico para la Cuantificación de Bacitracina en el Laboratorio de Control de Calidad de una Industria Farmacéutica Veterinaria" en 2008, tesis de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá - Colombia realizó la validación del método analítico para la cuantificación de Bacitracina, para ser utilizado en el control de calidad de materias primas y en los productos farmacéuticos con este principio activo. En el presente trabajo se describió y desarrollo el proceso de validación de la valoración microbiológica de antibióticos en cilindro-placa (difusión en agar), para la determinación cuantitativa de Bacitracina Zinc al 15% y Bacitracina Metilen Disalicilato al 11%, que incluye los requisitos exigidos en la determinación de parámetros analíticos de linealidad del sistema, linealidad del método, especificidad, exactitud, selectividad, límite de detección, límite de cuantificación y la precisión expresada en sus dos formas: repetibilidad y reproducibilidad. Se demostró mediante el diseño experimental, con la evaluación estadística de los resultados experimentales y teniendo como base los criterios de aceptación permitidos, que el método analítico es específico, selectivo, lineal (r^2 0.993 linealidad del sistema, r^2 0.995 linealidad del método Bacitracina Zinc y r^2 0.99

linealidad del método (Bacitracina Metilen Disalicilato), preciso (CV < 5%), exacto (Sesgo < 3% y $t_{exp.} < t_{tab.}$) en el intervalo de concentraciones estudiadas. Se obtuvo el límite de cuantificación en la concentración 0.02 UI/mL y el límite de detección en la concentración 0.005 UI/mL. De esta forma mediante los estudios realizados se establece que las características de desempeño analítico cumplen con los requisitos para la aplicación analítica propuesta siendo confiable para ser utilizado en la comprobación de las especificaciones de calidad.

2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES.

- Cárdenas Sifuentes Danitza Maud, Asencios Juárez Diana Giovanna, en el año 2008 realizan el estudio denominado "Evaluación de un Método de Ensayo Microbiológico para Determinar la Potencia Antibiótica de Tirosina" en 2008, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos se determinó experimentalmente la potencia antibiótica de la Tirosina tartrato, mediante una metodología alternativa de valoración microbiológica a la descrita en la USP 30. El método "Turbidimétrico" referido en la USP 30 para la valoración de la potencia antibiótica de Tirosina en las condiciones del laboratorio no fue el más óptimo, debido a que mostró dificultad en su ejecución y variabilidad en las mediciones de las lecturas de las respuestas frente a un sistema biológico. Por tanto, se evaluó otras metodologías y parámetros del ensayo hasta encontrar un método y condiciones que ofrezcan a los laboratorios veterinarios una opción alternativa, sensible, específica y reproducible para la valoración de potencia antibiótica de Tirosina. La metodología empleada fue el método microbiológico de difusión por excavación, basado en los lineamientos dados en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 30) y la Farmacopea Británica (BP 2008). Se utilizaron tres lotes de Tirosina tartrato (lotes diferentes; como principios activos), un estándar USP y el microorganismo *Kocuria rhizophila* ATCC 9341. Este método microbiológico condujo a resultados satisfactorios y concordantes, con las especificaciones del contenido de Tirosina tartrato de los lotes evaluados; según la USP 30. Se determinó las condiciones de ensayo apropiadas para este método de valoración, siendo las principales: la utilización del microorganismo *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 y del medio antibiótico N° 11; la proporción de inoculación en el medio de 1,5 mL por cada 100 mL de agar; la dosis media del estándar de 10,0 µg; tiempo de difusión del antibiótico en el agar inoculado de 8 horas; tiempo de incubación de 24 horas y temperatura de incubación entre 32 - 35°C. Estos parámetros críticos fueron adecuadamente monitorizados para garantizar la

reproducibilidad del método. Finalmente, con los resultados obtenidos se pudo concluir que el método microbiológico de difusión por excavación en agar para la determinación de la potencia antibiótica de Tirosina tartrato es confiable para demostrar la efectividad antibiótica; de acuerdo a los requerimientos de la calidad establecidos por la USP 30.

- Cueva Tamayo Edith en el 2009 realizó un estudio denominado "Validación del Método Analítico para Cuantificación de Clorzoxazona y Diclofenaco Sódico (250mg + 50 mg) en Tabletas Recubiertas por el Método de Cromatografía Líquida de Alta Performance" en la Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad Wiener, Lima donde evalúa los parámetros de validación y demostrando mediante el diseño experimental que la metodología analítica es lineal porque obtuvo un coeficiente de correlación $r=0.999$; es precisa ya que el coeficiente variación de repetibilidad del sistema es $CV=0.22$ para Diclofenaco Sódico; es exacta con una recuperación media de 99.88% para Clorzoxazona y 100.27% para Diclofenaco Sódico; es selectiva dado que no se evidencio interferencia de productos de degradados o de los excipientes en el análisis del principio activo. Por lo tanto concluye que el método validado es confiable, consistente y confiere de forma consistente resultados reproducibles que cumplan con las especificaciones establecidas.
- Morales De la Cruz Cesar, en el 2004 realizó el trabajo denominado "Desarrollo y Validación Prospectiva de una Técnica Analítica por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) para Enalapril 10 mg. Tabletas Cubiertas", realizado en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, donde determino que el método es selectivo ya que los excipientes de la formula no interfieren en la determinación del principio activo obteniéndose lecturas del 0%, siendo el máximo permitido 0.5%, el coeficiente de correlación $r=0.999$ y el coeficiente de determinación $r^2=0.994$. es preciso ya que el sistema mostro un resultado de la desviación estándar de 0.58% y de reproducibilidad del 0.88% siendo el parámetro permitido de 5.0%; es exacto ya que los valores de desviación estándar relativa es de 0.83% siendo el máximo permitido 3.9% y el porcentaje de recuperación de 99.8% resultados que se encuentran dentro de los límites permitidos. por todos estos resultados obtenidos de la validación permite asegurar que el método analítico es confiable.

2.2. MARCO TEORICO.-

2.2.1. ADMINISTRACIÓN DE LA CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA:

En la Industria Farmacéutica en general, la administración de la calidad es un aspecto de la función administrativa ligado a la ejecución de las políticas de la calidad de la empresa.

Los elementos básicos de la administración de la calidad son los siguientes:

- 1.- Sistema de calidad que comprende la estructura, procedimientos, procesos y recursos.
- 2.- Garantía de la calidad, concepto que involucra las medidas que se adoptan para asegurar que el producto satisface determinadas condiciones de calidad.

Los conceptos de garantía de la calidad, Buenas prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio y Control de Calidad, constituyen aspectos de la administración de la calidad y se relacionan entre sí. (Juran J-1994.)

2.2.2.-BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA (BPM)

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

(MINSAL-1999)

2.2.3.-BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO (BPL)

Son normas y procedimientos de operación oficiales considerados como requerimientos mínimos para promover la calidad e integridad de un producto. Las Buenas Prácticas de Laboratorio nacen de la necesidad de contar con datos analíticos de confianza y un seguimiento de todo el proceso, para poder juzgar sobre la seguridad de un producto. Las Buenas Prácticas de Laboratorio, pretenden promocionar la calidad y validez de los datos de los análisis.

2.2.4.-VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Constituyen una parte esencial de las BPM y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivar un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones registrados. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se sometan periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan

seguir obteniendo los resultados deseados. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de procesos, limpieza y de los métodos analíticos. ^(AEFI-2001)

2.2.4.1.-OBJETIVOS DE LA VALIDACIÓN

- Demostrar que los métodos son adecuados a los análisis propuestos en las condiciones descritas, la validación es la herramienta que permite obtener pruebas documentadas al respecto.
- Trabajar con métodos que ofrezcan confianza y seguridad en los resultados, lo cual a su vez minimizarán el número de fallos y repeticiones.
- Trabajar con métodos validados, permite no solo el conocimiento del método analítico sino también cumplir con las exigencias legales con el fin de asegurar la calidad y eficacia del producto.

2.2.4.2.-CONCEPTO DE VALIDACION

Validación de un método analítico es el proceso que permite demostrar que los resultados producidos por el mismo son fiables y reproducibles, y que el método es adecuado para la aplicación sobre la que se emplea. Se trata de documentar la calidad del procedimiento analítico determinando sus características sobre la base de criterios tales como la exactitud, precisión, límite de detección, etc. Este proceso obliga a que el analista investigue todas las posibles fuentes de error y las elimine. De esta forma demostrará que el método origina resultados que pueden ser trazados hasta las referencias elegidas. Esto se consigue solo con estructuras adaptadas, personal entrenado y motivado y con instrumentos calibrados y/o cualificados y convenientemente mantenidos ^(Juran J-1994)

2.2.4.3.-DEFINICIÓN ANALÍTICA

Es el establecimiento de la evidencia documental de que un procedimiento analítico conducirá, con alto grado de seguridad, a la obtención de resultados precisos y exactos, dentro de las especificaciones y los atributos de calidad previamente establecidos. ^(USP-34, 2011)

2.2.4.4.-TIPOS DE VALIDACIÓN.

Según la Asociación Española de Farmacéuticos Industriales (AEFI, 2001) se determinan los siguientes tipos de validación:

a.- VALIDACIÓN PROSPECTIVA

Se realiza cuando la verificación del cumplimiento de las condiciones establecidas para un proceso o método analítico se lleva a cabo antes de la comercialización del producto. Este tipo de validación se aplica cuando se elabora un nuevo método analítico, es típico en los laboratorios de investigación y desarrollo, se realiza de acuerdo a un protocolo perfectamente planificado, comprende el estudio de todos los criterios necesarios para demostrar el buen funcionamiento del método.

b- VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

Se realiza cuando la idoneidad del proceso o método analítico, se basa en la garantía constatada a través de los datos analíticos del producto ya comercializado. Se aplica a métodos no validados previamente y de los que se tiene una amplia historia de resultados.

Este tipo de validación se aplica para métodos por cromatografía líquida, métodos espectrofotométricos y métodos volumétricos.

c.- VALIDACIÓN CONCURRENTE

Es el establecimiento de evidencia documentada para demostrar que un proceso cumple con su propósito, basados en información obtenida durante la implementación del mismo.

2.2.4.5. IMPORTANCIA DE LA VALIDACION.-

La validación de las metodologías, junto a otras actividades englobadas en el control del aseguramiento de la calidad, permite demostrar a los laboratorios que sus métodos analíticos proporcionan resultados fiables. Validar un método consiste en verificar y documentar su validez, esto es, su adecuación a unos determinados requisitos, previamente establecidos para poder resolver un problema analítico particular. Estos requisitos son los que definen los parámetros o criterios de calidad que debe poseer un método a utilizar para resolver el problema analítico.

Según la norma ISO/IEC 17025, los laboratorios deben validar todos los métodos que se utilicen en el laboratorio, tanto los desarrollados por ellos mismos como aquellos procedentes de fuentes bibliográficas o desarrolladas por otros laboratorios. Además, también es necesario que el laboratorio valide los métodos de referencia aunque, en este caso, no es necesario que el laboratorio realice una validación completa.

Asimismo, el laboratorio debe validar todo el procedimiento analítico teniendo en cuenta el intervalo de concentraciones y de matrices de las muestras de rutina, donde los criterios de calidad que al menos deben verificarse son la exactitud, la precisión y la incertidumbre de los resultados obtenidos con el método ya que, de esta forma, se obtienen resultados trazables y comparables. ^(BP-2011)

2.2.4.6. RAZONES QUE JUSTIFICAN LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS ^(AEFI-2001)

- Demostrar que los métodos son adecuados a los análisis propuestos en las condiciones descritas. La validación es la herramienta que permite obtener las pruebas documentales al respecto
- Trabajar con métodos que ofrezcan confianza y seguridad en los resultados, lo cual a su vez minimizará el número de fallos y repeticiones permitiendo un importante ahorro de costes
- Trabajar con métodos validados permite no solo el conocimiento del método analítico sino también cumplir con las exigencias legales tanto del registro de especialidades farmacéuticas como de las Buenas Prácticas de Laboratorio, con el fin de asegurar la calidad y eficacia del producto.
- La validación es también un paso o requisito previo de los procesos de transferencia de métodos analíticos.

2.2.4.7.-PLANIFICACION DE UNA VALIDACIÓN ^(AEFI-2001)

Esta planificación incluye prever la realización de todas las instancias de calibración, mantenimiento capacitación, desarrollo de documentos, etc., que corresponda, antes de comenzar con las actividades de validación propiamente dichas, se debe identificar las dificultades durante las etapas de:

- Manufactura
- Limpieza
- Análisis

En lo que respecta a la calibración, se requiere

- Calibración trazable de los patrones usados en la calibración
- Calibración de los instrumentos
- Calibración de los dispositivos de medida incorporadas a equipos instalados.
- Identificación de las necesidades de calibración de los instrumentos de medición necesarios para el funcionamiento futuro del equipo.

2.2.4.8.-DOCUMENTACIÓN DE LA VALIDACIÓN

La validación trata de demostrar que tanto el método de análisis como su sistema analítico asociado producirán resultados adecuados a las exigencias preestablecidas. Dicha demostración debe ser siempre documentada de acuerdo al siguiente esquema ^(OMS-2011):

Figura N°1
Documentos de una Validación



Fuente: Elaboración propia.

2.2.4.9.- PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

Se trata de un documento que ha de recoger el objetivo, la definición del sistema a validar, la identificación de los parámetros, el diseño del plan experimental y los criterios de aceptación. Debe ser específico para cada producto y método, debiendo ir firmado y fechado por las personas responsables de la validación y aprobación.

2.2.4.9.1.-CARACTERÍSTICAS DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

El esquema de una validación puede incluir los puntos siguientes:

- **Objetivo:** Exposición de la finalidad de la validación y propuesta de fechas de inicio y final.
- **Responsables:** Relación de las personas que llevarán a cabo la validación y de las que la aprobarán.
- **Parámetros de estudiar:** los parámetros a estudiar se seleccionan en función de las características de la muestra, tipo de método analítico y rango de concentración del analito.
- **Muestras:** El muestreo se realizará de acuerdo con procedimientos escritos, en los cuales se indicarán los sistemas de identificación y tratamiento previo de las muestras. Si se precisan placebos, también existirán procedimientos del método de preparación.
- **Equipos:** Se han de identificar los equipos implicados en el proceso de validación (pH-metros, balanzas, incubadoras, etc.), y comprobar que están convenientemente cualificados, referenciando estos datos en el informe de validación.
- **Métodos analíticos:** Existirán métodos escritos describiendo el procedimiento para la determinación de los parámetros a evaluar, con indicación de reactivos, patrones, materiales, técnica y cálculos.
- **Criterios de Aceptación:** Se establecerán a priori para cada uno de los parámetros, basándose en las necesidades o finalidad del método y en la información recogida durante la fase de desarrollo del procedimiento analítico.
- **Resumen de Resultados y Evaluación de los datos:** todos los datos primarios deben ser perfectamente auditables. Una vez realizada la parte experimental de la validación, se evaluarán los resultados obtenidos. Si durante la ejecución del protocolo se produce alguna modificación se añadirá como un anexo al mismo explicando el cambio introducido al original y la razón que lo justifica. (USP-32, OMS-2011)

2.2.4.10.- INFORME DE VALIDACIÓN

El informe de Validación, deberá contar con las siguientes partes:

- Referencia al protocolo en el cual se describe el procedimiento para la determinación de cada uno de los parámetros a evaluar.
- Resultados de las determinaciones de cada parámetro incluyendo todos los datos primarios.

- Referencias de calibración y cualificación de los instrumentos utilizados y resultados de la verificación de los parámetros de idoneidad antes de iniciar el estudio de validación.
- Discusión de los resultados y conclusiones. Se indicará la aceptación o no de la validación del método analítico. (Calpeña A-1990)

2.2.4.11.- CERTIFICADO DE VALIDACIÓN

El certificado de validación o documento formal de aprobación que emite el laboratorio con los resultados obtenidos para cada parámetro, debe ser firmado por las personas responsables. Este certificado puede ser independiente, incluyendo un resumen del protocolo de validación y de los resultados obtenidos, o bien anexarse al final del informe.

2.2.4.12.- DATOS REQUERIDOS PARA UNA VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO (USP-34-2011)

Diferentes procedimientos de prueba requieren diferentes esquemas de validación, es por ello que se ha clasificado en categorías las pruebas más habituales para las que se exigen los datos de validación.

Estas categorías se indican a continuación:

- Categoría I:** Procedimientos analíticos para la cuantificación de los componentes principales de fármacos a granel o ingredientes activos (incluyendo conservantes) en productos farmacéuticos terminados.
- Categoría II:** Procedimientos analíticos para la determinación de impurezas en fármacos a granel o productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Estos procedimientos incluyen análisis cuantitativos y pruebas límite.
- Categoría III:** Procedimientos analíticos para determinación de las características de desempeño (por ejemplo, disolución, liberación del fármaco)
- Categoría IV:** Pruebas de identificación.

Cuadro N°1

Datos Requeridos para la Validación de un Método Analítico

Datos requeridos para la validación					
Características de Desempeño analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Prueba de Límite Cuantitativa	Prueba de Límite Cualitativa		
Exactitud	Sí	Sí	*	*	No
Precisión	Sí	Sí	No	Sí	No
Especificidad	Sí	Sí	Sí	*	Sí
Límite de detección	No	No	Sí	*	No
Límite de cuantificación	No	Sí	No	*	No
Linealidad	Sí	Sí	No	*	No
Rango	Sí	Sí	*	*	No

* Pueden requerirse dependiendo de la naturaleza de la prueba específica

Fuente: USP-34, 2011.

2.2.5. CARACTERÍSTICAS DEL DESEMPEÑO ANALÍTICO

La validación de un procedimiento analítico es un proceso que establece, mediante estudios en el laboratorio, que las características de desempeño del procedimiento cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas. Las características de desempeño analítico habituales que deben considerarse en la validación de los tipos de procedimientos farmacopeicos, se indican y describen a continuación (USP-34, 2011).

2.2.5.1.-SELECTIVIDAD

2.2.5.1.1 Definición (AEFI, 2001)

La capacidad de un método para determinar el analito sin interferencias de impurezas, productos de degradación, excipientes u otras sustancias presentes en la muestra, se relaciona con el término de selectividad. La selectividad es la capacidad de un método analítico para medir y/o identificar simultánea o separadamente los analitos de interés de forma inequívoca, en presencia de otras sustancias químicas que pueden estar presentes en la muestra¹

Frecuentemente el termino especificidad se utiliza como sinónimo del anterior, aunque debería reservarse para aquellas situación donde la respuesta obtenida solo se puede producir con una única entidad química, algo que no es posible cuando se refiere procedimientos analíticos que emplea instrumentación no específica. Como hay pocos métodos que den respuesta sólo a un único analito, el termino selectividad es normalmente más apropiado.

La presencia de interferencias puede tener distintos efectos en la determinación del analito como:

Imposibilitar su inequívoca identificación (aparición de falsos positivos).

Distorsionar la respuesta del analito (afecta normalmente a la pendiente y ordenada en el origen de la recta de calibrado). Este efecto puede delatar la presencia de interferencias desconocidas, aunque también puede ser consecuencia de recuperaciones no lineales.

La selectividad de un método analítico se debería determinar antes de iniciar el estudio de cualquier otro parámetro de validación, dado que debe conocerse en qué grado la respuesta del método es únicamente proporcionada por el analito, sin interferencia de otras sustancias relacionadas con él de una u otra forma.

2.2.5.1.2. Aplicación

En el análisis farmacéutico la tendencia mayoritaria es la utilización de métodos lo más selectivos posibles, en los que la presencia de otros componentes tiene escasa influencia en los resultados. De hecho es muy difícil declarar que no existe interferencia en la determinación de un analito porque siempre existe la posibilidad de encontrar alguna sustancia, hasta el momento desconocida, que interfiera. También se puede dar el caso contrario, de hallar alguna posible interferencia que en la práctica diaria sea improbable que se produzca.

Para efectuar estudios de selectividad se precisa la máxima información sobre impurezas y productos de degradación potencialmente presentes en la muestra, así como posibles interferencias debidas a excipiente u otros componentes

Los criterios de selectividad que debe satisfacer un método puede diferir dependiendo de la finalidad con la que se aplique. El grado de selectividad asociado a un método adquiere mayor relevancia según su finalidad.

En un método de control de calidad de rutina la exigencia de alguna interferencia se podría aceptar si esta es conocida y de magnitud aceptable. En estos casos la selectividad puede entrar en conflicto con el coste y el tiempo necesario para la determinación del analito.

Las conclusiones de los estudios de selectividad están vinculadas al origen de la muestra, la optimización de la preparación, la especificidad de la medida y las condiciones instrumentales.

El estudio de la selectividad varía según el objetivo del ensayo; ensayo de identificación, ensayos de pureza y/o determinación cuantitativa de un compuesto o riqueza de un principio activo.

Cuando el objetivo del ensayo es la determinación cuantitativa de un compuesto o riqueza de un principio activo, el método debe evitar la interferencia de

excipientes, productos de degradación y/o impurezas en la respuesta proporcionada por el compuesto o el principio activo objeto de la evaluación analítica.

El estudio de la selectividad varía también según la técnica analítica aplicada; ensayos específicos, ensayos absolutos y ensayos separativos.

2.2.5.2. LINEALIDAD

2.2.5.2.1. Definición (USP 34, 2011)

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 facilitara su trazado, interpolación e interpretación.

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.

El rango se define como el intervalo entre la concentración superior e inferior de analito para el cual se ha demostrado la correcta precisión, exactitud y linealidad del método descrito.

Aunque el proceso lógico consistiría en evaluar cuáles son los límites de concentración en los que el método analítico pierde su linealidad, normalmente se toma como punto de partida un intervalo de concentraciones ya establecido de acuerdo con la experiencia, el conocimiento analítico de la técnica empleada y principalmente en función de las especificaciones.

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.

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. 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.

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.

2.2.5.2.2 Aplicación.

Según la guía ICH Q2A año 2010, se estudia la linealidad en todos los métodos de tipos cuantitativo:

Valoración del contenido de principio activo

En la especialidad farmacéutica los límites de especificaciones suelen establecerse entre 95 - 105% a liberación, 90 - 110% a caducidad, respecto al valor nominal. En materia prima los límites son 98 - 102% o 99 - 101%. Debido a esto se suele evaluar la linealidad de los métodos en un rango más amplio, las ICH recomiendan del 80- 120%.

2.2.5.3. PRECISION

2.2.5.3.1 Definición ^(USP 34, 2011)

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 predicción es conocer la variabilidad o el mas-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 del estudio de la precisión

2.2.5.4. REPETIBILIDAD. (USP 34, 2011)

Estudia la variabilidad del método efectuando una serie de análisis sobre la misma muestra en las mismas condiciones operativas (por un mismo analista, con los mismos aparatos y reactivos, entre otros), en un mismo laboratorio y en un periodo de tiempo corto.

La repetibilidad se expresa matemáticamente por el coeficiente de variación (desviación estándar relativa) de una serie de medidas.

Uno de los factores que pueden influir en la repetibilidad del método de análisis es la concentración del analito, ya que la desviación estándar de las respuestas obtenidas aumenta al disminuir la concentración del analito. Por otro lado el valor aceptado del coeficiente de variación depende del intervalo de aceptación especificado en el método de análisis. El número de réplicas se deduce a partir del coeficiente de variación de repetibilidad del método.

2.2.5.4.1 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.

2.2.5.4.2 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. (AEFI, 2001)

2.2.5.4.3. Precisión inmediata

Estudia la variabilidad del método efectuado una serie de análisis sobre la misma muestra pero en condiciones operativas diferentes (diferentes analistas, aparatos, días, entre otros) y en un mismo laboratorio. El objeto del estudio de precisión inmediata es determinar la variabilidad del método efectuando una serie de análisis sobre la misma muestra, en un mismo laboratorio pero en condiciones operativas diferente (AEFI, 2001)

2.2.5.5. REPRODUCIBILIDAD (AEFI, 2001)

Estudia la variedad del método bajo condiciones operativas diferentes y en distintos laboratorios. La reproducibilidad de dicho método de análisis se determina analizando una serie de alícuotas procedentes de lotes homogéneos en diferentes laboratorios, diferentes analistas y utilizando condiciones operativas y ambientales distintas pero siguiendo el procedimiento descrito en el método.

La reproducibilidad también es definida como la medida de la precisión de los resultados de ensayos realizados sobre la misma muestra homogénea, pero ejecutados por diferentes analistas en días diferentes.

2.2.5.5.1 Aplicación

Según la ICH Q2A, 2010 el estudio de precisión se debe realizar únicamente para la determinación cuantitativa de principios activos y cuantificación de impurezas. Por lo tanto la evaluación de la precisión no es necesaria ni en el ensayo de identificación ni en el test límite de impurezas.

2.2.5.6. EXACTITUD

2.2.5.6.1. Definición (USP-34, 2011)

La exactitud de un procedimiento analítico expresa la proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como el valor verdadero o un valor referencia y el valor experimental encontrado. No debe confundirse la exactitud con la 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.

De la definición de exactitud surge el principal problema: ¿cuál es el valor verdadero del analito en la muestra?, el valor verdadero en muchos casos se desconoce. No obstante, cuando se dispone de patrones de referencia certificados, el valor de dicho patrón es el μg se acepta como valor verdadero y la exactitud puede evaluarse aplicando el método sobre dicho patrón, o bien analizando muestras de placebo o problema a las que se ha añadido una cantidad conocida de dicho patrón.

También se acepta la comparación de resultados con un método de referencia validado del que ya se ha demostrado su exactitud; entonces el valor verdadero es el que se obtiene con dicho método de referencia y se compara con el valor hallado con el método nuevo que se quiere validar. (AEFI, 2001)

2.2.5.6.2. Aplicación

Según la guía (ICH; Q2A-2010) debe ensayarse la exactitud en métodos de análisis para la valoración en materia prima y en producto terminado y en métodos de análisis de cuantificación de impurezas, según la USP 34, 2011 también debe evaluarse en métodos de análisis de estudios de la velocidad de disolución.

La exactitud debe demostrarse en todo el rango especificado para el método analítico. Se recomienda un mínimo de 9 determinaciones sobre 3 niveles de concentración del analito que cubran el rango especificado. En función del tipo de método a validar y de cada caso concreto se deberá tener en cuenta el rango de concentraciones de trabajo:

- Riqueza de un principio activo en materia prima o en producto acabado: 80 - 120%.
- Impurezas: desde el 50% del nivel de especificación hasta el 120% de dicho nivel.

La exactitud se expresa como porcentaje de recuperación en la valoración de una cantidad conocida de analito añadida sobre la muestra o como la diferencia entre la media obtenida y el valor aceptado como verdadero junto con los intervalos de confianza.

En la valoración de un fármaco, la exactitud puede determinarse mediante la aplicación del procedimiento analítico con respecto a un analito de pureza conocida (por ejemplo un estándar de referencia), o comparando los resultados del procedimiento con los de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud se haya comprobado o definido.

En la valoración de un fármaco en un producto formulado, la exactitud puede determinarse mediante la aplicación del procedimiento analítico a mezclas sintéticas de los componentes del producto farmacéutico al que se hayan añadido cantidades conocidas de analito dentro del intervalo de procedimiento. Si no resulta posible obtener muestras de todos los componentes del producto farmacéutico, se puede aceptar tanto el agregado de cantidades conocidas del analito al producto farmacéutico ("Spike") como la comparación de los resultados con los de un segundo procedimiento bien caracterizado, cuya exactitud haya sido comprobada o definida.

El análisis cuantitativo de impurezas, se realiza en muestras (del fármaco o producto farmacéutico) a las que se les hayan agregado cantidades conocidas de impurezas. Y cuando no sea posible obtener muestras de algunas impurezas o de productos de degradación, los resultados deben compararse con los obtenidos mediante un procedimiento independiente. En ausencia de otra información, puede resultar necesario calcular la cantidad de

una impureza basándose en la comparación de su respuesta con la del fármaco, pero el cociente entre las respuestas de cantidades iguales de la impureza y del fármaco (factor de respuesta relativo) debe ser utilizado siempre que se le conozca.

La exactitud se calcula como el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada con respecto a la cantidad conocida de analito añadida a la muestra, o como la diferencia entre la medida de la valoración y el valor verdadero aceptado, considerando los intervalos de confianza.

La evaluación de la exactitud puede efectuarse de varias maneras, incluyendo la evaluación de la recuperación del analito (porcentaje de recuperación) en todo el intervalo de la valoración, o evaluando la linealidad de la reacción entre las concentraciones estimadas y las reales. El criterio estadístico de preferencia es que el intervalo de confianza para la pendiente este comprendido dentro de un intervalo definido alrededor de 1.0; o alternativamente, que el valor de la pendiente sea cercano a 1.0. En ambos casos, tanto el intervalo como la definición de cercanía deberían especificarse respectivamente en el protocolo de validación. El criterio de aceptación dependerá de la valoración, de su variabilidad y del producto. No es aceptable basar un criterio de aceptación basado en la falta de significancia estadística para la hipótesis nula de que la pendiente es 1.0.

2.2.5.7. LIMITE DE DETECCION Y LÍMITE DE CUANTIFICACION

2.2.5.7.1. Definición ^(AEFI, 2001)

Dado un método analítico determinado, se entiende por límite de cuantificación (LQ) de dicho método, la mínima cantidad de analito presente en la muestra que se puede cuantificar, bajo las condiciones experimentales descritas, con una adecuada predicción y exactitud. El límite de cuantificación es una característica de las valoraciones cuantitativas de compuestos que se encuentran en baja concentración en la matriz de una muestra.

El límite de detección (LD) se define como la mínima cantidad de analito en la muestra que se puede detectar aunque no necesariamente cuantificar bajo dichas condiciones experimentales. El límite de detección es una característica de las pruebas de límite. La cantidad mínima de la muestra que puede detectarse, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales indicadas. Las pruebas de límite simplemente comprueban que la cantidad del analito se encuentra por encima o por debajo de un nivel determinado. El límite de detección se expresa habitualmente en forma de concentración de analito (por ejemplo, porcentaje, partes por millón, entre otras).

El límite de cuantificación es por lo tanto un término cuantitativo mientras que el límite de detección es solo cualitativo, encontrándose en ambos términos un rango de concentraciones en el que si bien no se puede cuantificarse el analito en cuestión con razonable certeza, si puede detectarse su presencia sin incurrir en falsos positivos.

2.2.5.7.2. Aplicación

Se establece necesaria la determinación del límite de detección en métodos de análisis destinados a la evaluación de impurezas mediante ensayos límite. Esto es ensayos en los que simplemente se determina si la cantidad de impurezas presente en la muestra es superior o no al límite establecido en especificaciones, sin dar un valor numérico. Se trata de demostrar de esta forma que el método es realmente capaz de detectar la concentración límite y superiores. Por el contrario se considera necesario establecer únicamente el límite de cuantificación en métodos destinados a la determinación numérica de impurezas; y es aquí donde puede surgir la primera duda, puesto que hoy en día la pureza de gran parte de los principios activos farmacéuticos se define a partir de una serie de test límites de impurezas conocidas y desconocidas junto, con la suma total de estas, y parece obvio que si se ha de dar finalmente una suma porcentual del contenido de impurezas, previamente estas se han de haber cuantificado con suficiente precisión y exactitud; siempre que se deba dar un valor numérico al total de impurezas se reconoce implícitamente la necesidad de determinar el límite de cuantificación para cada una de ellas.

Cuando el método se define como un método de análisis de valoración de contenido en el cual siempre se trabaja en rangos muy alejados de la mínima cantidad detectable o cuantificable por el equipo, no sería necesaria la determinación de estos parámetros ^(AEFI, 2001)

2.2.5.7.3. Procedimientos de determinación del límite de detección (LD) y límite de cuantificación (LQ)

Método basado en el examen visual

Según ICH Q2B, tanto el LD como el LQ podrían determinarse a partir del análisis de muestras con concentraciones conocidas y decrecientes del analito, estableciéndose visualmente la mínima concentración detectable como aquella concentración límite que permite cuantificar con razonable precisión y exactitud la señal obtenida.

2.2.5.8. ROBUSTEZ

2.2.5.8.1 Definición

La guía ICH, Q2A-2010, define la robustez de un método analítico como la medida de su capacidad para permanecer inalterado ante pequeñas pero deliberadas variaciones en ciertos parámetros, proporcionando idea de su fiabilidad o estabilidad durante su empleo. Es por lo tanto la capacidad que demuestra el procedimiento de análisis para proporcionar resultados válidos en presencia de pequeños cambios respecto de las condiciones descritas en el método, susceptibles de producirse durante su utilización.

La robustez (Robustness) no debe confundirse con el término Ruggedness. Este último no se menciona en las guías ICH, pero sí en la farmacopea USP. Esta define el término Ruggedness como el grado de reproducibilidad de los resultados mediante el análisis de las mismas muestras bajo una variedad de condiciones tales como diferentes laboratorios, diferentes analistas, diferentes instrumentos, lotes de reactivos, días, tiempos diferentes temperaturas, entre otros.

2.2.5.8.2 Aplicación

Aunque la USP-34, 2011, define la robustez junto con los parámetros de validación de un método analítico, no es considerado, todavía, un requisito necesario para registro de especialidades, sino que se trata de un estudio que sugirió con el fin de resolver los problemas que se planteaban en la transferencia de métodos analíticos entre laboratorios. Las guías ICH recomienda incluir la robustez en una fase apropiada del desarrollo del método y no en la validación propiamente dicha, dado que si la robustez del método no se comprueba con anterioridad a iniciar la validación, puede suceder que se intente validar un método poco robusto, con los consiguientes malos resultados y pérdida de tiempo y dinero. Incluso después de realizar el estudio de robustez podría concluirse que se debe modificar algún parámetro del método, obligando a la consiguiente revalidación de los puntos necesarios. De hecho la consecuencia directa de los resultados del estudio de robustez ha de ser la definición razonada del test de idoneidad del método, que en muchas ocasiones es fijado de una forma arbitraria y sin saber la ciencia cierta si los requisitos que impone son realmente necesarios o limitan la realización del método a unas condiciones escasamente reproducibles.

Todos los métodos, sea cual sea la técnica empleada, son susceptibles a ser sometidos a un estudio de robustez. Algunos pueden tener muchos parámetros sobre los que se puede actuar y otros menos. Además estos no tienen por qué ser solo

factores relacionados con la medida final, sino que pueden ser de cualquier etapa del procedimiento analítico, Por esto la primera etapa del estudio es precisamente analizar todo el método y definir qué factores son los que se espera que influyan más en el resultado final ^(AEFI-2001)

2.2.5.9. ESPECIFICIDAD

2.2.5.9.1. Definición

Los documentos ICH, 2010 definen especificidad como la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz. La falta de especificidad de un procedimiento analítico individual puede compararse utilizando otros procedimientos analíticos complementarios otras autoridades internacionales de reconocido prestigio (IUPAC,2011 y la AOAC, 2011) han preferido el termino selectividad reservando especificidad para procedimientos que resulten completamente selectivos. Para las pruebas que se indican a continuación, la definición anterior tiene las siguientes consecuencias

- Pruebas de identificación: garantiza la identidad del analito.
 - Pruebas de Pureza: garantiza que todos los procedimientos analíticos efectuados permiten declarar con exactitud el contenido de impurezas de un analito.
- Valoraciones: proporcionan un resultado exacto, que permitan una declaración exacta del contenido o potencia del contenido en una muestra.

2.2.5.9.2 Determinación

En análisis cualitativos (pruebas de identificación), debe demostrarse la capacidad de distinguir compuestos de estructura estrechamente relacionada cuya presencia resulta probable. Esta capacidad debería confirmarse mediante la obtención de resultados positivos a partir de muestras que contengan el analito (quizás mediante comparación con un material de referencia conocido), junto con los resultados negativos de dicha muestra que no contengan dicho analito y mediante la confirmación que no se obtiene una respuesta positiva de materiales con estructura similar o estrechamente relacionada a la del analito.

En un procedimiento analítico para impurezas, la especificidad puede establecerse mediante la adición al fármaco o producto farmacéutico de una cantidad conocida de impurezas en concentraciones adecuadas y la demostración de que esas impurezas se determinan con exactitud y precisión adecuadas.

En una valoración, la demostración de especificidad requiere evidencia el procedimiento no resulta afectado por la presencia de impurezas o excipientes. En la práctica esto puede hacerse agregando al fármaco o producto farmacéutico una cantidad conocida de excipientes o de impurezas en concentraciones adecuadas y demostrando que el resultado del análisis no resulta afectado por la presencia de estos materiales extraños.

Si no dispone de estándares de impurezas o de los productos de degradación, puede demostrarse la especificidad comprobando los resultados de las muestras que contengan impurezas o productos de degradación con los de un segundo procedimiento bien caracterizado (por ejemplo un procedimiento farmacopeico u otro procedimiento validado). Estas comparaciones deberían incluir muestras sometidas a condiciones forzadas relevantes (por ejemplo, luz, calor, humedad, hidrólisis ácida, hidrólisis alcalina, oxidación, entre otros.) en una valoración deben compararse los resultados; en pruebas de impurezas cromatográficas, deben compararse los perfiles de impurezas. (AEFI, 2001)

2.2.6.-POTENCIA ANTIBIÓTICA. (USP 34, 2011)

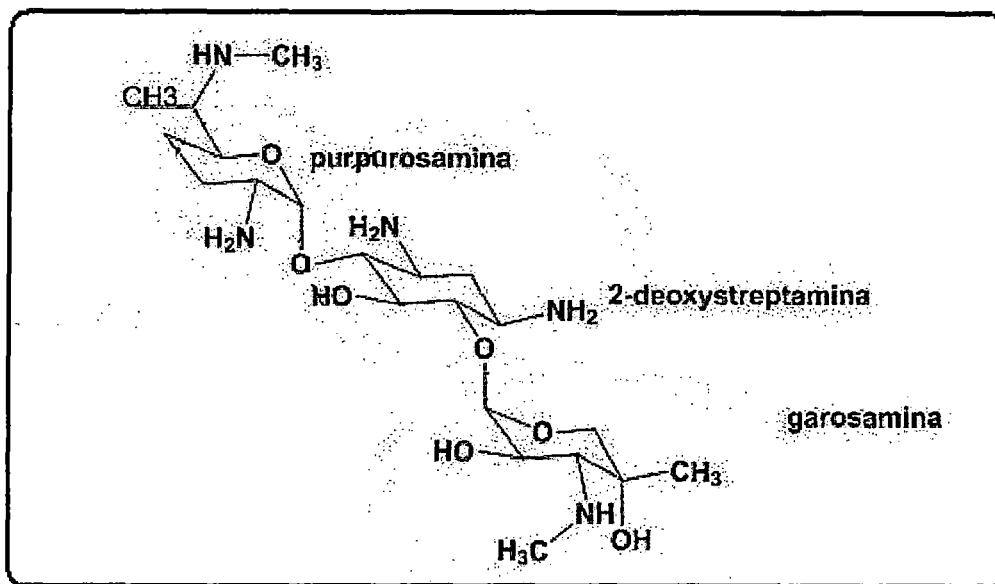
La potencia de un antibiótico es estimada por la comparación de la inhibición del crecimiento sensible de un microorganismo producido en concentraciones conocidas de un antibiótico a ser examinado y una sustancia de referencia.

El principio del método involucra el uso de una cantidad constante de antimicrobianos en un reservorio (cilindros) aplicado sobre la superficie del agar en el cual se ha cultivado el microorganismo en cuestión. Se formará así por difusión, un gradiente de concentración del antimicrobiano y la sensibilidad del microorganismo estará indicada por el tamaño de la zona de inhibición del crecimiento alrededor del reservorio. El diámetro obtenido dependerá no solo de la sensibilidad del microorganismo y la carga del cilindro, sino también del espesor de la capa del agar, su pH y composición, de la capacidad de difusión de la droga en ese medio, la temperatura, la velocidad de duplicación bacteriana, y el tamaño y fase de crecimiento del inóculo.

La técnica actualmente utilizada para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos es el producto de importantes esfuerzos internacionales desde hace más de dos décadas enfocados a normalizar el método. Es por ello que en nuestro caso usaremos el método recomendado por la USP-34-2011, teniendo en cuenta que para que los resultados sean confiables los procedimientos deberán ser controlados y estandarizados cuidadosamente.

2.2.7.-GENTAMICINA. (INDEX MERCK, 2006; GODMAN y GILMAN, 1996)

Figura N^o 2
Estructura Química



Gentamicina C₂₁H₄₃N₅O₇

Farmacología: La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido de amplio espectro y acción bactericida. Mecanismo de acción: Los aminoglucósidos son transportados de forma activa a través de la membrana bacteriana, se unen irreversiblemente a una o más proteínas receptoras específicas de la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos e interfieren con el complejo de iniciación entre el ARNm (ARN mensajero) y la subunidad 30S. El ADN puede leerse de forma errónea, lo que da lugar a la producción de proteínas no funcionales; los polirribosomas se separan y no son capaces de sintetizar proteínas. Esto da lugar a un transporte acelerado de aminoglucósidos, con lo que aumenta la ruptura de las membranas citoplasmáticas de las bacterias y la consiguiente muerte celular.

Farmacocinética: Absorción: se absorbe totalmente y de forma rápida después de la administración intramuscular. Distribución: ampliamente distribuidos en el líquido extracelular; la redistribución inicial a tejidos es del 5 al 15 % con acumulación en las células de la corteza renal; también atraviesa la placenta. En la orina aparecen altas concentraciones, sin embargo en las secreciones bronquiales, líquido cefalorraquídeo, bilis, espacio subaracnoideo, tejido ocular, humor acuoso, la concentración es escasa. Metabolismo: no se metaboliza. Excreción: es ampliamente

excretado en forma inalterable por filtración glomerular de manera que altas concentraciones aparecen en la orina. Aproximadamente entre el 53 a 98 % de una sola dosis intravenosa se excreta por la orina en 24 horas. Sin embargo, cuando hay comprometimiento de la función renal, una acumulación de significación y la toxicidad subsiguiente puede aparecer rápidamente si la dosis no es ajustada. Vida media plasmática: es más larga en recién nacidos porque el sistema renal inmaduro es incapaz de excretar esta droga rápidamente; durante los primeros días de vida la vida media puede exceder 5 ó 6 horas. También en el anciano se evidencia una vida media prolongada. En pacientes con quemaduras graves la vida media puede estar significativamente disminuida.

Indicaciones: tratamiento de infecciones graves causadas por cepas susceptibles de *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus sp* (indol positivas e indol negativas), *Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia sp*, *Citrobacter sp* y *Staphylococcus sp* (coagulosa-positivo y coagulasa-negativo). Efectivo en sepsis neonatal, septicemia, infecciones graves del SNC (meningitis), del tracto urinario, del tracto respiratorio, del tracto gastrointestinal (incluyendo peritonitis), de la piel, de los huesos y del tejido blando (incluyendo quemaduras). Infecciones causadas por gérmenes gram negativos. En infecciones graves producidas por microorganismos si se sospecha la presencia de un microorganismo anaeróbico como agente etiológico administre gentamicina como terapia inicial junto con una penicilina o cefalosporina antes de obtener el resultado de las pruebas de susceptibilidad. (Después de identificar el microorganismo y su susceptibilidad continúe la terapia con el antibiótico apropiado). La gentamicina se ha utilizado con gran efectividad en combinación con carbenicilina en el tratamiento de infecciones que amenacen la vida, por *Pseudomona aeruginosa*. También ha sido efectiva junto a penicilina en el tratamiento de la endocarditis causada por estreptococos grupo D. La gentamicina inyección ha mostrado efectividad en el tratamiento de infecciones estafilocócicas graves. Mientras no se determine el antibiótico de primera elección la gentamicina puede ser considerada como tal, cuando las penicilinas y otras drogas potencialmente menos tóxicas estén contraindicadas y las pruebas de susceptibilidad bacteriana y el juicio clínico indiquen su uso. Ello puede ser considerado también en aquellas infecciones mixtas causadas por cepas susceptibles de estafilococos y gérmenes gram-negativos. En el recién nacido con sospecha de sepsis bacteriana o de neumonía estafilocócica, también está indicado una penicilina concomitantemente con gentamicina.

Contraindicaciones: antecedentes de hipersensibilidad a la gentamicina o a otro antibiótico del grupo de los aminoglucósidos. Primer trimestre del embarazo.

Precauciones: con excepción del uso de la estreptomina en la tuberculosis, los aminoglucósidos no se recomiendan en la terapia a largo plazo a causa del peligro de ototoxicidad y nefrotoxicidad que aparece con su administración prolongada. Los pacientes tratados con antibióticos aminoglucósidos deben permanecer bajo estrecha vigilancia clínica a causa de la potencial toxicidad asociada con su uso. La gentamicina inyectable es potencialmente ototóxica y nefrotóxica. Úsese con cuidado en pacientes con alteraciones neuromusculares tales como: miastenia gravis, parkinsonismo. Los aminoglucósidos pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas, sin embargo no está claro si la gentamicina causa daño fetal o afecta la capacidad de reproducción. Si la gentamicina es usada durante el embarazo o si la paciente sale embarazada durante el tratamiento, deberá ser informada del potencial daño que puede existir sobre el feto.

Interacciones: la administración concomitante con otros agentes ototóxicos, nefrotóxicos o neurotóxicos puede aumentar el potencial para la aparición de efectos adversos. Evítese la utilización concomitante con otros antibióticos aminoglucósidos o con anfotericina B, bacitracina, cisplatino, cefalotina, vancomicina, metoxifluorano, ácido etacrínico, furosemida, bumetanida y manitol; anestésicos, bloqueadores neuromusculares no despolarizantes o succinilcolina o en pacientes a los que se esté administrando transfusiones masivas de sangre citratada.

Reacciones adversas: nefrotoxicidad: proteinuria, hematuria, azotemia, oliguria. Ototoxicidad: tinnitus, mareos, vértigos, parálisis vestibular, sordera parcial reversible o irreversible, generalmente asociada con una sobredosis. Neurotoxicidad: Entumecimiento, picazón en la piel, parestesia, tremor, calambres musculares, convulsiones, debilidad muscular, bloqueo neuromuscular (parálisis muscular aguda y apnea). Puede aparecer hipomagnesemia en más de la tercera parte de los pacientes; los pacientes cuyas dietas están restringidas o quienes estén ingiriendo poco alimento, son de alto riesgo. También pueden aparecer: hepatomegalia, necrosis hepática, aumento o disminución en el conteo de reticulocitos, glóbulos blancos inmaduros circulantes, agranulocitosis transitoria, leucopenia, leucocitosis, trombocitopenia eosinofilia, anemia, anemia hemolítica, confusión, desorientación, depresión, letargo, depresión respiratoria, nistagmus, alteraciones visuales, cefalea,

fiebre, púrpura, rash, urticaria, edema angioneurótico, escozor, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacciones anafilácticas, edema laríngeo, fiebre medicamentosa, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, hipersalivación, estomatitis. Dolor local e irritación pueden seguir a la inyección intramuscular.

Posología: la dosis, vía y pauta de administración se establecen según la gravedad de la infección, la sensibilidad al germen infectante, edad, peso y estado general del paciente. Adultos: la dosis recomendada para pacientes con infecciones graves y función renal normal es 3 mg/kg/día administrados en 3 dosis iguales cada 8 horas. En pacientes con infecciones que amenacen la vida, dosis de hasta 5 mg/kg/día puede administrarse en tres o cuatro dosis iguales. Estas dosis deberán ser reducidas a 3 mg/kg/día, tan pronto como la respuesta clínica lo aconseje. Niños: En niños menores de 5 años de edad es recomendable una dosis de 7,5 mg/kg de peso/24 horas. En niños de 5 a 10 años de edad se recomienda una dosis de 6 mg/kg de peso/24 horas. En ambos casos, la dosificación se administra dividida en tres dosis. En recién nacidos de una semana de vida y en prematuros la dosificación recomendada es de 5 mg/kg de peso/24 horas, divididos en dos dosis. En todos los demás lactantes, la dosificación es similar a la recomendada para niños menores de 5 años de edad: 7,5 mg/kg de peso/24 horas divididos en tres dosis. La duración del tratamiento de todos los pacientes es de 7 a 10 días. En infecciones rebeldes y complicadas puede ser necesario un curso de terapia más prolongado. En tales casos es recomendable hacer un control de las funciones renal, auditiva y vestibular debido a que las manifestaciones de toxicidad son más frecuentes cuando los tratamientos son mayores de 10 días. La dosis debe ser reducida si está clínicamente indicado. La administración endovenosa de gentamicina puede ser particularmente beneficiosa para el tratamiento de pacientes con septicemia bacteriana o aquellos que estén en shock. También puede ser la vía de preferencia para algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones hematológicas, quemaduras graves o en aquellos con reducción de las masas musculares. La gentamicina no debe administrarse por vía intravenosa sin haberse diluido previamente. Para administración intravenosa en adultos una simple dosis de gentamicina puede ser diluida en 50 a 200 mL de solución de cloruro de sodio 0,9 % estéril o en solución estéril de dextrosa al 5 % (sin exceder la concentración de 1 mg/mL); en niños el volumen del diluyente dependerá de las necesidades de líquido del paciente. La solución debe ser infundida en un período de media hora a dos

horas. Las dosis recomendadas para administración intramuscular e intravenosa son idénticas.

Sobredosificación: En el caso de sobredosis o de reacciones tóxicas, la hemodiálisis o diálisis peritoneal pueden ayudar en la depuración de la gentamicina de la sangre. Estos procedimientos son de particular importancia en enfermos con insuficiencia renal

DEFINICION DE TERMINOS:

- 1) **Azotemia:** (o azoemia) es una condición clínica caracterizada por los niveles anormalmente altos de compuestos nitrogenados en la sangre, tales como la urea, creatinina, desperdicios del metabolismo celular, y varios otros compuestos ricos en nitrógeno. Está principalmente relacionada con problemas renales, lo cual impide la correcta filtración y depuración de la sangre.
- 2) **Nistagmus:** El nistagmus es un movimiento incontrolado e involuntario de los ojos. El nistagmus normalmente afecta a ambos ojos y suele manifestarse al fijar la mirada en una determinada dirección.
- 3) **Tinnitus:** o acufenos son un fenómeno perceptivo que consiste en notar golpes o sonidos en el oído, que no proceden de ninguna fuente externa.
- 4) **Validación:** Es el proceso que permite demostrar que los resultados producidos por el mismo son fiables y reproducibles, y que el método es adecuado para la aplicación sobre la que se emplea. Se trata de documentar la calidad del procedimiento analítico determinando sus características sobre la base de criterios tales como la exactitud, precisión, límite de detección, etc.
- 5) **Selectividad:** Es la capacidad de un método para determinar el analito sin interferencias de impurezas, productos de degradación, excipientes u otras sustancias presentes en la muestra, se relaciona con el término de selectividad. La selectividad es la capacidad de un método analítico para medir y/o identificar simultánea o separadamente los analitos de interés de forma inequívoca, en presencia de otras sustancias químicas que pueden estar presentes en la muestra.
- 6) **Linealidad:** Es la capacidad del método para proporcionar resultados que son directamente (o por medio 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 facilitara su trazado, interpolación e interpretación.

- 7) Precisión:** Se 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.
- 8) Exactitud:** La exactitud de un procedimiento analítico expresa la proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como el valor verdadero o un valor referencia y el valor experimental encontrado.

ABREVIATURAS

AEFI: Asociación Española de Farmacéuticos Industriales.

AOAC: Asociación Oficial de Químicos Analistas

ATCC: American Type Culture Collection.

BP: British Pharmacopeia

CV: Coeficiente de Variación.

CLAR: Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia.

ICH: Conferencia Internacional de Armonización.

LD: Límite de Detección.

LQ: Límite de cuantificación.

CAPITULO III

MATERIALES Y METODOS

3.1.- MATERIALES:

3.1.1.- Materiales de Vidrio:

- Fiolas estériles de 10mL. 25mL 50mL y de 1000mL
- Tubos con tapa.
- Pipetas estériles.
- Vaso de precipitación de 25 mL
- Frasco Roux.
- Peras de decantación de 250 mL
- Matraz de 125 ml
- Placas Petri

3.1.1.1.-Otros materiales:

- Cilindros de acero inoxidable.(dimensiones: 6 mm de diámetro interno y 8 mm de diámetro externo y 10 mm de largo con tolerancia para cada dimensión de 0.1 mm)
- Tips de 100 μ L.
- Pinzas estériles.
- Propipeta.
- Gradilla.

3.1.2.-Equipos e Instrumentos:

- Balanza digital Marca Sartorius Modelo CP224S.
- Incubadora MEMMERT Modelo Tb-50V.
- Autoclave
- Horno de esterilización Marca Elektro Helius.
- Potenciómetro Marca Orion Modelo 420.
- Vernier digital.

3.1.3.-Reactivos:

- Fosfato dibásico de potasio (16.73 g por cada 1000 mL)
- Fosfato monobásico de potasio (0.523 g por cada 1000 mL)
- Ácido fosfórico 18 N
- Hidróxido de potasio 10 N
- Éter.

3.1.4.-Medios de Cultivo.

- Agar soya tripticase
- Agar antibiótico N° 11

3.1.5.- MUESTRAS:

3.1.5.1.-Estándar primario: (25mg)

- Lote: MOD314
- N° de Catalogo: 1289003

3.1.5.2.-Estándar Secundario: Gentamicina sulfato (1 g)

Lote: 09021053

N° análisis: 167-04-09/ES

Potencia tal cual: 646.2584 µg/mg.

Humedad: 8.5%

Fecha de vencimiento: 01-2013

3.1.5.3.-Producto: Dermicol Compuesto Crema (21 tubos x 20 g)

Lote: 012648

Fecha de Vencimiento: Dic. 2011

3.1.6.- MICROORGANISMO

- *Staphylococcus epidermidis* ATCC N° 12228.

3.2.- METODOLOGIA.

3.2.1.- TIPO DE ESTUDIO: El tipo de estudio de la presente investigación fue cuantitativo, de método descriptivo y longitudinal.

- **Cuantitativo:** Por que recogió y analizo datos de las diferentes tipos de variables y estudia las propiedades y fenómenos cuantitativos
- **Prospectivo:** El inicio del proceso de validación se realizó luego de haber recolectado datos anteriores los mismos que se toman en cuenta para el posterior desarrollo de la validación de la técnica analítica que busca cuantificar el principio activo Gentamicina en crema.
- **Longitudinal:** Debido a que la toma de los datos se realizó en varios momentos de la investigación, buscando en todo momento la tendencia o los cambios que

se pudieran observar durante el tiempo de validación de la metodología de análisis.

3.2.2.- MUESTRA.

La muestra estuvo compuesta por la lectura del 100% de los halos de inhibición que se obtuvieron durante el desarrollo de la validación y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Los cuales se resumen en los siguientes cuadros, por cada análisis realizado:

Cuadro N°2

Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Parámetro de Linealidad.

Concentración de Gentamicina µg/mL	N° de lecturas del estándar	N° de lecturas de la muestra		
		Muestra N° 1	Muestra N° 2	Muestra N° 3
0.64	9	9	9	9
0.80	9	9	9	9
1.0	9	9	9	9
1.25	9	9	9	9
1.56	9	9	9	9

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N°3

Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Parámetro de Exactitud.

Concentración de muestra y estándar	Estándar		Muestra	
	N° de ensayos	N° de lecturas	N° de ensayos	N° de lecturas
90%	3	45	3	9
100%	3	45	3	9
135%	3	45	3	9

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N°4

Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Parámetro de Precisión.

Concentración	Estándar		Muestra	
	N° de ensayos	N° de lecturas	N° de ensayos	N° de lecturas
100%	9	45	9	9

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N°5

Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Parámetro de Selectividad.

Concentración	Estándar		Muestra	
	N° de ensayos	N° de lecturas	N° de ensayos	N° de lecturas
100%	3	45	1	9

Fuente: Elaboración propia

Cuadro N°6

Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Limite de Detección.

Concentración µg/mL	Estándar	
	N° de ensayos	N° de lecturas
0.209-0.04	8	3

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N°7

Resumen del Ensayo que se Realiza para Determinar el Limite de Cuantificación.

Concentración µg/mL	Estándar	
	N° de ensayos	N° de lecturas
0.512 - 0.107	10	30

Fuente: Elaboración propia.

3.2.2.1.-TAMAÑO MUESTRAL:

El tamaño de muestra estuvo conformada por todos los halos de inhibición que se obtuvieron durante el desarrollo del análisis resaltando las 45 lecturas del estándar y 9 lecturas de la muestra por cada uno de los ensayos realizados para el cumplimiento de los parámetros de validación ^(AEFI, 2001)

3.2.2.2. TIPO DE MUESTREO:

Para la selección de los elementos de la muestra se procedió a la lectura de todos los halos de inhibición obtenidos durante el desarrollo de la validación.

El tipo de muestreo fue no probabilístico, haciendo uso del muestreo estratificado.

3.2.2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

3.2.2.3.1. CRITERIOS DE INCLUSION.

Todos los halos de inhibición que presentaron forma circular y bordes bien definidos.

3.2.2.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.

Todos los halos de inhibición que presentaron una forma no circular o atípica o que no se pudo observar claramente.

3.3. IDENTIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable Independiente (VI): Desarrollo y validación de un método analítico.

Definición conceptual:

Conjunto de procedimientos que cumplen los requisitos establecidos de linealidad, precisión, exactitud y selectividad emitida por la norma para determinar la potencia antibiótica y lograr resultados seguros y confiables.

DIMENSIONES O SUBVARIABLES				
	A) Linealidad	b) Precisión	c) Exactitud	d) Selectividad
Indicadores	<ul style="list-style-type: none">• Coeficiente de determinación.• Test F1• Test F2 (falta de ajuste)• Normalidad de los residuales• Homoscedasticidad de los residuales	<ul style="list-style-type: none">• Test de Coincidencia• Coeficiente de variación• Tolerancia	<ul style="list-style-type: none">• Homogeneidad de varianzas.• Sesgo.• T de Student.• Porcentaje de recuperación	<ul style="list-style-type: none">• Valoración del blanco.

MATRIZ DE OPERACIONALIZACION			
Valor final que adoptará la Variable Independiente: Desarrollo y validación.	Criterios	Técnica e instrumento de recolección de datos	Medición
<ul style="list-style-type: none"> Cumplimiento de parámetros establecidos No cumplimiento de parámetros establecidos. 	<ul style="list-style-type: none"> Cuando se cumple el 100% de los parámetros establecidos. <ul style="list-style-type: none"> $R^2 \geq 0.95$ $p \leq 0.05$ $p \leq 0.05$ CV $\leq 5\%$ Tolerancia $\leq 30\%$ Sesgo $\leq 3\%$ T exp $\leq t$ tablas Valoración del blanco no cuantificable Cuando no se cumple el 100% de los parámetros establecidos. <ul style="list-style-type: none"> $R^2 \geq 0.95$ $p \leq 0.05$ $p \leq 0.05$ CV $\leq 5\%$ Tolerancia $\leq 30\%$ Sesgo $\leq 3\%$ T exp $\leq t$ tablas Valoración del blanco no cuantificable. 	<ul style="list-style-type: none"> Técnica: Observación Instrumento: Lista de Cotejo 	Razón o proporción

Variable Dependiente (VD): Cuantificación de Gentamicina en un producto farmacéutico en crema por potencia antibiótica.

Definición conceptual:

Medición de los halos de inhibición que forma el antibiótico frente a una determinada concentración de microorganismos

DIMENSIONES O SUBVARIABLES			
Indicadores	<p>A) Potencia Antibiótica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Naturaleza: Cuantitativa • Forma de medición: Directa. • Escala: Ordinal. • Instrumento: Software de potencia antibiótica. • Expresión final de la variable: Porcentaje 		
	MATRIZ DE OPERACIONALIZACION		
Valor final que adoptará la Variable Dependiente: Cuantificación	Criterios	Técnica e instrumento de recolección de datos	Medición
<ul style="list-style-type: none"> • Formación de halos de inhibición. • No formación de halos de inhibición. 	<ul style="list-style-type: none"> • Halos circulares con bordes bien definidos • Cuando no se observan Halos circulares ni bordes bien definidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica: Observación. • Instrumento: Lista de Cotejo 	Razón o proporción

3.4.- METODOLOGÍA.

3.4.1. DESCRIPCIÓN DEL INSTRUMENTO

1. Obtención de la Curva Patrón.

Se realiza los ensayos en el laboratorio para obtener la curva patrón y comparar con las muestras determinando así las concentraciones respectivas.

- **Curva Patrón del Ensayo de Potencia Antibiótica.**

Procedimiento:

Se utilizaron soluciones estándar de gentamicina a diferentes concentraciones (0.64, 0.80, 1.00, 1.25, 1.56 $\mu\text{g/ml}$) de las cuales se obtuvo sus respectivas lecturas de halos de inhibición, para obtener la curva patrón.

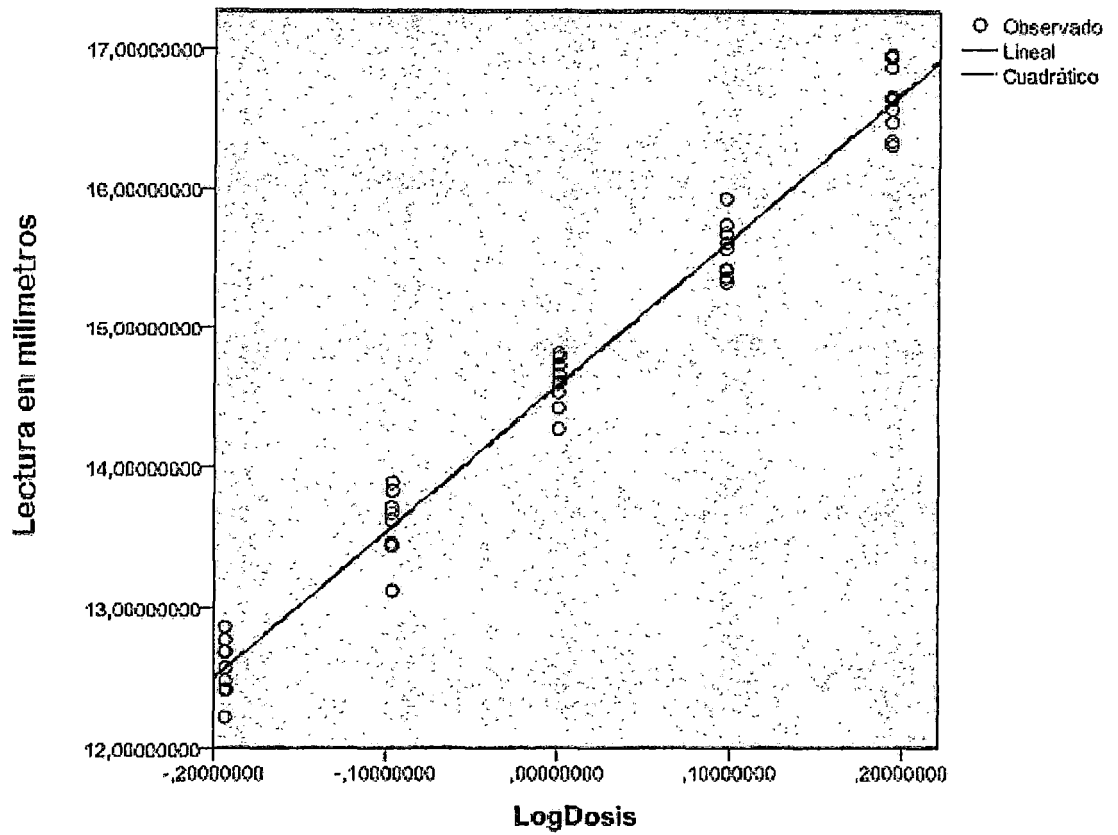
Esta curva sirvió para extrapolar las muestras, la cual se trató estadísticamente por regresión lineal para la validación de los datos.

Cuadro N° 8
Curva patrón del Ensayo de Potencia Antibiótica

Concentración de Gentamicina ($\mu\text{g/mL}$.)	Lectura de los Halos (mm)
0.64	12.50 +/-0.50
0.80	13.50 +/-0.50
1.00	14.50 +/-0.50
1.25	15.50 +/-0.50
1.56	16.50 +/-0.50

- Fuente: Datos obtenidos en el laboratorio.

Grafico N°1
Grafico del Modelo de Regresión Lineal



Fuente: Adaptado de la AEFI-2001

3.4.2.- METODOS DE RECOLECCION DE DATOS

Primera fase:

- Recopilación de datos bibliográficos.
- Desarrollo del método analítico para la cuantificación de gentamicina.

Segunda fase:

- Obtención de datos mediante la lectura de los halos de inhibición que se obtienen en cada placa de ensayo.

3.4.3.- PROCEDIMIENTO:

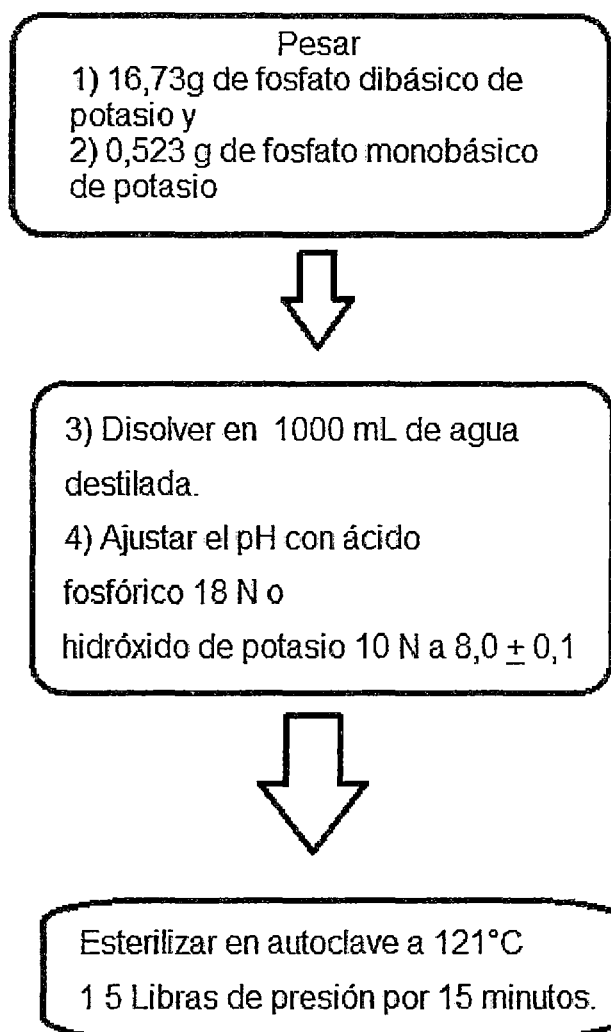
El procedimiento de recolección de datos se realiza llevando a cabo el análisis de la muestra usando la técnica de potencia antibiótica el cual viene siendo validado.

3.4.3.1. Cuantificación de la concentración de gentamicina en la muestra:

La potencia se determina indirectamente por la comparación entre las respuestas a dosis conocidas del estándar y la respuesta de una o varias dosis similares de la muestra. Generalmente, se puede graficar una medida adecuada de la respuesta como una línea recta frente al logaritmo de la dosis, lo que simplifica el cálculo de la potencia y su intervalo de confianza, todo esto dentro de un intervalo de dosificación adecuado. Tanto la pendiente como la posición de la relación respuesta en función del logaritmo de la dosis se determinan en cada valoración, usando dos o más niveles del estándar o preferentemente del estándar y de la muestra ^(USP-34, 2011) (ver figuras N° 3.1, N° 3.2, N° 3.3, N° 3.4, N° 3.5 y N°3.6).

Figura N°3.1

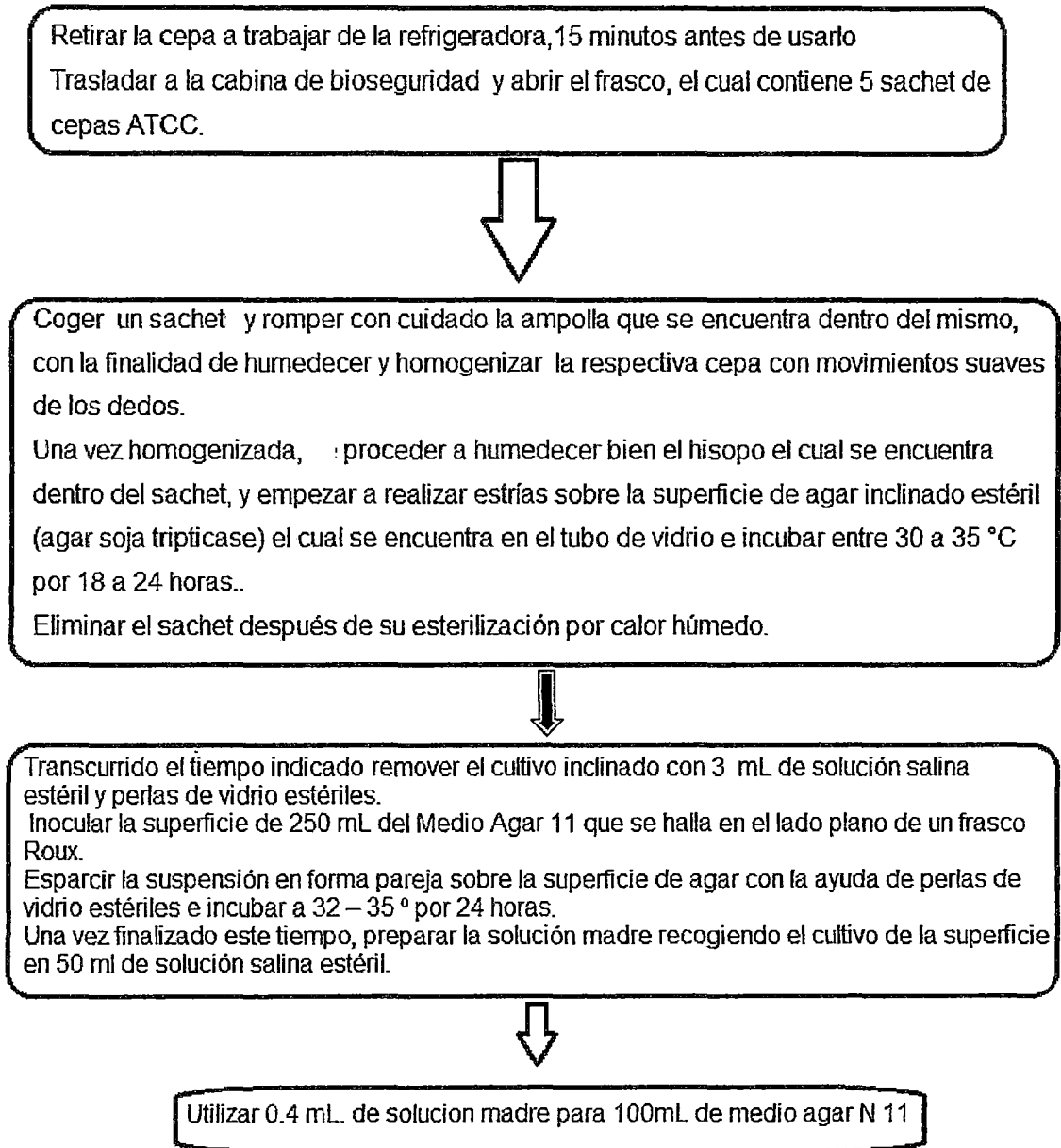
Flujograma del Método de Preparación de Buffer
Fosfato pH 8



Fuente: Adaptado de United States of Pharmacopeia 33/National Formulary 29. En Capítulos Generales: Valoración Microbiológica de Antibióticos < 621>, pág. 261

Figura N°3.2

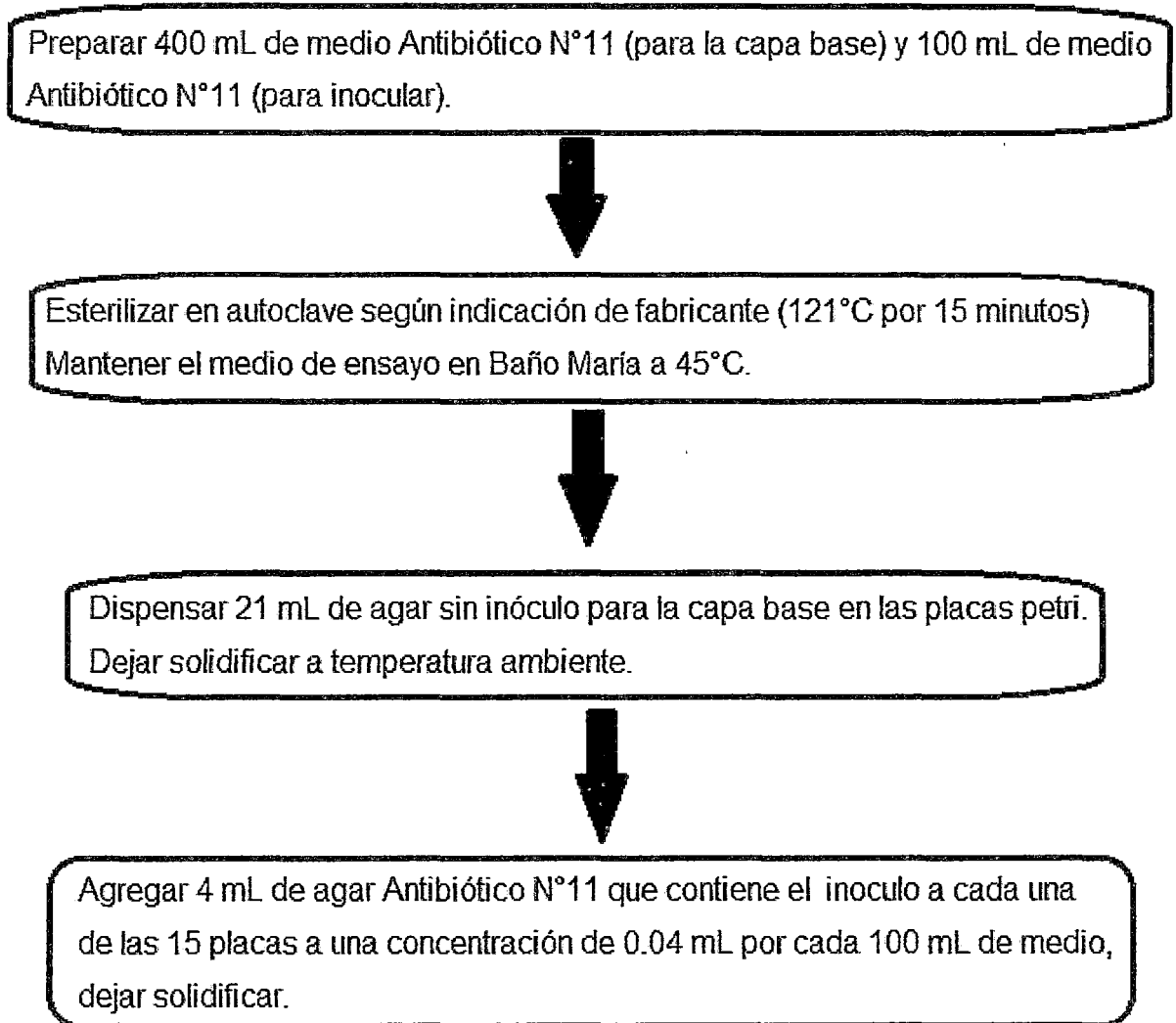
Flujograma de Preparacion del Inoculo



Fuente: Asociación Española de Farmacéuticos Industriales (AEFI-2001)

Figura N°3.3

Flujograma de Preparación de Placas de Ensayo



Fuente: Adaptado de United States of Pharmacopeia 33/National Formulary 29. En Capítulos Generales: Valoración Microbiológica de Antibióticos < 621>, pág. 261

Figura N°3.4

Flujograma de Preparación del Estandar de Gentamicina.

Pesar un equivalente a 25 mg de Gentamicina base (referencia: estándar Gentamicina sulfato) a una fiola de 25 mL, tener en cuenta la potencia declarada.



Disolver con solución amortiguadora pH 8, esta es la solución estándar stock = 1000 µg/mL.

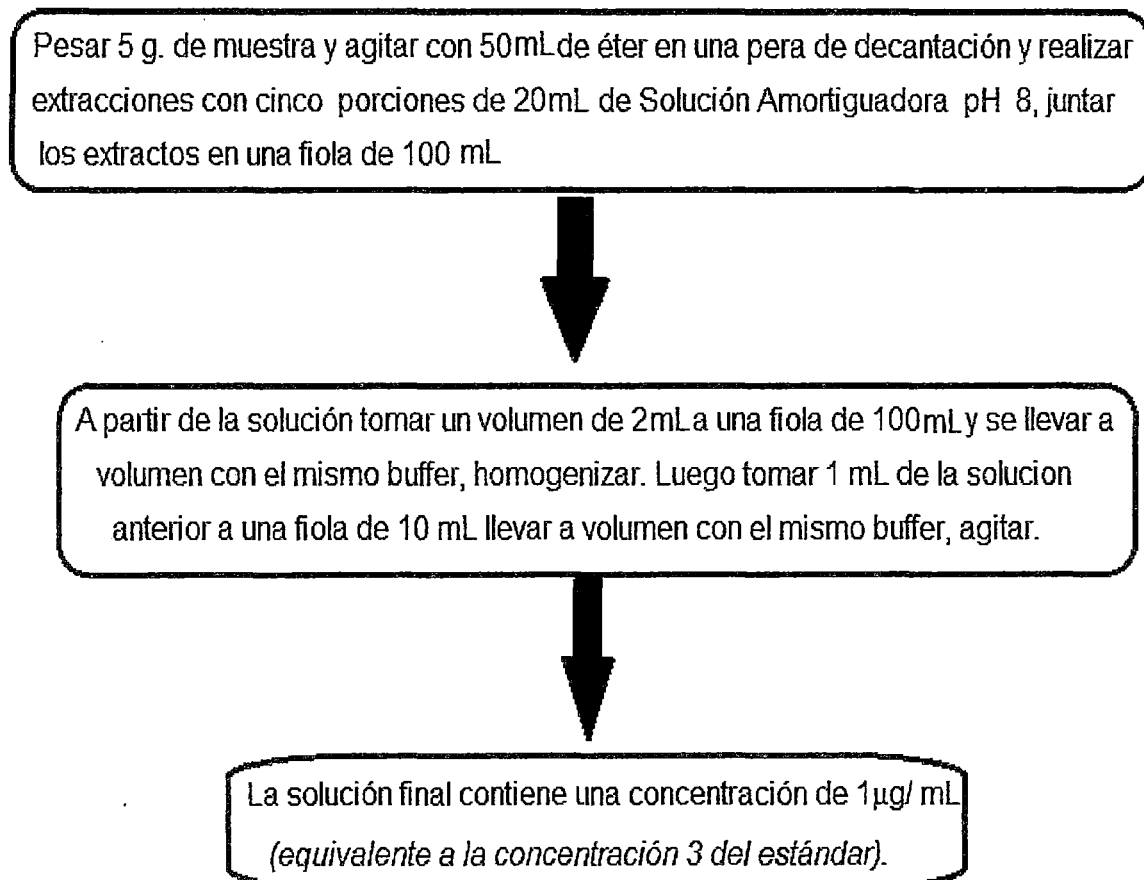
A partir de esta solución estándar de trabajo, preparar las diluciones correspondientes al estándar (S₁-S₂-S₃-S₄-S₅).

El S₃ corresponde a la concentración de la dosis media 1 µg/mL.

Fuente: Adaptado de United States of Pharmacopeia 33/National Formulary 29. Capítulos Generales: Valoración Microbiológica de Antibióticos < 621>, pág. 261

Figura N°3.5

Flujograma de Preparación de Muestras de Ensayo.

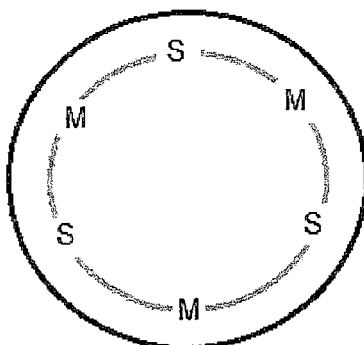


Fuente: Adaptado de la United States of Pharmacopeia 33/National Formulary 29. Capítulos Generales: Valoración Microbiológica de Antibióticos < 621>, pág. 261

Figura N°3.6

Flujograma del Procedimiento del Ensayo de Potencia Antibiótica

Esterilizar 100 cilindros de acero inoxidable.
 Preparar 12 placas para el estandar y 6 placas para la muestra.
 Dejar caer 6 cilindros de valoración sobre la superficie inoculada.
 Identificar las placas de ensayo.



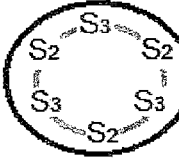
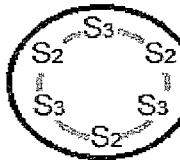
Ubicación de los cilindros dentro de las placas de ensayo.
 S = Estandar
 M=Muestra



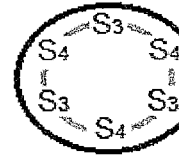
Clasificar las placas, por triplicado para cada dilución de estandar es decir 3 placas para la concentración S1, 3 para el S2, 3 para el S4 y 3 para el S5.



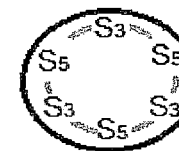
S1= Estándar N 1
 S3= Estándar N 3



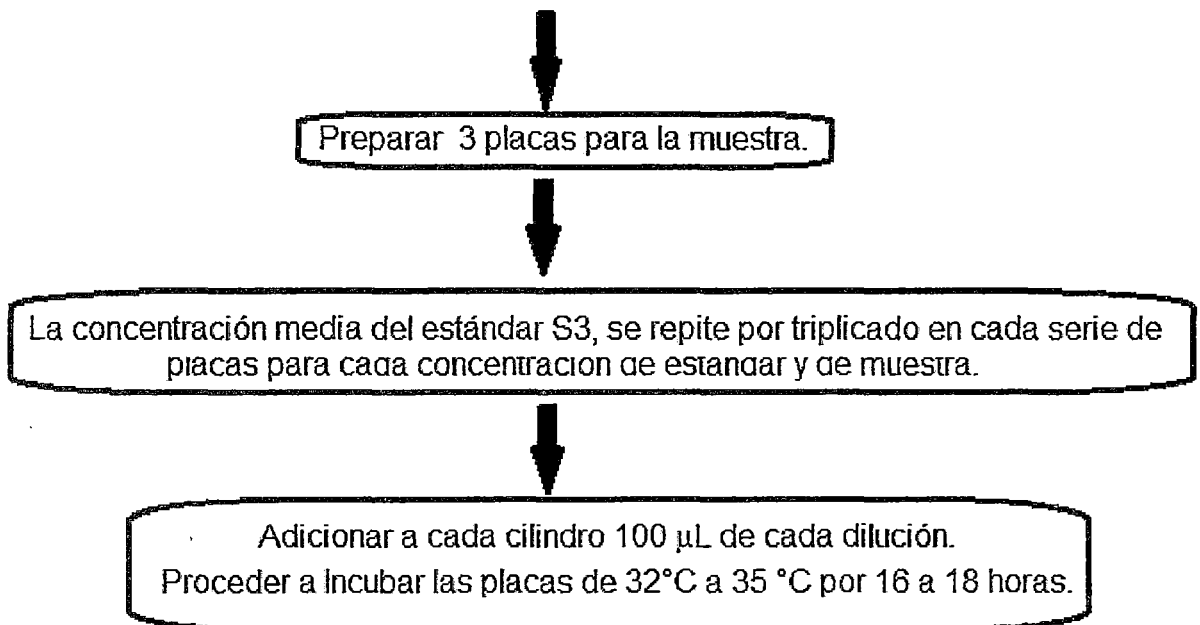
S2= Estándar N 2
 S3= Estándar N 3



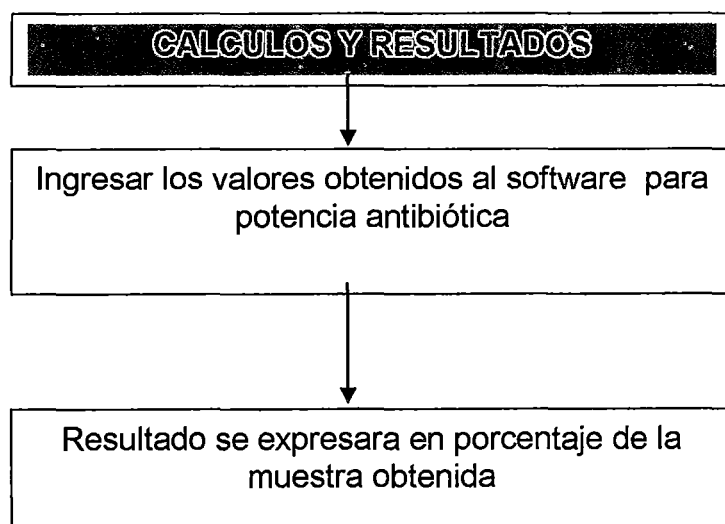
S4= Estándar N 4
 S3= Estándar N 3



S5= Estandar N 5
 S3= Estándar N 3



Fuente: United States of Pharmacopeia 33/National Formulary 29. Capítulos Generales: Valoración Microbiológica de Antibióticos < 621>, pág. 261



Fuente: Adaptado de la USP-34, 2011.

3.5.- METODO. (USP-34, 2011)

3.5.1. Método de Difusión

Este método está basado en la difusión del antibiótico ya sea desde un *cilindro vertical, disco o excavación* a través de una capa de agar gelificado en una placa Petri, en una extensión; tal que se produce la inhibición del crecimiento de los microorganismos agregados en un área circular o "zona de inhibición" que contiene una solución de antibiótico

El método puede resumirse de la siguiente manera; licuar un medio adecuado para las condiciones del ensayo e inocularlo a una temperatura adecuada por ejemplo de 48°C a 50 °C para formas vegetativas, con una cantidad conocida de suspensión de microorganismos sensibles al antibiótico a ser examinado, tal que las zonas de inhibición producidas se observen formas definidas y claras, con un diámetro adecuado con las concentraciones del antibiótico. Inmediatamente verter en placas Petri una cantidad del medio inoculado para formar una capa uniforme de 2mm a 5mm de espesor. El medio consiste de dos capas, y sólo la capa superior sería la inoculada.

La base de los ensayos por difusión en agar, es que la respuesta obtenida frente a distintas dosis de antibiótico es proporcional a los diámetros de halos de inhibición ^(BP-2011)

3.6. DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

3.6.1.- CRITERIOS DE ACEPTACIÓN:

Los criterios de aceptación para cada uno de los parámetros a estudiar son los siguientes:

- 1. LINEALIDAD:** El método posee una adecuada *Linealidad* si la recta de regresión construida con el logaritmo de la dosis de antibiótico patrón y la respuesta cumple con los parámetros de regresión lineal y análisis de varianza. Así mismo, las dos rectas (patrón y problema) deben cumplir con el Test de Coincidencia. Los criterios de aceptación para cada parámetro se detallan a continuación:

Cuadro N° 9

Criterios de Aceptación del Parámetro de Linealidad.

Parámetros	Criterios de aceptación
<i>Análisis de Regresión</i>	
Coeficiente de Determinación	$R^2 \geq 0,95$
<i>Análisis de Varianza</i>	
Test F_1	$p < 0,05$
Test F_2 (Falta de ajuste)	$p > 0,05$
Normalidad de los residuales	Normal Probability Plot (*)
Homoscedasticidad de los residuales	Gráfico Residuales vs Fits (*)
Test de Coincidencia	$p > 0,05$

(*) El cumplimiento de estos parámetros se basa en la observación del ajuste de los datos obtenidos gráficamente.

Fuente: USP-34, 2011.

Procedimiento: Se prepara 5 dosis de antibiótico en progresión geométrica y se procede según técnica analítica. Utilizar 3 placas por cada concentración.

2. PRECISIÓN: El método es *Preciso* si el Coeficiente de Variación es menor del 5% en los límites establecidos y la Tolerancia es menor al 30%.

Procedimiento: Se determina a partir de un blanco de excipientes al que se le añade la cantidad de antibiótico correspondiente al 100% teórico. Se efectúa 9 réplicas, en el mismo laboratorio y bajo las mismas condiciones. Se procede según técnica analítica.

3. **EXACTITUD:** El método es *Exacto* si cumple con los siguientes parámetros:

Cuadro N°10

Criterios de Aceptación para el Parámetro de Exactitud

Parámetro	Criterio de aceptación
Homogeneidad de varianzas	$p > 0,05$
Sesgo	Inferior al 3 %
t de Student	$t_{exp} < t_{tablas}$
% de Recuperación	95 – 105

Fuente: USP-34, 2011.

Procedimiento: Se prepara tres alícuotas de un blanco con los excipientes, se añaden a una de ellas la cantidad de antibiótico correspondiente al límite inferior de aceptación (90%), en la otra alícuota se añade la cantidad correspondiente al 100% y en la tercera la cantidad correspondiente al límite superior de aceptación (135%). Se efectúa tres valoraciones de cada una de las alícuotas y con los resultados obtenidos se comprueba que se cumplan los parámetros estadísticos que definen la exactitud.

4. **SELECTIVIDAD:** El método es *Selectivo* si el resultado del método en la valoración microbiológica del blanco no es cuantificable.

Procedimiento: Se determina analizando por duplicado el blanco de excipientes. Si el resultado no es cuantificable se demuestra la selectividad del método. Si la respuesta es cuantificable, se deberá tener en cuenta la misma en la obtención de resultados. En estos casos se debe determinar cuál es el producto que interfiere, y tratar de eliminarlo (por dilución o neutralización) o bien añadirlo a los patrones, de forma que tanto estos como los problemas tengan la misma concentración interferente.

5. RANGO: Se establece el rango luego de cumplirse los parámetros de Linealidad, Precisión y Exactitud.

Cuadro N°11

Tabla Resumen de Criterios de Aceptación para la Validación.

	Parámetro	Criterio de aceptación
LINEALIDAD	Coeficiente de Determinación	$R^2 \geq 0,95$
	Test F_1	$p < 0,05$
	Test F_2 (Falta de ajuste)	$p > 0,05$
	Normalidad de los residuales	Normal Probability Plot ^(*)
	Homoscedasticidad de los residuales	Gráfico Residuales vs Fits ^(*)
	Test de Coincidencia	$p > 0,05$
PRECISIÓN	Coeficiente de Variación	Menor del 5%
	Tolerancia	Menor del 30 %
EXACTITUD	Homogeneidad de varianzas	$p > 0,05$
	Sesgo	Inferior al 3 %
	t de Student	$t_{exp} < t_{tablas}$
	% de Recuperación	95 – 105
SELECTIVIDAD	Valoración del blanco	No cuantificable

Fuente: Adaptado de la USP-34, 2011.

^(*) El cumplimiento de estos parámetros se basa en la observación del ajuste de los datos obtenidos gráficamente.

3.7.- DESARROLLO ANALITICO.

3.7.1. LINEALIDAD DEL METODO:

- a. Preparación del Estándar,** Se pesó 25 mg de estándar secundario de gentamicina luego del cual se realiza las diluciones respectivas con buffer pH 8 de modo tal que al final se obtengan 5 niveles de concentración de estándar (0.64, 0.8, 1.0, 1.25, 1.56) µg/ml. Respectivamente.
- b. Preparación de la Muestra,** De igual manera se preparó tres muestras con cada una de las concentraciones del estándar de gentamicina los cuales han sido agregadas a un placebo, preparado con los excipientes del producto, de manera que se obtienen 5 niveles de concentración diferente.

El desarrollo del análisis se realiza según técnica analítica, para lo cual se cuenta con tres analistas diferentes para el tratamiento de cada una de las muestras y en días diferentes.

3.7.2. EXACTITUD:

- a. Preparación del Estándar,** Se pesó 25 mg de estándar secundario de gentamicina luego del cual se realiza las diluciones respectivas con buffer pH 8 de modo tal que al final se obtengan 5 niveles de concentración de estándar (0.64, 0.8, 1.0, 1.25, 1.56) µg/ml. Respectivamente.
- b. Preparación de la Muestra,** Se trabajó con las muestras al 90%, 100% y 135%, preparadas para determinar la exactitud del método.

Se analizó cada una de estas muestras por triplicado y por analistas distintos y en días distintos, según técnica analítica.

3.7.3. PRECISION

- a. Preparación del estándar,** Se pesó 25 mg de estándar secundario de gentamicina luego del cual se realiza las diluciones respectivas con buffer pH 8 de modo tal que al final se obtengan 5 niveles de concentración de estándar (0.64, 0.8, 1.0, 1.25, 1.56) µg/ml. Respectivamente
- b. Preparación de la Muestra,** Se pesó la muestra de Dermicol Compuesto crema de Lote: 012648 el cual se encuentra en el área de estabilidades del área de control de calidad, y se lleva a cabo el tratamiento de tal manera que la concentración final de gentamicina en la muestra sea de 1µg/ml, se efectúa 9 réplicas.

Procedimiento para la Determinación de la Repetibilidad del Método, Se realizó sobre tres muestras iguales del producto el cual fue realizado por un mismo analista usando los mismos materiales y reactivos el cual se llevó a cabo en un lapso de 6 días ya que por la naturaleza del análisis no se puede hacer todo el mismo día.

Procedimiento para la determinación de la Reproducibilidad del Método, Se realizó sobre tres muestras iguales del producto, pero cada una de los análisis fueron llevados a cabo por un analista distinto, cada analista uso diferentes aparatos, y preparo sus propio buffer pH 8, de igual manera los análisis se llevaron a cabo en días diferentes.

Procedimiento para la Determinación de la Robustez del Método, Para determinar la robustez del método se trabajó con tres muestras, cada una de ellas tuvo un tratamiento distinto como se muestra en el cuadro

Cuadro N°12

Determinación de Robustez del Método

Numero de Ensayo	Parámetros Estándar de Trabajo			Parámetros de Determinación de Robustez		
	pH	Temperatura de incubación	Tiempo de Incubación	pH	Temperatura de incubación	Tiempo de Incubación
7	8	33 °C	18 horas	7.9	32°C	20 horas
8	8	33 °C	18 horas	7.85	35°C	21 horas
9	8	33 °C	18 horas	8.15	30°C	16 horas

Fuente Elaboración propia.

El ensayo se realiza según técnica analítica propuesta.

3.7.4. SELECTIVIDAD,

a. Preparación del Placebo, Se realizó mezclando todos los excipientes de la formulación del producto Dermicol Compuesto, excluyendo solo al principio activo Gentamicina, en las mismas proporciones que en la formula cuantitativa.

b. Ensayos para la determinación de Selectividad:

- **Hidrolisis Acida;** Se pesó con exactitud 25 mg de estándar secundario de gentamicina en un matraz volumétrico de 100ml, se agregó 30ml de ácido clorhídrico 0.1N y se puso en baño maria a 90 °C durante una hora. Se enfrió y llevo a volumen con ácido clorhídrico 0.1N.

Luego se realizó la dilución respectiva y se llevó a cabo la determinación de la potencia antibiótica según técnica analítica propuesta. Se analizan por duplicado.

- **Hidrolisis Básica;** Se pesó con exactitud 25 mg de estándar secundario de gentamicina en un matraz volumétrico de 100ml, se agregó 30ml de Hidróxido de

Sodio 0.1N y se puso en baño maria a 90 °C durante una hora. Se enfrió y llevo a volumen con Hidróxido de Sodio 0.1N.

Luego se realizó la dilución respectiva y se llevó a cabo la determinación de la potencia antibiótica según técnica analítica propuesta. Se analizan por duplicado.

- **Exposición a Luz Natural;** Se pesó con exactitud 25 mg de estándar secundario de gentamicina en un matraz volumétrico de 100ml, se sometio a luz natural durante ocho días luego del cual se llevó a volumen con buffer pH 8 se realizó las diluciones respectivas y se analizó por duplicado según técnica analítica propuesta.
- **Análisis del Producto;** Se realiza el análisis al producto Dermicol Compuesto crema la misma que tiene número de Lote 012648 por la tanto se encuentra en condiciones naturales durante 3 años, al cual se realiza las diluciones respectivas y se somete a análisis según técnica analítica propuesta por duplicado.

3.7.5.- LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN.

Se desarrolla el análisis adicionando al blanco de excipientes concentraciones diferentes del estándar de gentamicina para determinar cada uno de los parámetros, se utiliza la técnica analítica a validar.

3.8. TECNICAS DE PROCESAMIENTO DE DATOS.

Se utilizó el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), programa estadístico muy programa estadístico con capacidad para trabajar con bases de datos de gran tamaño. Además, de permitir la recodificación de las variables y registros según las necesidades del usuario. El programa consiste en un módulo base y módulos anexos que se han ido actualizando constantemente con los nuevos procedimientos estadísticos.

Software de determinación de potencia antibiótica según USP desarrollado por la empresa HIPATYA, para Laboratorios Unidos S.A.

3.9. TECNICAS DE ANALISIS DE DATOS

Este análisis se realizó en 2 fases:

- Contrastación de la hipótesis:

Mediante la determinación de todos los parámetros de validación cumpliendo con los estándares de validación requerido por la USP- 34, 2011.

- Cruce de variables dependientes (halos de inhibición) e independientes (dosis de gentamicina).

Para determinar la relación entre el nivel de concentración de Gentamicina presente en la muestra y las demás variables

CAPITULO IV

ANALISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El presente informe de validación, presenta y documenta los resultados de todas las determinaciones de cada parámetro relacionados con el proceso de validación para la cuantificación de Gentamicina en el producto farmacéutico Dermicol Compuesto crema por el método de potencia antibiótica: para ello se presenta lo siguiente:

4.1. RESULTADOS DEL ENSAYO DE LINEALIDAD

Cuadro N°13

Resultados del Ensayo de las Tres Muestras

Dosis ($\mu\text{g/ml}$)	LogDosis	Lecturas de las Dimensiones de los Halos de Inhibición		
		Muestra 1 (mm)	Muestra 2 (mm)	Muestra 3 (mm)
0.64057088	-0.19343281	12.48	12.35	12.51
0.64057088	-0.19343281	12.86	12.71	12.64
0.64057088	-0.19343281	12.69	12.46	12.73
0.64057088	-0.19343281	12.57	12.37	12.33
0.64057088	-0.19343281	12.68	12.21	12.67
0.64057088	-0.19343281	12.41	12.34	12.45
0.64057088	-0.19343281	12.22	12.61	12.16
0.64057088	-0.19343281	12.42	12.84	12.49
0.64057088	-0.19343281	12.77	12.35	12.58
0.80071360	-0.0965228	13.44	13.69	13.36
0.80071360	-0.0965228	13.46	13.85	13.81
0.80071360	-0.0965228	13.12	13.24	13.96
0.80071360	-0.0965228	13.62	13.17	13.54
0.80071360	-0.0965228	13.71	13.21	13.22
0.80071360	-0.0965228	13.83	13.76	13.42
0.80071360	-0.0965228	13.89	13.62	13.87
0.80071360	-0.0965228	13.44	13.54	13.54
0.80071360	-0.0965228	13.67	13.47	13.28
1.00089200	0.00038722	14.59	14.76	14.17
1.00089200	0.00038722	14.78	14.62	14.28
1.00089200	0.00038722	14.81	14.28	14.39
1.00089200	0.00038722	14.27	14.16	14.52
1.00089200	0.00038722	14.60	14.37	14.78
1.00089200	0.00038722	14.72	14.77	14.93
1.00089200	0.00038722	14.53	14.89	14.66
1.00089200	0.00038722	14.42	14.92	14.61
1.00089200	0.00038722	14.66	14.64	14.57
1.25111500	0.09729723	15.57	15.28	15.83
1.25111500	0.09729723	15.68	15.79	15.72
1.25111500	0.09729723	15.93	15.63	15.60
1.25111500	0.09729723	15.41	15.67	15.34
1.25111500	0.09729723	15.33	15.42	15.42
1.25111500	0.09729723	15.61	15.19	15.60

1.25111500	0.09729723	15.74	15.88	15.47
1.25111500	0.09729723	15.42	15.93	15.19
1.25111500	0.09729723	15.36	15.11	15.54
1.56131152	0.19348956	16.48	16.61	16.73
1.56131152	0.19348956	16.87	16.66	16.41
1.56131152	0.19348956	16.94	16.44	16.59
1.56131152	0.19348956	16.34	16.38	16.84
1.56131152	0.19348956	16.57	16.12	16.91
1.56131152	0.19348956	16.64	16.27	16.32
1.56131152	0.19348956	16.66	16.94	16.11
1.56131152	0.19348956	16.96	16.75	16.34
1.56131152	0.19348956	16.31	16.48	16.47

Fuente: Datos de Ensayo.

Cuadro N°14

Resultados obtenidos de la Muestra N°1:

Determinación	Parámetro	Estándar	Muestra	Criterios de Aceptación
Coeficiente de Determinación	R ²	0.99	0.98	R ² ≥ 0.950
Análisis Varianza-F ₁	P	0.00	0.00	P < 0.05 (significativo)
Análisis Varianza-F ₂	P	0.419	0.794	P > 0.05 (no significativo)
Normalidad de los Residuales	---	Cumple ^a	Cumple ^a	Cumple
Homogeneidad de Varianzas Residuales	---	Cumple ^b	Cumple ^b	Cumple
Test de Coincidencia	P	---	0.994	P > 0.05 (no significativo)
Test de Paralelismo	P	---	0.620	P > 0.05 (no significativo)

Fuente Resultados del Ensayo

a= Ver gráfico Normalidad de los Residuales. (Anexo N°2)

b= Ver gráfico de Homogeneidad de las Varianzas de los Residuales. (Anexo N°2)

Análisis y Discusión.

En el cuadro N°8 se observa que el coeficiente de determinación de la muestra es de 0.98 y 0.99 del estándar, lo cual nos indica que tenemos resultados próximos a 1, cumpliendo así con el criterio de aceptación que debe ser ≥ 0.95 (USP-34, 2011)

El análisis de varianza F₁ con un resultado de 0.00 tanto de la muestra como del estándar cumpliendo así con el parámetro de aceptación que debe ser menor a 0.05 (USP-34, 2011)

El análisis de varianza F_2 para el estándar es de 0.419 y para la muestra de 0.794 resultados que se encuentran por encima de la especificación que debe ser mayor a 0.05 (USP-34, 2011)

En el caso de la normalidad de los residuales y en la homogeneidad de varianzas de residuales la evaluación es conforme ya que la observación de los gráficos (ver anexo II) cumplen con los parámetros establecidos para el cumplimiento de la norma establecida (AEFI, 2001)

El test de coincidencia y paralelismo nos arrojan datos de la muestra de 0.994 y 0.620, resultados que dan cumplimiento a los criterios de aceptación de $P > 0.05$ (USP-34, 2011)

Cuadro N°15
Resultados obtenidos de la muestra N°2:

Determinación	Parámetro	Estándar	Muestra	Criterios de Aceptación
Coeficiente de Determinación	R^2	0.985	0.970	$R^2 \geq 0.950$
Análisis Varianza- F_1	P	0.000	0.000	$P < 0.05$ (significativo)
Análisis Varianza- F_2	P	0.722	0.582	$P > 0.05$ (no significativo)
Normalidad de los Residuales	---	Cumple ^a	Cumple ^a	Cumple
Homogeneidad de Varianzas Residuales	---	Cumple ^b	Cumple ^b	Cumple
Test de Coincidencia	P	---	0.995	$P > 0.05$ (no significativo)
Test de Paralelismo	P	---	0.902	$P > 0.05$ (no significativo)

Fuente: Resultados del Ensayo

a= Ver gráfico Normalidad de los Residuales. (Anexo N°2)

b= Ver gráfico de Homogeneidad de las Varianzas de los Residuales. (Anexo N°2)

Análisis y Discusión.

En el cuadro N°11 se observa que el coeficiente de determinación de la muestra es de 0.970 y 0.985 del estándar, lo cual nos indica que tenemos resultados próximos a 1, cumpliendo así con el criterio de aceptación que debe ser ≥ 0.95 (USP-34, 2011).

El análisis de varianza F_1 con un resultado de 0.00 tanto de la muestra como del estándar cumpliendo así con el parámetro de aceptación que debe ser menor a 0.05 (USP-34, 2011)

El análisis de varianza F_2 para el estándar es de 0.722 y para la muestra de 0.582 resultados que se encuentran por encima de la especificación que debe ser mayor a 0.05 (AEFI, 2001)

En el caso de la normalidad de los residuales y en la homogeneidad de varianzas de residuales la evaluación es conforme ya que la observación de los gráficos (ver anexo II) cumplen con los parámetros establecidos para el cumplimiento de la norma establecida (AEFI, 2001)

El test de coincidencia y paralelismo nos arrojan datos de la muestra de 0.995 y 0.902, resultados que dan cumplimiento a los criterios de aceptación de $P > 0.05$ (USP-34, 2011)

Cuadro N°16
Resultados obtenidos de la muestra N°3:

Determinación	Parámetro	Estándar	Muestra	Criterios de Aceptación
Coefficiente de Determinación	R^2	0.988	0.976	$R^2 \geq 0.950$
Análisis Varianza- F_1	P	0.000	0.000	$P < 0.05$ (significativo)
Análisis Varianza- F_2	P	0.809	0.527	$P > 0.05$ (no significativo)
Normalidad de los Residuales	---	Cumple ^a	Cumple ^a	Cumple
Homogeneidad de Varianzas Residuales	---	Cumple ^b	Cumple ^b	Cumple
Test de Coincidencia	P	---	0.989	$P > 0.05$ (no significativo)
Test de Paralelismo	P	---	0.910	$P > 0.05$ (no significativo)

Fuente: Resultados del Ensayo)

a= Ver gráfico Normalidad de los Residuales. (Anexo N°2)

b= Ver gráfico de Homogeneidad de las Varianzas de los Residuales (Anexo N°2)

Análisis y Discusión.

En el cuadro N°10 se observa que el coeficiente de determinación de la muestra es de 0.976 y 0.988 del estándar, lo cual nos indica que tenemos resultados próximos a 1, cumpliendo así con el criterio de aceptación que debe ser ≥ 0.95 (USP-34, 2011).

El análisis de varianza F_1 con un resultado de 0.00 tanto de la muestra como del estándar cumpliendo así con el parámetro de aceptación que debe ser menor a 0.05 (USP-34, 2011)

El análisis de varianza F_2 para el estándar es de 0.809 y para la muestra de 0.527 resultados que se encuentran por encima de la especificación que debe ser mayor a 0.05 (USP-34, 2011)

En el caso de la normalidad de los residuales y en la homogeneidad de varianzas de residuales la evaluación es conforme ya que la observación de los gráficos (ver anexo II) cumplen con los parámetros establecidos para el cumplimiento de la norma establecida (AEFI, 2001)

El test de coincidencia y paralelismo nos arrojan datos de la muestra de 0.989 y 0.910, resultados que dan cumplimiento a los criterios de aceptación de $P > 0.05$ (USP-34, 2011)

Cuadro N°17

RESULTADOS PROMEDIO DEL PARAMETRO DE LINEALIDAD.

Determinación	Parámetro	Estándar	Muestra (P1)	Criterios de Aceptación
Coefficiente de Determinación	R^2	0.988	0.976	$R^2 \geq 0.950$
Análisis Varianza- F_1	P	0.000	0.000	$P < 0.05$ (significativo)
Análisis Varianza- F_2	P	0.634	0.634	$P > 0.05$ (no significativo)
Normalidad de los Residuales	---	Cumple ^a	Cumple ^a	Cumple
Homogeneidad de Varianzas Residuales	---	Cumple ^b	Cumple ^b	Cumple
Test de Coincidencia	P	---	0.993	$P > 0.05$ (no significativo)
Test de Paralelismo	P	---	0.811	$P > 0.05$ (no significativo)

Fuente: Resultados del Ensayo

a= Ver gráfico Normalidad de los Residuales. (Anexo N°2)

b= Ver gráfico de Homogeneidad de las Varianzas de los Residuales. (Anexo N°2)

ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.-

Del estudio estadístico de los datos obtenidos se tiene los siguientes resultados:

El coeficiente de determinación obtenido es cercano a 1 existiendo una correlación positiva, (0.976 para la muestra y 0.988 para el estándar), el índice indica que existe

una dependencia total entre las dos variables denominada relación directa: cuando el halo tiene un mayor diámetro (mm) la concentración ($\mu\text{g/ml}$) del principio activo es mayor, es decir cuando una de las variables aumenta, la otra también lo hace en idéntica proporción ^(USP-34, 2011)

Se observó como la recta de la regresión constituida con el diámetro del halo y su respuesta en la concentración cumple con los parámetros establecidos del coeficiente de determinación. En los resultados obtenidos (Cuadro N°17) del coeficiente de correlación ninguno fue menor o igual a 0.95, de esta forma se encuentra dentro de los criterios de aceptación ^(USP-34, 2011).

En un estudio realizado por Jhoana Velandia denominado validación del método analítico para la cuantificación de bacitracina en el laboratorio de control de calidad de una industria farmacéutica veterinaria, obtiene resultados del r^2 0.993 linealidad del sistema, r^2 0.995 linealidad del método Bacitracina Zinc y r^2 0.99 linealidad del método Bacitracina Metilen datos similares a los obtenidos en el presente estudio.

Los valores obtenidos en el P-value en los análisis de varianza F_1 (Cuadro N°17) realizados a cada una de las muestras es menor a 0.01, lo que muestra evidencia estadísticamente significativa de la relación entre el logaritmo de la concentración y el diámetro del halo con un nivel de confianza del 99%. De esta forma cumple con los criterios de aceptación ^(USP-34, 2011).

Se muestra el análisis de la varianza de cada una de las muestras, a partir de estos resultados se puede concluir que existen diferencias significativas entre las concentraciones establecidas dentro de un intervalo de 0.64 hasta 1.56.

Además de esto se observó un ajuste de los valores al modelo de regresión lineal, con un nivel de significancia de 0.634 ($P > 0.05$).

En un estudio realizado por Cueva Tamayo Edith en el 2009 denominado "Validación del Método Analítico para Cuantificación de Clorzoxazona y Diclofenaco Sódico (250mg + 50 mg) en Tabletas Recubiertas por el Método de Cromatografía Líquida de Alta Performance" en la Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad Wiener, Lima donde evalúa los parámetros de validación y demostrando mediante el diseño experimental que la metodología analítica es lineal porque obtuvo un coeficiente de correlación $r=0.999$; es precisa ya que el coeficiente variación de repetibilidad del sistema es $CV=0.22$ para Diclofenaco Sódico; es exacta con una recuperación media de 99.88% para Clorzoxazona y 100.27% para Diclofenaco Sódico. Por lo tanto concluye que el método validado es confiable, consistente y confiere de forma consistente resultados reproducibles que cumplan con las especificaciones establecidas.

Los residuales siguen una distribución normal, ya que en los gráficos correspondientes (ver anexo II) se comprueba que estos se alinean a la recta de regresión, en los gráficos de Residuales Vs valores estimados se observa que los residuales no adoptan ningún patrón establecido (AEFI, 2001)

Los resultados del test de coincidencia (0.993) y el de paralelismo (0.811) cumplen con los parámetros establecidos $P > 0.05$ indicando que no hay diferencia significativa entre las pendientes de las rectas de muestra y del estándar.

En un estudio realizado por Henry Paúl Capcha Espinoza y Giovanna Paola Llanos Rebaza, denominado desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación de dexametasona y clotrimazol en crema, por HPLC y análisis de productos comercializados en el Perú, obtiene resultados del test de coincidencia de 0.62 y del test de paralelismo 0.74. para la determinación de dexametasona y para el clotrimazol el test de coincidencia fue 0.44 y el del test de paralelismo 0.53.

4.2. RESULTADOS DEL ENSAYO DE EXACTITUD

Cuadro N°18

Resultados del Ensayo de Exactitud

MUESTRA	PORCENTAJE HALLADO	PORCENTAJE PROMEDIO	PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN	PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN PROMEDIO	SESGO (%)
90%	89.91	89.81	99.90	99.793	0.10
	89.88		99.87		0.13
	89.65		99.61		0.39
100%	100.62	100.33	100.62	100.333	0.62
	100.23		100.23		0.23
	100.15		100.15		0.15
135%	134.98	134.97	99.99	99.975	0.01
	134.90		99.93		0.07
	135.02		100.01		0.01

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N°19

Resultados del Tratamiento Estadístico de los resultados del Cuadro N° 18

Parámetro	Resultados	Criterio de aceptación
Recuperación Media (%)	100.034	95 – 105
Sesgo (%)	0.19	Inferior al 3 %
Homogeneidad de Varianzas	0.073	$p > 0,05$
t-student		
t experimental	0.359590	t exp < t tablas
t tablas	2.306	

Fuente: Elaboración propia.

ANÁLISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS:

Se obtiene un resultado del 100.0% en el parámetro de recuperación media.

En el tratamiento de la muestra los datos que presentaron la menor dispersión alrededor de su media fue la concentración 135% con una variancia de 0.03.^(AEFI, 2001)

Los valores obtenidos de Gexp son mayores a 0.05 lo que indica que no hay diferencias significativas en las variancias

El valor obtenido del Sesgo no fue mayor al 3% lo que nos indica que se encuentra dentro de los criterios de aceptación. Tampoco hay diferencia significativa entre la recuperación de la media obtenida (100.0%)^(USP-34, 2011; AEFI, 2001) y el criterio de aceptación que es de 95-105% por lo que la exactitud es conforme^(USP-34, 2011).

En cada uno de los tratamientos con Gentamicina los porcentajes de recuperación se encuentran dentro del rango establecido,^(USP-34, 2011) ninguno es mayor a 105% o menor de 95%, en cada una de las concentraciones.

La Exactitud de Gentamicina cumple con los parámetros establecidos^(USP-34, 2011). En todos los casos con concentraciones extremas de problema (activo) fueron detectados como tales.

En un estudio realizado por Frida L. vallejo García en el 2009 denominado validación de la metodología analítica de cuantificación de clorfenamina maleato, dextrometorfano bromohidrato, fenilefrina clorhidrato y guaifenesina en dos jarabes comerciales por cromatografía líquida de alta resolución se observó que se obtuvo el valor medio o porcentaje de recuperación en el límite permitido (102%) para los principios activos Clorfenamina Maleato (102.593%), Dextrometorfano Bromohidrato (102.297%) y Guaifenesina (102.169%), estos valores al aproximarlos están dentro del criterio de aceptación, el cual debe ser de 98-102%.

Al evaluar las muestras observadas en Clorfenamina Maleato, Dextrometorfano Bromohidrato y Fenilefrina Clorhidrato del Jarabe "A", mostraron un porcentaje de recuperación y coeficiente de variación dentro de los criterios establecidos para este parámetro,. Los resultados de cuantificación de los analitos están alrededor del 98 al 102%, lo que indica que el método de análisis da resultados confiables con un 2% de variación, alrededor de la concentración al 100%.

4.3. RESULTADOS DEL ANALISIS DE PRECISION

4.3.1. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ENSAYO DE PRECISION.

En la presente validación se hizo nueve determinaciones al 100% de la concentración de prueba los cuales dieron resultados que se dan a conocer en el siguiente cuadro.

Cuadro N°20
Resultados Obtenidos del Parámetro de Precisión.

Ensayo	Dosis (ug/mL)	Log Dosis	Efecto Promedio	Potencia (%)
Repetibilidad				
1	1.000892	0.00038722	14.54	99.99
2	1.000892	0.00038722	14.69	100.31
3	1.000892	0.00038722	14.49	100.07
Reproducibilidad				
4	1.000892	0.00038722	14.67	99.82
5	1.000892	0.00038722	14.50	99.74
6	1.000892	0.00038722	14.68	100.06
Robustez				
7	1.000892	0.00038722	14.51	99.92
8	1.000892	0.00038722	14.68	100.04
9	1.000892	0.00038722	14.54	100.50

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N°21

Resultados del Tratamiento Estadístico de los Resultados del Cuadro N° 20

Parámetro	Resultados	Criterios de Aceptación
Coefficiente Variación (%)	0.2345%	<5%
Tolerancia (%)	3.32%	<30%

Fuente: Elaboración propia.

Análisis y Discusión.

En el cuadro N°21 Se muestra el valor obtenido de las muestras ensayadas, siendo el resultado del coeficiente de variación CV= 0.2345%.

En un estudio realizado por Herrera Santi María Teresa; García Peña Caridad Margarita; Méndez Jorrín Gladys. En mayo del 2008, denominado "Desarrollo y validación de un método analítico aplicable al control de la calidad del picosulfato de sodio gotas orales" realizado en el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos. La Habana, Cuba obtuvieron coeficiente de variación CV= 1.5%, Esto

demuestra la buena precisión del método ya que cumple con el límite establecido de CV \leq 5 %.

Se obtiene un resultado de 3.32% en el parámetro de tolerancia, observándose que se encuentra por debajo del límite permitido ^(USP-34,2011) que se necesita para el cumplimiento de la validación.

4.4.- RESULTADOS DEL ENSAYO DE SELECTIVIDAD.

Cuadro N°22
Resultados del Ensayo de Selectividad.

Tratamiento	Placebo + Estándar de Gentamicina.	Muestra (Dermicol Crema)	Concentración de Inoculo.	Resultado (Valoración 0 – 100%)
Hidrolisis Acida.	Si	No	1 µg/ml.	88%
Hidrolisis Básica	SI	No	1 µg/ml.	0.0%
Exposición a Luz Natural	Si	No	1 µg/ml.	99%
Análisis de Muestra (3años)	No	Si	1 µg/ml.	92%
Placebo	No	No	1 µg/ml.	0.0%

Fuente: Elaboración propia.

ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS.

En el Cuadro N°22. Se presentan los porcentajes de degradación de cada una de las muestras (tanto del estándar, de la muestra y del placebo) sometidas a condiciones externas de, condiciones acidas, condiciones alcalinas, exposición a luz natural y en condiciones de envejecimiento a condiciones naturales de 3 años.

Se observó una degradación química apreciable en medio ácido y básico ya que al término de una hora a 90 °C con tratamiento con HCl 1N y con NaOH 1N respectivamente se obtuvo un porcentaje de degradación del principio activo en el Estándar Gentamicina un 12% de degradación en condiciones acidas y un 99.9% de degradación en condiciones básicas.

De esta forma se determina que el principio activo gentamicina es susceptible a la degradación en medio básico y en menor medida en medio ácido siendo un interferente que hay que tener en cuenta a la hora de su fabricación, almacenamiento y en realización de pruebas en los análisis de calidad (prueba de potencia)

A partir de los porcentajes de degradación se observa como la molécula al ser expuesta a condiciones acidas y básicas presenta degradación coincidiendo con la información obtenida en cuanto a la estabilidad de la Gentamicina, determinando que esta es rápidamente inactivada en soluciones que tienen un pH mayor a 9 y en

menor medida a pH menores de 4. (THE INDEX MERCK, 2006)

No se observó una degradación apreciable al someter las muestras durante ocho días a radiación solar directa, el Estándar Gentamicina presento un porcentaje de degradación menor al 1%, a partir de este se determina que el principio activo no es afectado por la radiación UV.

A partir del dato anterior se determina que el principio activo no es susceptible a la degradación cuando se somete o se encuentra expuesto a radiación UV, esta condición no resulta ser un interferente para tener en cuenta a la hora de su fabricación, almacenamiento y en realización de pruebas en los análisis de calidad (prueba de potencia). Por esta razón el principio activo no necesita ser protegido de la luz solar para evitar la pérdida de la potencia del antibiótico. (THE INDEX MERCK, 2006)

Se observó que se tiene un porcentaje de degradación del 8% en la muestra el cual ha estado sometido a estabilidad natural de 3 años, dato importante ya que aquí se observa claramente que el producto mantiene una estabilidad moderada solo hasta los 3 años a partir de la fecha de fabricación ya que luego de ello se espera que el dato de la valoración sea menor a la especificación.

Por último se realizó un ensayo de valoración a los excipientes de la crema (donde están incluidos Clotrimazol y Dexametasona), cuyos resultados no fueron cuantificables ya que no se observó halos de inhibición en las placas ensayadas. Dato importante en el que se demuestra que no hay interferencia de potenciación ni de inhibición en la cuantificación de la Gentamicina durante el desarrollo de la técnica a validar, (ver cuadro N°22).

Además gracias a este dato se determina la especificidad del método analítico observando la capacidad de este, de detectar el analito de forma inequívoca sin interferencias de otro compuesto y/o sustancias químicas diferentes que pueden estar presentes en la muestra, (ver cuadro N°22).

En un estudio realizado por Morales De la Cruz Cesar, en el 2004 denominado "Desarrollo y Validación Prospectiva de una Técnica Analítica por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) para Enalapril 10 mg. Tabletas Cubiertas", realizado en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, donde determino que su método es selectivo ya que los excipientes de la formula no interfieren en la determinación del principio activo obteniéndose lecturas del 0%, siendo el máximo permitido 0.5%,

4.5. RESULTADOS DE LA DETERMINACION DEL LÍMITE DE DETECCION Y CUANTIFICACION.

4.5.1. Límite de Detección:

Cuadro N°23
Resultados del Límite de Detección.

Concentración del Estándar de Gentamicina	Observación de Halos de Inhibición
0.209 µg/ml	Hay observación de halo de Inhibición
0.167 µg/ml	Hay observación de halo de Inhibición
0.134 µg/ml	Hay observación de halo de Inhibición
0.107 µg/ml	Hay observación de halo de Inhibición
0.08 µg/ml	Hay observación de halo de Inhibición
0.064 µg/ml	Hay observación de halo de Inhibición
0.051 µg/ml	No se observa halo de Inhibición
0.040 µg/ml	No se observa halo de Inhibición

Fuente: Elaboración propia.

ANALISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

A partir del análisis cualitativo se determinó el límite de detección en la concentración de 0.064 µg/mL de Gentamicina, esto quiere decir que es la cantidad mínima de Gentamicina en una muestra que puede detectarse, aunque no necesariamente cuantificarse, en las condiciones experimentales utilizadas.

De esta forma; en la concentración de 0.064 µg/mL se observó el nivel más bajo de la

Concentración de Gentamicina que pudo determinarse como estadísticamente diferente del blanco analítico.

Se determina que el método es capaz de detectar cantidades mínimas de Gentamicina en una muestra, siempre que estén por encima de la concentración de 0.064 µg/mL.

En un estudio realizado por Velandia Castellanos Johanna C , denominado "Validación del Método Analítico para la Cuantificación de Bacitracina en el Laboratorio de Control de Calidad de una Industria Farmacéutica Veterinaria" en 2008, tesis de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá-Colombia encontró que se obtuvo el límite de detección en la concentración 0.005 UI/mL .para la bacitracina.

4.5.2. Límite de Cuantificación:

Cuadro N°24
Resultados del Límite de Cuantificación.

Concentración del Estándar de Gentamicina	Lectura de Halos de Inhibición (mm)			
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Promedio
0.512 µg/ml	11.32	11.57	11.21	11.37
0.409 µg/ml	10.02	10.18	10.43	10.21
0.327 µg/ml	9.37	9.25	9.11	9.24
0.409 µg/ml	8.09	7.92	7.86	7.96
0.327 µg/ml	6.74	6.31	6.58	6.54
0.262 µg/ml	5.1	4.96	4.72	4.92
0.209 µg/ml	No Cuantificable	No Cuantificable	No Cuantificable	No Cuantificable
0.167 µg/ml	No Cuantificable	No Cuantificable	No Cuantificable	No Cuantificable
0.134 µg/ml	No Cuantificable	No Cuantificable	No Cuantificable	No Cuantificable
0.107 µg/ml	No Cuantificable	No Cuantificable	No Cuantificable	No Cuantificable

Fuente: Elaboración propia.

ANALISIS Y DISCUSION.

La concentración mínima de Gentamicina (analito), que ha podido ser determinada cuantitativamente con precisión y exactitud aceptables en condiciones experimentales indicadas es de 0.262 µg/ml. (cuadro N°24)

A partir del análisis cuantitativo se determinó el límite de cuantificación en la concentración de 0.262 µg/ml de Gentamicina en esta concentración se detectó y cuantifico la formación de halo de inhibición. Quiere decir que es la cantidad mínima de Gentamicina en una muestra que puede cuantificarse en las condiciones experimentales indicadas. De esta forma; se determina que el método es capaz de cuantificar en forma confiable cantidades mínimas de Gentamicina en una muestra, siempre que tengan una concentración igual o mayor a. 0.262 µg/ml. En un estudio realizado por Herrera Vania, Ticona Juan Carlos, Udaeta Enrique, Chuqui Rogelio y Giménez Alberto, en Diciembre del 2008 denominado "Validación del método analítico para la cuantificación de alcaloides quinolónicos del extracto de Galipea longiflora" en el Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas. Bolivia determinaron que el método cumple con los requerimientos de exactitud y precisión con límites de detección y cuantificación entre 0,567-7,81 µg/mL y 1,72-7,81 µg/mL para los alcaloides quinolónicos.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

1. Se logró desarrollar la técnica analítica para la cuantificación de la concentración del principio activo gentamicina por el método de potencia antibiótica en un producto farmacéutico bajo la forma de crema.
2. Se comprobó el cumplimiento de la linealidad del sistema (0.988) y la linealidad del método (0.976) en el intervalo de concentraciones establecidas en el método por su elevado valor del coeficiente de correlación alcanzado. Siendo estos resultados muy cercanos a 1.
3. Se determinó que el método analítico es preciso, ya que el resultado del Coeficiente de Variación es 0.2345% siendo menor al parámetro establecido que debe ser $\leq 5\%$. Y una tolerancia de 3.32% resultado también por debajo de la especificación que es $\leq 30\%$.
4. Se logra determinar que el método es exacto, ya que los resultados obtenidos durante el ensayo nos dan: un porcentaje de recuperación del 100%, un sesgo de 0.19% inferior al 3%, homogeneidad de varianzas de 0.073 resultado mayor a 0.05 de la especificación y por último obtenemos que el t-experimental es menor al t-tablas, cumpliendo con todos los parámetros establecidos para determinar la exactitud del método.
5. Se determinó la selectividad del método analítico ya que después de los análisis realizados no se observaron resultados cuantificables.
6. Se logra determinar el límite de cuantificación de Gentamicina a la concentración de 0.262 $\mu\text{g/mL}$. Siendo esta concentración correspondiente a la más baja cantidad de Gentamicina que puede determinarse cuantitativamente con precisión y exactitud aceptable observando claramente la formación de halo. Además se logra determinar que el límite de detección de la Gentamicina se da a la concentración de 0.064 $\mu\text{g/mL}$.
7. Por todo esto podemos concluir que el método analítico para la cuantificación de Gentamicina presenta resultados de linealidad, especificidad, precisión y exactitud satisfactorios que permiten obtener resultados seguros y confiables en la detección y cuantificación de Gentamicina en el producto a analizar.

SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES

A LOS DOCENTES DE LA CARRERA PROFESIONAL FARMACIA Y BIOQUIMICA

- Es necesario que los docentes estimulen a los estudiantes a realizar proyectos que se relacionen con la industria farmacéutica.
- Fomentar la investigación para poner en práctica los conocimientos adquiridos durante nuestra formación profesional.

A LOS ALUMNOS DE LA CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

- Que en la medida de sus posibilidades puedan realizar una revalidación de la técnica analítica desarrollada para permitir demostrar que puede ser aplicado en cualquier otro laboratorio distinto al lugar donde se realizó los ensayos de validación.
- Realizar la validación de la técnica analítica usando como cepa *Pseudomona aeruginosa* y verificar si se cumple todos los parámetros establecidos para el cumplimiento de la misma.

A LAS INSTITUCIONES

- Se recomienda la aplicación del método analítico para la cuantificación de Gentamicina en un producto farmacéutico bajo la forma de crema que además contenga en su fórmula los principios activos Dexametasona y Clotrimazol, utilizando la técnica desarrollada y validada por cumplir con los parámetros de validación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

LIBROS:

1. AEFI. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de Métodos Analíticos. - -Monografía. Comisión de normas de buena fabricación y control de calidad. 2001, España-2011.
2. BRITISH PHARMACOPOEIA. BP-2011-commission.Vol.IV.A563-Supplementary chapter III F England. 2011
3. CALPENA AC, ESCRIBANO E, FERNÁNDEZ C." Validación de métodos analíticos". Farm Clin; 17(9):749-58. Cuba-1991.
4. Dirección General De Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID): "MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACETICOS". Aprobado bajo Resolución Ministerial N° 055-99. SA/DM. Perú. 1999.
5. Goddman y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Editorial Mc Graw Hill Interamericana 9^{na} Edición, España 1996.
6. HUBER L., A.: "Good Laboratory Practice and Current Good Manufacturing Practice". Copyright © Agilent Technologies. Printed in Germany. 2002.
7. ISO/IEC 17025:2008; Requisitos Generales para la Competencia de Laboratorios de Calibración y Ensayo.Ginebra-2008.
8. JURAN J. M. "Análisis y Planeación de la Calidad", Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 3ra Edición, México 1994.
9. PAREJA BERTHA, BANARER MOISES. "Farmacotecnia" Editorial Campodonico. Ediciones s.a. Lima Perú 1967
10. THE INDEX MERCK; an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Eleven Edition Germany-1997.
11. UNITED STATES PHARMACOPEIA USP34-NF27.: Tomo 1. Edición anual en español. 2011; 752-756. USA-2011.
12. UNITED STATES OF PHARMACOPEIA 34/National Formulary 29. En Capítulos Generales: Valoración Microbiológica de Antibióticos < 621>, pág. 261, 752. USA-2011.

13. WHO Technical Report 40. Series 937. WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. Appendix 4. © World Health Organization. Pag. 136-140; Italia, 2006.

REVISTAS:

14. HERRERA SANTI M. GARCÍA PEÑA C. MÉNDEZ G. "Desarrollo y Validación de un Método Analítico Aplicable al Control de la Calidad del Picosulfato de Sodio Gotas Orales" Revista Cubana de Farmacia v.42 n.2 Mayo-Ago. 2008
15. VÁZQUEZ R., HERNÁNDEZ L., RETCHKIMAN C., "Desarrollo y Validación de un Método Analítico por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución para la Determinación de Indometacina en Crema" Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 42, núm. 1, enero-marzo, 2011, pp.52-57. Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. Distrito Federal, México-2011.

DIRECCIONES DE INTERNET:

16. DANITZA MAUD C. SIFUENTES ASENCIOS JUÁREZ D. "Evaluación de un método de ensayo microbiológico para determinar la potencia antibiótica de tirosina". Tesis Universidad Nacional de San Marcos Lima-PERU 2008.
Disponible:
www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2008/cardenas_sd/.../cardenas_sd.pdf
Acceso Marzo 2011
17. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Segunda parte: Validación
Disponible: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9811.pdf#9>
Acceso: Enero 2011
18. CAPCHA ESPINOZA H. LLANOS REBAZA G. "Desarrollo y validación de un Método Analítico para la Cuantificación de Dexametasona y

Clotrimazol en Crema, por HPLC y Análisis de Productos Comercializados en el Perú”,

Disponible: biblioteca.universia.net/params/validación-método-analítico.

Acceso: Abril 2011.

19. HIRATA, M.: “¿Porque Validar Métodos Analíticos?”. Norma ISO/IEC 17025 Disponible en: <http://www.scribd.com/doc/4925527/porque-validar-metodos-analiticos>

Acceso: Enero 2011

20. HERRERA VANIA, TICONA C GIMÉNEZ A. “Validación del método analítico para la cuantificación de alcaloides quinolínicos del extracto de Galipea longiflora Krause Kallunki”

21. Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas La Paz, Bolivia.

Disponible en: vaniaceciliaqf@yahoo.es

Acceso: Junio 2011

22. ICH Q2A (R1). Harmonised Tripartite Guideline, “Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology”. November 2010.

Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/038195en.pdf>

Acceso: Febrero del 2011.

23. VELANDIA JHOANA C. “Validación del Método Analítico para la Cuantificación de Bacitracina en el Laboratorio de Control de Calidad de una Industria Farmacéutica Veterinaria” Tesis de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá-Colombia. 2011

Disponible en : www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis126.pdf.

Acceso: Marzo 2011.

24. MINSA, “Guía de Validación de Métodos Analíticos”

Disponible:

<http://www.ministeriodesalud.go.cr/protocolos/guiavalidacionmetodosanaliticos.pdf>

Acceso: Febrero de 2011

25. MORALES DE LA CRUZ, C: “Desarrollo y Validación Prospectiva de una Técnica Analítica por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) para Enalapril 10mg Tabletas Recubiertas”. Tesis de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú. 2004.

Disponible en: <http://.unmsm.edu.pe/BibVirtual/bibvirtual.asp>

Acceso: Marzo del 2009.

26. OLEKSIUK, A.; "Validación de la Metodología Analítica por HPLC para la Cuantificación de Losartán potásico en Comprimidos Recubiertos". Tesis. de la Universidad de Chile. Santiago – Chile. 2006.

Disponible

en

http://www.cybertesis.cl/tesis/uchile/2006/oleksiuk_a/html/index.html

Acceso: Enero del 2011.

27. VALLEJO GARCIA F "Validación de la metodología analítica de cuantificación de Clorfenamina maleato, Dextrometorfano bromhidrato, Fenilefrina clorhidrato y Guaifenesina en dos jarabes comerciales por HPLC" Tesis de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala-2009.

Disponible en http://www.biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2763pdf.

Acceso: Noviembre 2011.

28. VELASCO RODRÍGUEZ C. PÉREZ D. -"Estudio de Estabilidad de la Gentamicina Crema 0,1 % producida en Cuba"

Disponible: bvs.sld.cu/revistas/sint/vol4_2_98/sint3298.htm

Acceso: Noviembre 2011.

ANEXOS

ANEXO N°1

TÉCNICA ANALÍTICA:

“POTENCIA ANTIBIOTICA DE Gentamicina en DERMICOL COMPUESTO Crema”

NORMA TÉCNICA: United States of Pharmacopeia 33/National Formulary 29. En Capítulos Generales: Valoración Microbiológica de Antibióticos < 621>, pág. 261

1. MÉTODO:

Cilindro – Placa: se basa en la difusión del antibiótico desde un cilindro vertical a través de una capa de agar solidificado en una placa de Petri hasta inhibir totalmente el crecimiento del microorganismo añadido, en un área circular o “zona de inhibición” en torno al cilindro que contiene una solución del antibiótico.

2. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA pH 8

- Disolver 16,73g de fosfato dibásico de potasio y 0,523 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua. Ajustar el pH con ácido fosfórico 18 N o hidróxido de potasio 10 N a $8,0 \pm 0,1$.

3. PREPARACIÓN DEL INÓCULO

- Se retiró la cepa a trabajar de la refrigeradora, por lo menos 15 minutos antes de usarlo, para que esta pueda estar a temperatura ambiente.
- Se trasladó al área de trabajo y se abre el respectivo frasco, el cual contiene 5 sachet de cepas ATCC.
- Se cogió un sachets y se rompió con cuidado la ampolla que se encuentra dentro del mismo, con la finalidad de humedecer y homogenizar la respectiva cepa con movimientos suaves de los dedos.
- Una vez homogenizada, se procedió a humedecer bien el hisopo el cual se encuentra dentro del sachet, y empezamos a realizar estrías sobre la superficie de agar inclinado estéril (agar soja tripticase) el cual se encuentra en un tubo de vidrio e incubar entre 30 a 35 °C por 18 a 24 horas..

- El sachet que fue utilizado será eliminado después de su esterilización por calor húmedo.
- Transcurrido el tiempo indicado se removió el cultivo inclinado con 3 mL de solución salina estéril y perlas de vidrio estériles. Inocular la superficie de 250 mL del Medio Agar N°11 que se halla en el lado plano de un frasco Roux. Esparcir la suspensión en forma pareja sobre la superficie de agar con la ayuda de perlas de vidrio estériles e incubar a 32 – 35 ° por 24 horas. Una vez finalizado este tiempo, preparar la solución madre recogiendo el cultivo de la superficie en 50 ml de solución salina estéril.
- Se utilizó 0.4 ml de la solución madre para 100 ml de medio agar # 11, que dan como resultado una demarcación satisfactoria de zonas de inhibición entre 14 y 16 mm de diámetro. Este es el inóculo de ensayo.

4. PREPARACION DE LAS PLACAS DE ENSAYO

Se prepararon 400 mL de medio Antibiótico N°11 (para la capa base) y 100 mL de medio Antibiótico N°11 (para inocular). Se esterilizó en autoclave según indicación de fabricante (121°C por 15 minutos)

- Se mantuvo el medio de ensayo en Baño María a 45°C.
- Se dispensaron 21 mL de agar sin inóculo para la capa base en las placas petri.
- Se dejó solidificar a temperatura ambiente.
- Luego se dispense 4 mL de agar Antibiótico N°11 inculado a cada una de las 15 placas, se dejó solidificar.

5. PREPARACIÓN DE LA SOLUCION ESTÁNDAR

- Se pesó un equivalente a 25 mg de Gentamicina base (referencia: estándar Gentamicina sulfato) a una fiola de 25 mL, se tuvo en cuenta la potencia declarada, se disolvió con solución amortiguadora pH 8, esta es la solución estándar stock = 1000 µg/mL.
- A partir de esta solución estándar de trabajo, se prepararon las diluciones correspondientes al estándar (S₁-S₂-S₃-S₄-S₅). El S₃ corresponde a la concentración de la dosis media.

Diluciones de los 5 Estándares con sus respectivas concentraciones finales.

	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅
1ra Dilución con Bufer pH = 8	64 ul (Estándar stock) en fiola de 10 mL	80 ul (Estándar stock) en fiola de 10 mL	5000 ul (Estándar stock) en fiola de 50 mL	250 ul (Estándar stock) en fiola de 10 mL	310 ul (Estándar stock) en fiola de 10 mL
2da Dilución con Bufer pH = 8	1000 ul en fiola de 10 mL	1000 ul en fiola de 10 mL	1000 ul en fiola de 100 mL	5000 ul en fiola de 100 mL	5000 ul en fiola de 100 mL
Concentración fina µg/mL	0.64 µg/mL	0.8 µg/mL	1 µg/mL	1.25 µg/mL	1.55 µg/mL

Fuente: Elaboración Propia.

6. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS DE ENSAYO (MUESTRAS PROBLEMA)

- Se Pesaron 5 g. de muestra se agitó con 50 mL de éter en una pera de decantación y se realizaron extracciones con cinco porciones de 20 mL. de Solución Amortiguadora pH 8, juntar los extractos en una fiola de 100mL.
- A partir de la solución se tomó un volumen de 2 mL a una fiola de 100 mL y se llevó a volumen con el mismo buffer, se agitó. Luego, de esta solución se tomó 1 mL a una fiola de 10 mL llevar a volumen con el mismo buffer, se agitó. La solución tiene una concentración de 1µg/mL. *(equivalente a la concentración 3 del estándar).*

7. PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

- Se usaron cilindros de acero inoxidable
- Se prepararon 12 placas para el estándar y 6 placas para la muestra.
- Se dejaron caer seis cilindros de valoración sobre la superficie inoculada desde una altura de 12 mm, utilizando una guía mecánica u otro dispositivo para asegurar el espaciado uniforme en un radio de 2,8 cm y cubrir las placas para evitar la contaminación.

- Se clasificaron las placas, por triplicado para cada dilución de estándar es decir 3 placas para la concentración S1, 3 para el S2, 3 para el S4 y 3 para el S5.
- Se prepararon 3 placas para la muestra.
- La concentración media del estándar S3, se repite por triplicado en cada serie de placas para cada concentración de estándar y de muestra.
- Se adicionó a cada cilindro 100 μ L de cada dilución.
- Se procedió a Incubar las placas a 32°C a 35 °C por 16 a 18 horas.
- Se retiraron los cilindros, medir y registrar con el Vernier, el diámetro de cada zona de inhibición de crecimiento con una aproximación de 0,1 mm.

8. CALCULOS Y RESULTADOS

Para calcular la potencia a partir de los datos obtenidos con el método cilindro-placa, se procede a ingresar los valores utilizando el Software para Potencia Antibiótica. (Dosis: concentración y efectos: diámetro de los halos) obtenidos en las lecturas, tanto de los estándares como de la muestra M1 en el siguiente orden:

Cantidad de Datos Obtenidos por Ensayo.

N°	Dosis	Cantidad de efectos
1	S1	9
2	S2	9
3	S3	45
4	S4	9
5	S5	9
6	M	9

Fuente: USP-34

Leyenda:

- S1: Estándar N°1
- S2: Estándar N°2
- S3: Estándar N°3
- S4: Estándar N°4
- S5: Estándar N°5
- M: Muestra

10. RESULTADOS: Se reporta el resultado expresado en % de la muestra obtenida.

ANEXO N°2

RESULTADOS DEL ANALISIS DEL ENSAYO DE LINEALIDAD

1. Linealidad del Método de Muestra N° 1.

1.2.- Análisis de Regresión:

- Ecuación de la Recta de Regresión Lineal.
- $Y = 14.59 + 10.47 \log \text{concentración}(x)$

Cuadro N°1-A

Resultados del Análisis Estadístico de Linealidad muestra N°1.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	14,586	0.031		472,719	,000
1 LogDosis	10,473	0.225	0.990	46,449	,000

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N°2-A

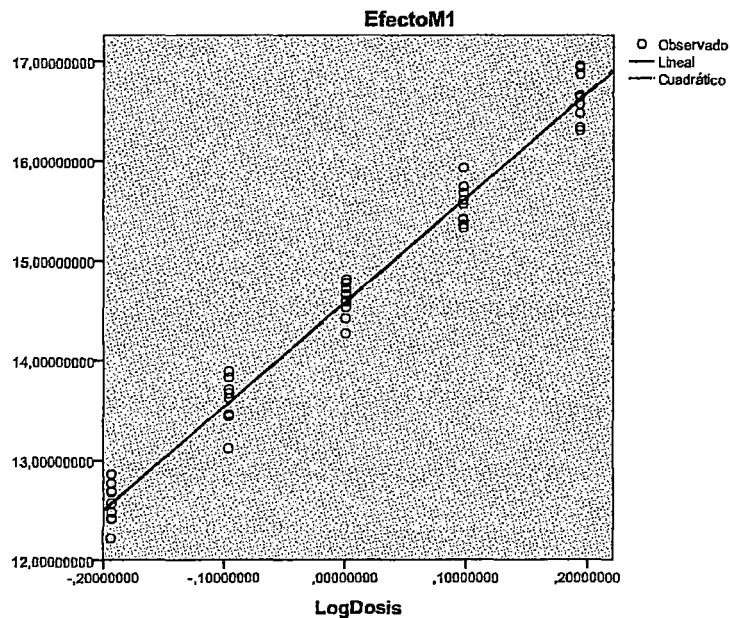
Resumen del Modelo Lineal del Análisis Estadístico

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	0.990	0.980	0.980	0.20698355467

Fuente: Elaboración propia.

Grafico N°1-A

Linealidad de Logaritmo Dosis/Efecto Muestra N°1



Fuente: Elaboración propia.

1.3.- Análisis de la Varianza.

Cuadro N°3-A

Análisis de la Varianza (Test F_1)

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	92,433	1	92,433	2157,513	,000 ^a
Residual	1,842	43	,043		
Total	94,275	44			

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N°4-A

Análisis de la Varianza (Test F_2)

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
0.419	4	40	0.794

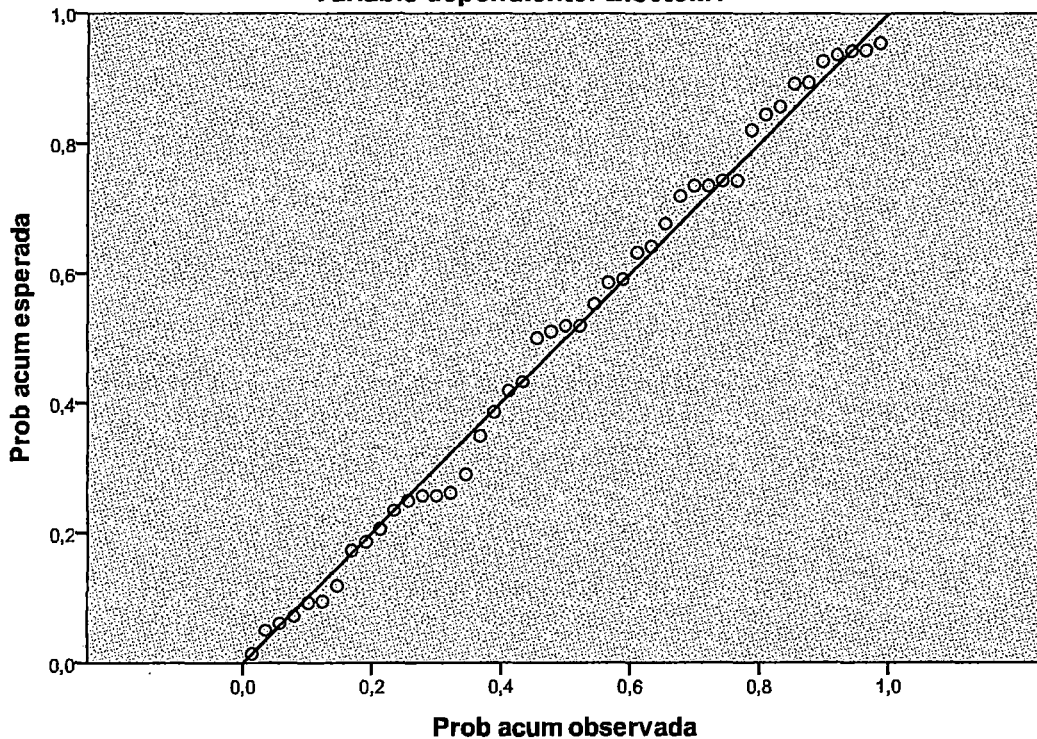
Fuente: Elaboración propia.

Grafico N°2-A

Gráfico de la Normalidad de los Residuales Muestra N°1

Gráfico P-P normal de regresión Residuo tipificado

Variable dependiente: EfectoM1



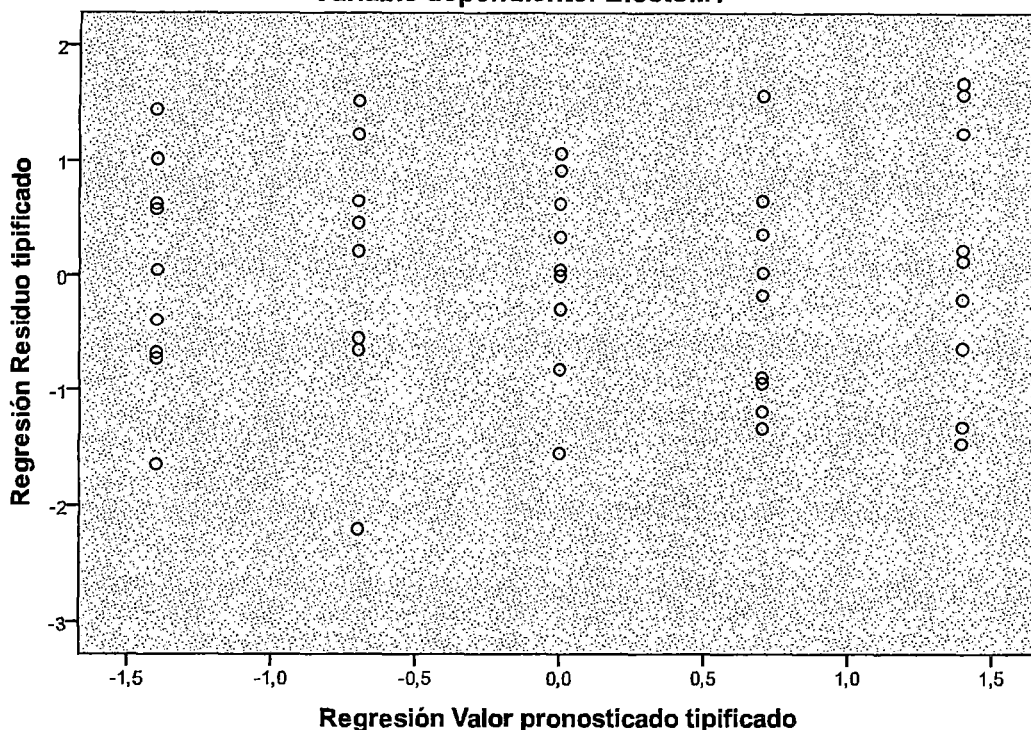
Fuente: Elaboración propia.

Gráfico N° 3-A

Homogeneidad de las Varianzas de los Residuales Vs valores estimados

Gráfico de dispersión

Variable dependiente: EfectoM1



Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N° 5-A

Test de Coincidencia (ZP1) y Paralelismo (XZP1).

	Coeficientes no Estandarizados		Error tip.	Coeficientes estandarizados		t	Sig.
	B			Beta			
(Constante)	14.586		.031			472.719	.000
LogDosis	10.473		.225	.990		46.449	.000
XZP1	-0.224		.450	-0.015		-0.497	.620
ZP1	.000		.062	.000		.008	.994

Fuente: Elaboración propia.

2.- Linealidad del Método Muestra N°2.

2.1.- Análisis de Regresión.

- Ecuación de la Recta de Regresión Lineal.
- $Y = 14.53 + 10.46 \log \text{concentración (x)}$

Cuadro N° 6-A

Resultados del Análisis Estadístico de Linealidad Muestra N°2

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	14,526	,038		386,092	,000
LogDosis	10,460	,275	,985	38,045	,000

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N° 7-A

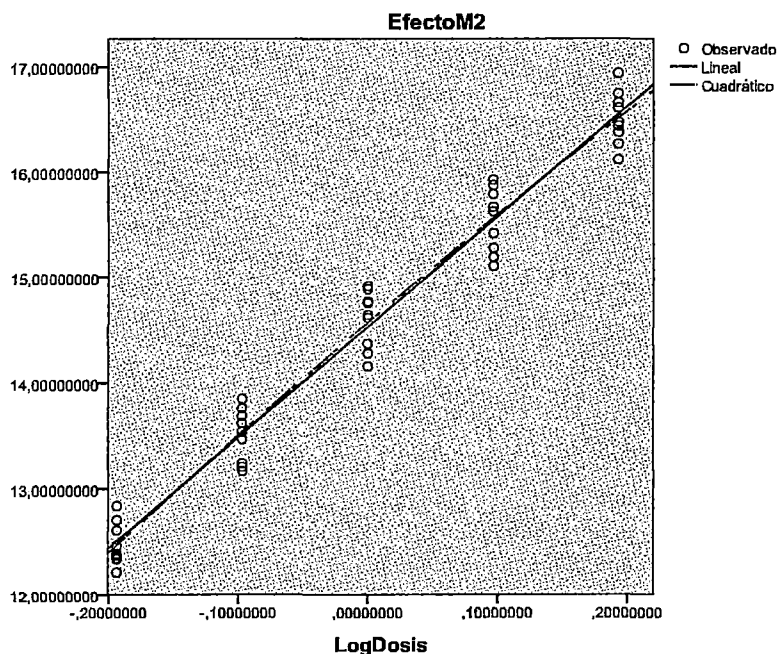
Resumen del Modelo Lineal del Análisis Estadístico Muestra N°2

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	0.985 ^a	0.971	0.970	0.25238524874

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico N° 4-A

Linealidad de Logaritmo Dosis/Efecto Muestra N°2



Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N°8-A

Análisis de la Varianza Muestra N° 2 (Test F_1)

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	92,198	1	92,198	1447,415	,000 ^a
Residual	2,739	43	,064		
Total	94,937	44			

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N°9-A

Análisis de la Varianza Muestra N° 2 (Test F_2)

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
0.722	4	40	0.582

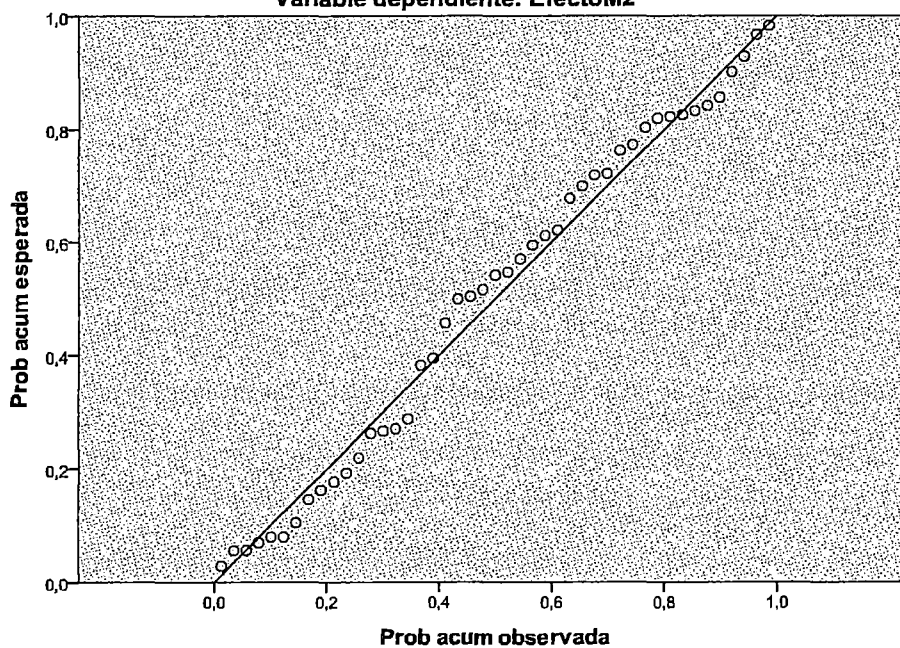
Fuente: Elaboración propia.

Grafico N° 5-A

Gráfico de la Normalidad de los Residuales Muestra N°2

Gráfico P-P normal de regresión Residuo tipificado

Variable dependiente: EfectoM2



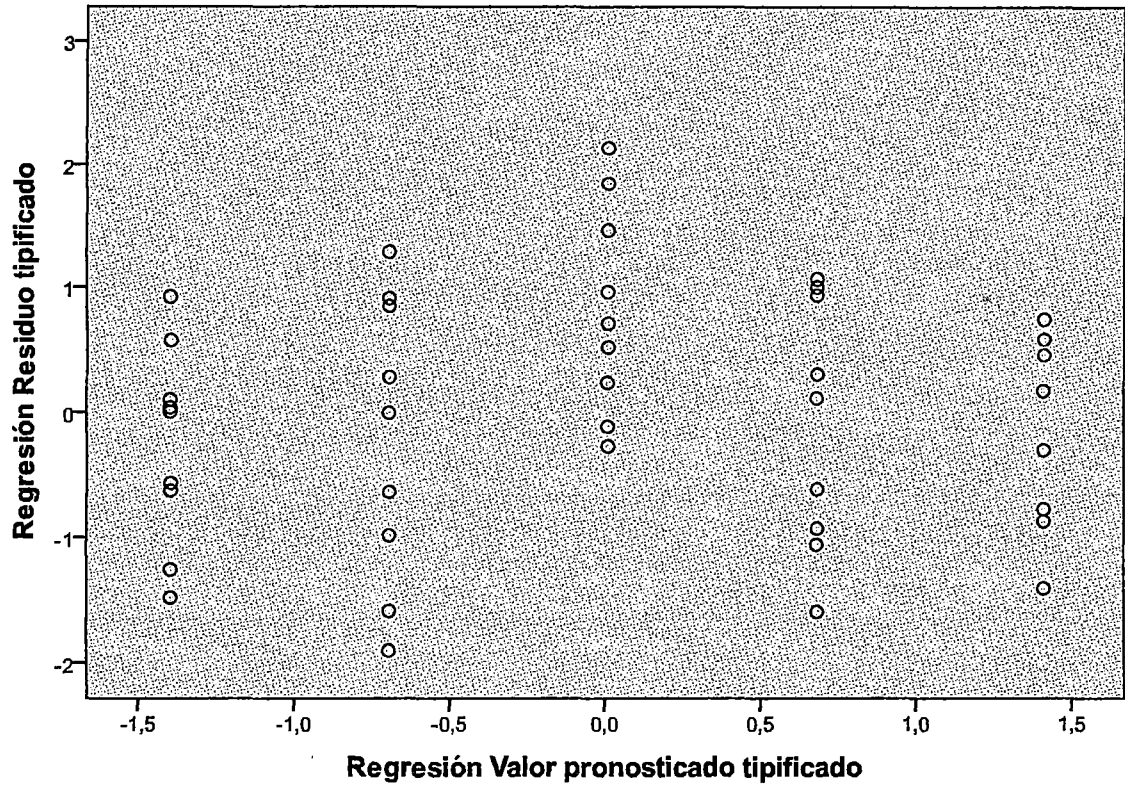
Fuente: Elaboración propia

Gráfico N° 6-A

Homogeneidad de las Varianzas de los Residuales Vs valores estimados Muestra N°2

Gráfico de dispersión

Variable dependiente: EfectoM2



Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N° 10-A

Test de Coincidencia (ZP1) y Paralelismo (XZP1) Muestra N°2

	Coefficientes no Estandarizados	Error tip.	Coefficientes estandarizados	t	Sig.
	B		Beta		
(Constante)	14.526	.038		386.092	.000
LogDosis	10.460	.275	.985	38.045	.000
XZP1	.058	.467	.004	.123	.902
ZP1	.000	.064	.000	.007	.995

Fuente: Elaboración propia.

2.- Linealidad del Método Muestra N°3.

2.1.- Análisis de Regresión.

- Ecuación de la Recta de Regresión Lineal.
- $Y = 14.53 + 10.33 \log \text{concentración}(X)$.

Cuadro N° 11-A

Resultados del Análisis Estadístico de Linealidad Muestra N°3

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (Constante)	14,529	,033		434,983	,000
LogDosis	10,338	,244	,988	42,356	,000

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N° 12-A

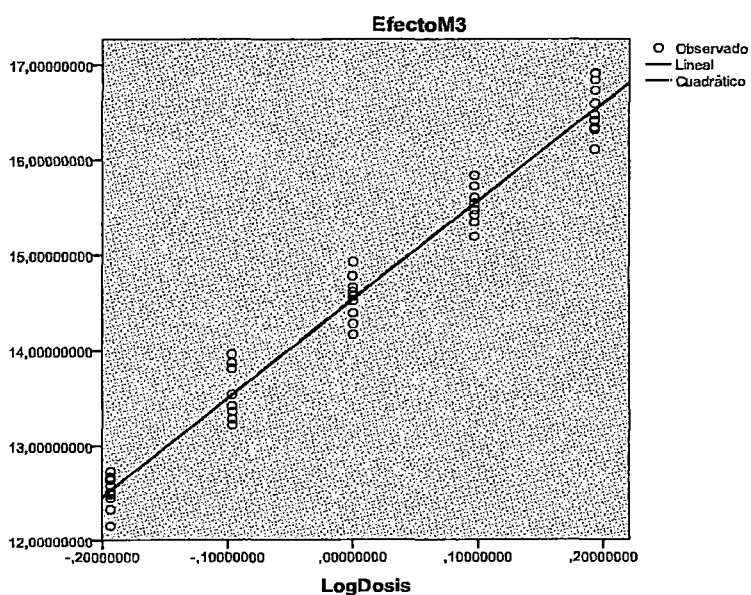
Resumen del Modelo Lineal del Análisis Estadístico Muestra N°3

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	0.988 ^a	0.977	0.976	0.22405632883

Fuente: Elaboración propia

Gráfico N° 7-A

Linealidad de Logaritmo Dosis/Efecto Muestra N°3



Fuente: Elaboración propia

Cuadro N° 13-A

Análisis de la Varianza Muestra N° 3 (Test F_1)

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	90,061	1	90,061	1793,995	,000 ^a
Residual	2,159	43	,050		
Total	92,219	44			

Fuente: Elaboración propia.

Cuadro N° 14-A

Análisis de la Varianza Muestra N° 3 (Test F_2)

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
0.809	4	40	,527

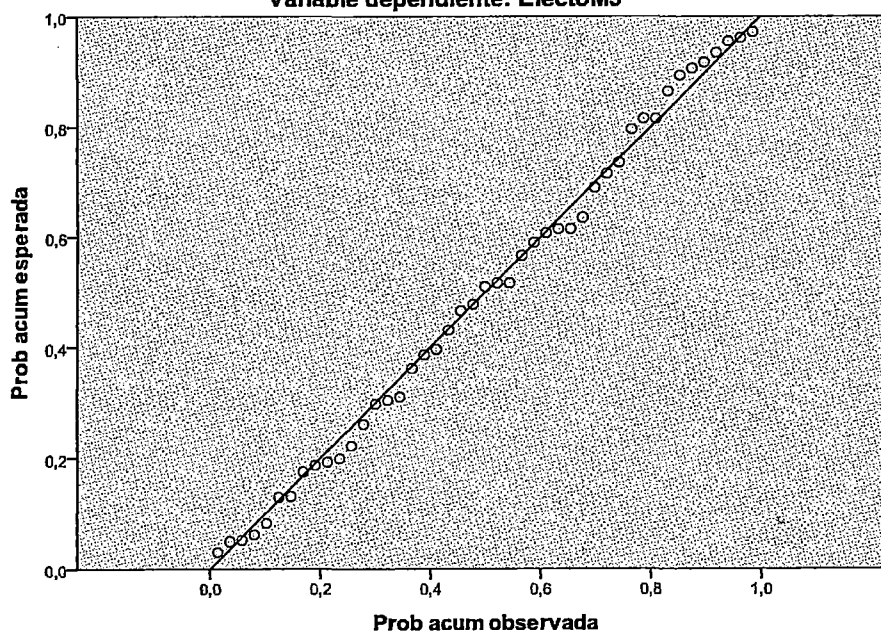
Fuente: Elaboración propia.

Gráfico N° 8-A

Gráfico de la Normalidad de los Residuales Muestra N° 3

Gráfico P-P normal de regresión Residuo tipificado

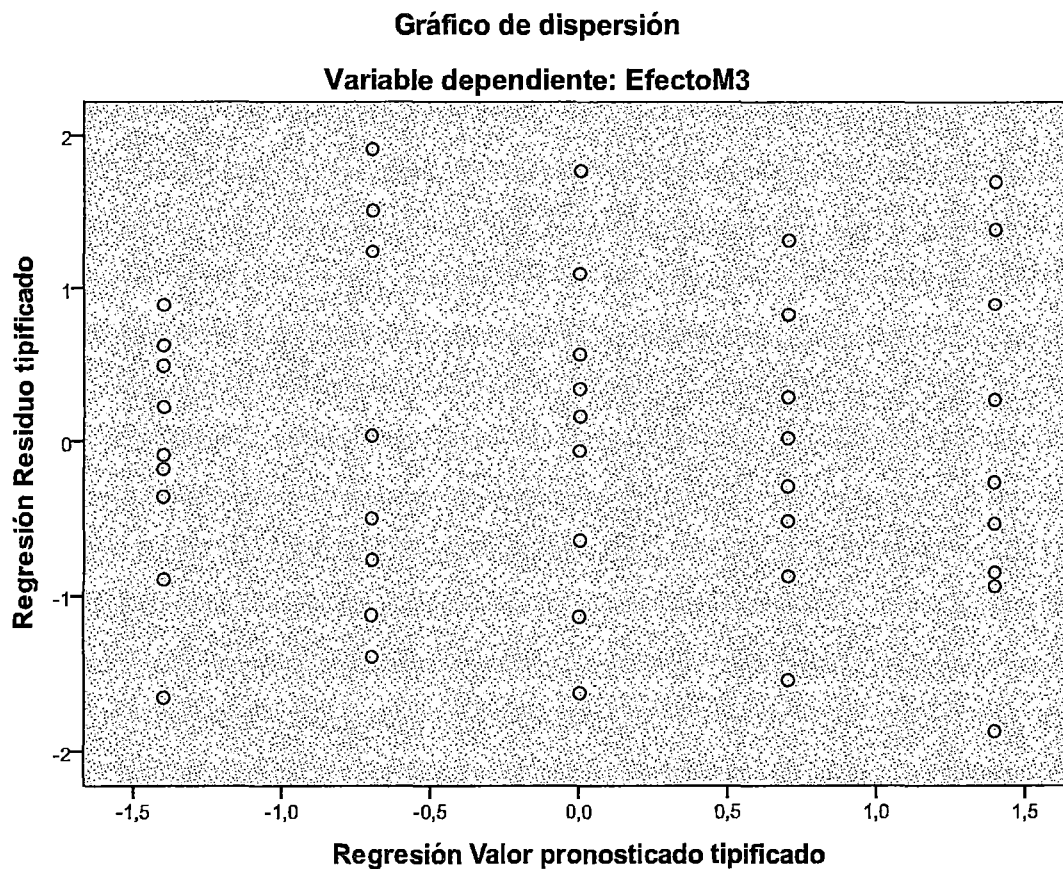
Variable dependiente: EfectoM3



Fuente: Elaboración propia.

Gráfico N° 9-A

Homogeneidad de las Varianzas de los Residuales Vs valores estimados Muestra N°3



Fuente: Elaboración propia

Cuadro N° 15-A

Test de Coincidencia (ZP1) y Paralelismo (XZP1) Muestra N°3

	Coeficientes no Estandarizados	Error tip.	Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B		Beta		
(Constante)	14.529	.033		434.983	.000
LogDosis	10.338	.244	.988	42.356	.000
XZP1	.052	.457	.003	.113	.910
ZP1	.001	.063	.000	.014	.989

Fuente: Elaboración propia

ANEXO N°3

RESULTADOS DEL PARAMETRO DE EXACTITUD

3.1.- Muestra N°1 (90%)

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 90% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = -14.67653 + 9.691258 \log x$

Efecto promedio del problema 13.77555

Error standard 3.963087E-02

Equivalencia de efecto 0.8072954 del standard = 0.8978372 del problema

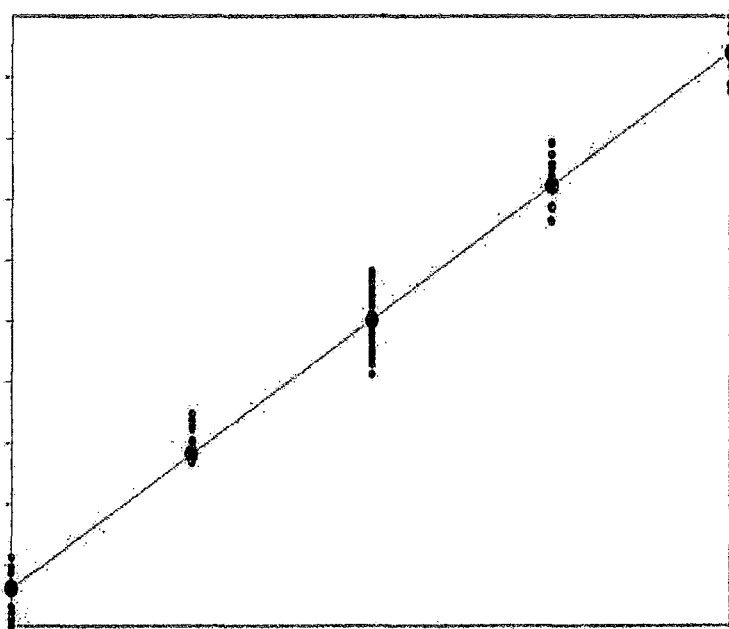
Potencia Relativa = 89.91556 del standard = una del problema

Contenido del problema = 8991.556 por ciento

Limite superior 95% = 9055.621 por ciento

Limite inferior 95% = 8927.945 por ciento

Regresion significativa. Linealidad valida.



Dosis de Parametro de Exactitud 90% Dermicol Comp. Crema (escala logarítmica)

Patron ●
Problema ⊙

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 90% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709					
	-0.19343	12.95	0.8978372	-4.680239E-02	13.56
0.6405709					
	-0.19343	12.67	0.8978372	-4.680239E-02	13.71
0.6405709					
	-0.19343	12.54	0.8978372	-4.680239E-02	13.62
0.6405709					
	-0.19343	12.58	0.8978372	-4.680239E-02	13.94
0.6405709					
	-0.19343	12.59	0.8978372	-4.680239E-02	13.81
0.6405709					
	-0.19343	12.84	0.8978372	-4.680239E-02	13.89
0.6405709					
	-0.19343	13.02	0.8978372	-4.680239E-02	13.9
0.6405709					
	-0.19343	12.63	0.8978372	-4.680239E-02	13.95
0.6405709					
	-0.19343	12.91	0.8978372	-4.680239E-02	13.6
0.8007136					
	-0.09652	13.84			
0.8007136					
	-0.09652	13.79			
0.8007136					
	-0.09652	13.92			
0.8007136					
	-0.09652	14.02			
0.8007136					
	-0.09652	13.68			
0.8007136					
	-0.09652	13.69			
0.8007136					
	-0.09652	13.82			
0.8007136					
	-0.09652	13.94			
0.8007136					
	-0.09652	13.98			
1.000892					
	0.00039	14.37			
1.000892					
	0.00039	14.46			
1.000892					
	0.00039	14.44			
1.000892					
	0.00039	14.59			
1.000892					
	0.00039	14.3			
1.000892					
	0.00039	14.52			
1.000892					
	0.00039	14.96			
1.000892					
	0.00039	14.85			
1.000892					
	0.00039	14.7			
1.000892					
	0.00039	14.45			
1.000892					
	0.00039	14.62			
1.000892					
	0.00039	14.63			
1.000892					
	0.00039	14.65			
1.000892					
	0.00039	14.58			
1.000892					
	0.00039	14.55			
1.000892					
	0.00039	14.41			
1.000892					
	0.00039	14.69			
1.000892					
	0.00039	14.81			
1.000892					
	0.00039	14.45			
1.000892					
	0.00039	14.56			
1.000892					
	0.00039	14.68			
1.000892					
	0.00039	14.57			
1.000892					
	0.00039	14.59			
1.000892					
	0.00039	14.9			

1.000892	0.00039	14.87
1.000892	0.00039	14.68
1.000892	0.00039	14.94
1.000892	0.00039	14.57
1.000892	0.00039	14.59
1.000892	0.00039	14.68
1.000892	0.00039	14.84
1.000892	0.00039	14.99
1.000892	0.00039	14.67
1.000892	0.00039	14.47
1.000892	0.00039	14.48
1.000892	0.00039	14.56
1.000892	0.00039	14.66
1.000892	0.00039	14.7
1.000892	0.00039	14.72
1.000892	0.00039	14.64
1.000892	0.00039	14.78
1.000892	0.00039	14.81
1.000892	0.00039	14.96
1.000892	0.00039	15.02
1.000892	0.00039	14.96
1.251115	0.0973	15.69
1.251115		

total 80 81.6722

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.67653 + 9.691258 \log x$

Efecto promedio del problema 13.77555

Error standard 3.963087E-02

Equivalencia de efecto 0.8072954 del standard = 0.8978372 del problema

Potencia Relativa = 89.91556 del standard = una del problema

Contenido del problema = 8991.556 por ciento

Limite superior 95% = 9055.621 por ciento

Limite inferior 95% = 8927.945 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

3.2.-Muestra N°2 (90%)

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 90% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.69772 + 9.83254 \log x$

Efecto promedio del problema 13.78222

Error standard 3.199319E-02

Equivalencia de efecto 0.8070332 del standard = 0.8978372 del problema

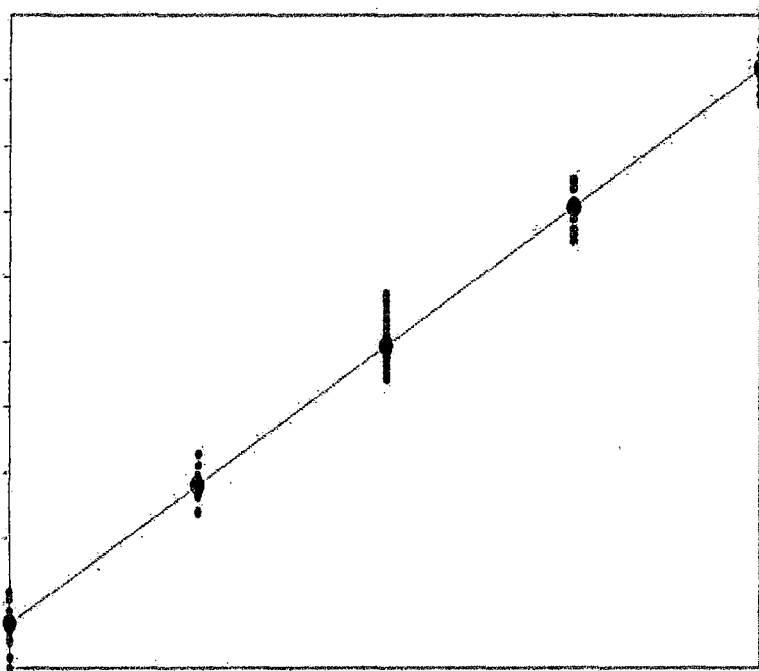
Potencia Relativa = 89.88636 del standard = una del problema

Contenido del problema = 8988.636 por ciento

Limite superior 95% = 9039.558 por ciento

Limite inferior 95% = 8938.001 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Exactitud 90% Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron ●

Problema ○

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 90% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.49	0.8978372	-4.680239E-02	13.67
0.6405709	-0.19343	12.69	0.8978372	-4.680239E-02	13.81
0.6405709	-0.19343	12.74	0.8978372	-4.680239E-02	13.69
0.6405709	-0.19343	12.56	0.8978372	-4.680239E-02	13.79
0.6405709	-0.19343	13.01	0.8978372	-4.680239E-02	13.81
0.6405709	-0.19343	12.88	0.8978372	-4.680239E-02	13.94
0.6405709	-0.19343	12.67	0.8978372	-4.680239E-02	13.99
0.6405709	-0.19343	12.84	0.8978372	-4.680239E-02	13.74
0.6405709	-0.19343	12.96	0.8978372	-4.680239E-02	13.6
0.8007136	-0.09652	13.81			
0.8007136	-0.09652	13.69			
0.8007136	-0.09652	13.74			
0.8007136	-0.09652	13.81			
0.8007136	-0.09652	13.96			
0.8007136	-0.09652	13.56			
0.8007136	-0.09652	13.88			
0.8007136	-0.09652	13.67			
0.8007136	-0.09652	13.72			
1.000892	0.00039	14.93			
1.000892	0.00039	14.98			
1.000892	0.00039	14.82			
1.000892	0.00039	14.86			
1.000892	0.00039	14.76			
1.000892	0.00039	14.52			
1.000892	0.00039	14.56			
1.000892	0.00039	14.57			
1.000892	0.00039	14.72			
1.000892	0.00039	14.64			
1.000892	0.00039	14.66			
1.000892	0.00039	14.82			
1.000892	0.00039	14.63			
1.000892	0.00039	14.67			
1.000892	0.00039	14.55			
1.000892	0.00039	14.69			
1.000892	0.00039	14.6			
1.000892	0.00039	15.03			
1.000892	0.00039	15.01			
1.000892	0.00039	14.71			
1.000892	0.00039	14.52			
1.000892	0.00039	14.49			
1.000892	0.00039	14.48			
1.000892	0.00039	14.56			

1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.67	
1.000892		
0.00039	14.78	
1.000892		
0.00039	14.88	
1.000892		
0.00039	14.86	
1.000892		
0.00039	14.74	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.58	
1.000892		
0.00039	14.59	
1.000892		
0.00039	14.64	
1.000892		
0.00039	14.51	
1.000892		
0.00039	14.58	
1.000892		
0.00039	14.76	
1.000892		
0.00039	14.89	
1.000892		
0.00039	14.94	
1.000892		
0.00039	14.93	
1.000892		
0.00039	14.99	
1.000892		
0.00039	15.06	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.51	
1.000892		
0.00039	14.6	
1.251115		
0.0973	15.84	
1.251115		
0.0973	15.46	
1.251115		
0.0973	15.63	
1.251115		
0.0973	15.57	
1.251115		
0.0973	15.5	
1.251115		
0.0973	15.69	
1.251115		
0.0973	15.82	
1.251115		
0.0973	15.78	
1.251115		
0.0973	15.42	
1.561311		
0.19349	16.36	
1.561311		
0.19349	16.54	
1.561311		
0.19349	16.52	
1.561311		
0.19349	16.48	
1.561311		
0.19349	16.69	
1.561311		
0.19349	16.97	
1.561311		
0.19349	16.8	
1.561311		
0.19349	16.42	
1.561311		
0.19349	16.44	

Análisis de Variancia

Variación	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	81.4751	81.4751	2941.75	p<0.01
linealidad	3	.0295	.0098	.35	linear
Entre dosis	4	81.5045			
Error	76	2.1049	.0277		

total 80 83.6094

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.69772 + 9.83254 \log x$
Efecto promedio del problema 13.78222
Error standard 3.199319E-02

Equivalencia de efecto 0.8070332 del standard = 0.8978372 del problema
Potencia Relativa = 89.88636 del standard = una del problema
Contenido del problema = 8988.636 por ciento
Limite superior 95% = 9039.558 por ciento
Limite inferior 95% = 8938.001 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

3.3.- Muestra N°3 (90%)

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 90% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.40663 + 10.16182 \log x$

Efecto promedio del problema 13.44889

Error standard 1.403265E-02

Equivalencia de efecto 0.804917 del standard = 0.8978372 del problema

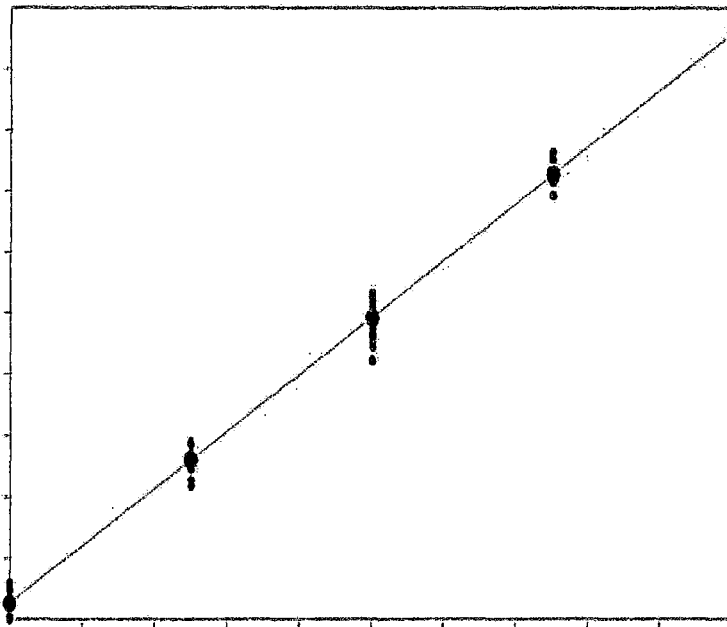
Potencia Relativa = 89.65066 del standard = una del problema

Contenido del problema = 8965.065 por ciento

Limite superior 95% = 8986.584 por ciento

Limite inferior 95% = 8943.598 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Exactitud 90% Dermicol Comp. Crema (escala logarítmica)

Patron ●

Problema ○

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 90% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.33	0.8978372	-4.680239E-02	13.4
0.6405709	-0.19343	12.35	0.8978372	-4.680239E-02	13.55
0.6405709	-0.19343	12.42	0.8978372	-4.680239E-02	13.5
0.6405709	-0.19343	12.55	0.8978372	-4.680239E-02	13.4
0.6405709	-0.19343	12.47	0.8978372	-4.680239E-02	13.4
0.6405709	-0.19343	12.53	0.8978372	-4.680239E-02	13.41
0.6405709	-0.19343	12.58	0.8978372	-4.680239E-02	13.49
0.6405709	-0.19343	12.45	0.8978372	-4.680239E-02	13.43
0.6405709	-0.19343	12.55	0.8978372	-4.680239E-02	13.46
0.8007136	-0.09652	13.25			
0.8007136	-0.09652	13.55			
0.8007136	-0.09652	13.42			
0.8007136	-0.09652	13.53			
0.8007136	-0.09652	13.36			
0.8007136	-0.09652	13.47			
0.8007136	-0.09652	13.38			
0.8007136	-0.09652	13.44			
0.8007136	-0.09652	13.29			
1.000892	0.00039	14.11			
1.000892	0.00039	14.24			
1.000892	0.00039	14.38			
1.000892	0.00039	14.34			
1.000892	0.00039	14.55			
1.000892	0.00039	14.28			
1.000892	0.00039	14.44			
1.000892	0.00039	14.52			
1.000892	0.00039	14.48			
1.000892	0.00039	14.39			
1.000892	0.00039	14.37			
1.000892	0.00039	14.47			
1.000892	0.00039	14.55			
1.000892	0.00039	14.39			
1.000892	0.00039	14.58			
1.000892	0.00039	14.47			
1.000892	0.00039	14.29			
1.000892	0.00039	14.28			
1.000892	0.00039	14.37			
1.000892	0.00039	14.54			
1.000892	0.00039	14.48			
1.000892	0.00039	14.42			
1.000892	0.00039	14.44			
1.000892	0.00039	14.57			

1.000892		
0.00039	14.58	
1.000892		
0.00039	14.29	
1.000892		
0.00039	14.44	
1.000892		
0.00039	14.4	
1.000892		
0.00039	14.21	
1.000892		
0.00039	14.36	
1.000892		
0.00039	14.29	
1.000892		
0.00039	14.37	
1.000892		
0.00039	14.3	
1.000892		
0.00039	14.41	
1.000892		
0.00039	14.38	
1.000892		
0.00039	14.4	
1.000892		
0.00039	14.49	
1.000892		
0.00039	14.57	
1.000892		
0.00039	14.38	
1.000892		
0.00039	14.42	
1.000892		
0.00039	14.33	
1.000892		
0.00039	14.24	
1.000892		
0.00039	14.55	
1.000892		
0.00039	14.41	
1.000892		
0.00039	14.33	
1.251115		
0.0973	15.42	
1.251115		
0.0973	15.34	
1.251115		
0.0973	15.25	
1.251115		
0.0973	15.55	
1.251115		
0.0973	15.42	
1.251115		
0.0973	15.5	
1.251115		
0.0973	15.38	
1.251115		
0.0973	15.43	
1.251115		
0.0973	15.4	
1.561311		
0.19349	16.53	
1.561311		
0.19349	16.19	
1.561311		
0.19349	16.27	
1.561311		
0.19349	16.35	
1.561311		
0.19349	16.42	
1.561311		
0.19349	16.55	
1.561311		
0.19349	16.27	
1.561311		
0.19349	16.47	
1.561311		
0.19349	16.43	

Análisis de Variancia

Variacion	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	87.0235	87.0235	7736.77	p<0.01
linealidad	3	.0146	.0049	.43	linear
Entre dosis	4	87.0381			
Error	76	.8549	.0112		

total 80 87.8929

Ecuación de la recta logdosis: $y = 14.40663 + 10.16182 \log x$
Efecto promedio del problema 13.44889
Error standard 1.403265E-02

Equivalencia de efecto 0.804917 del standard = 0.8978372 del problema
Potencia Relativa = 89.65066 del standard = una del problema
Contenido del problema = 8965.065 por ciento
Limite superior 95% = 8986.584 por ciento
Limite inferior 95% = 8943.598 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

3.4.-Muestra N°1 (100%)

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 100% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.68973 + 10.09816 \log x$

Efecto promedio del problema: 14.72111

Error standard: 4.583145E-02

Equivalencia de efecto: 1.00718 del standard = 1.000892 del problema

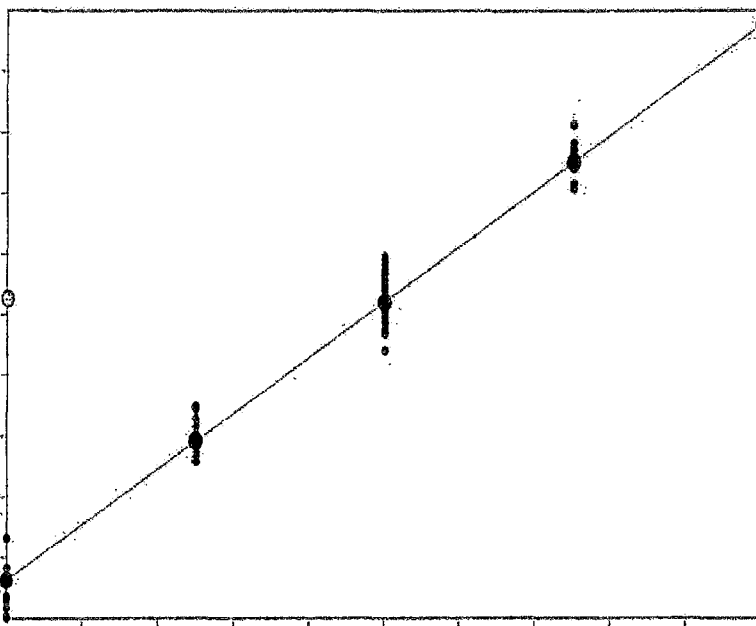
Potencia Relativa = 100.6282 del standard = una del problema

Contenido del problema = 10062.82 por ciento

Limite superior 95% = 10142.43 por ciento

Limite inferior 95% = 9983.843 por ciento

Regresion significativa. Linealidad valida.



Dosis de Parametro de Exactitud 100% Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron ●
Problema ⊗

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 100% Dermicol Comp, Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	13.03	1.000892	3.872367E-04	14.56
0.6405709	-0.19343	12.73	1.000892	3.872367E-04	14.58
0.6405709	-0.19343	12.62	1.000892	3.872367E-04	14.67
0.6405709	-0.19343	12.54	1.000892	3.872367E-04	14.8
0.6405709	-0.19343	12.48	1.000892	3.872367E-04	14.79
0.6405709	-0.19343	12.6	1.000892	3.872367E-04	14.38
0.6405709	-0.19343	12.59	1.000892	3.872367E-04	14.89
0.6405709	-0.19343	12.47	1.000892	3.872367E-04	14.92
0.6405709	-0.19343	12.82	1.000892	3.872367E-04	14.9
0.8007136	-0.09652	13.57			
0.8007136	-0.09652	13.64			
0.8007136	-0.09652	13.69			
0.8007136	-0.09652	13.87			
0.8007136	-0.09652	13.94			
0.8007136	-0.09652	13.96			
0.8007136	-0.09652	13.81			
0.8007136	-0.09652	13.77			
0.8007136	-0.09652	13.61			
1.000892	0.00039	14.49			
1.000892	0.00039	14.63			
1.000892	0.00039	14.97			
1.000892	0.00039	14.68			
1.000892	0.00039	14.82			
1.000892	0.00039	14.75			
1.000892	0.00039	14.56			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.35			
1.000892	0.00039	14.48			
1.000892	0.00039	14.69			
1.000892	0.00039	14.58			
1.000892	0.00039	14.85			
1.000892	0.00039	14.56			
1.000892	0.00039	14.69			
1.000892	0.00039	14.67			
1.000892	0.00039	14.69			
1.000892	0.00039	14.89			
1.000892	0.00039	14.92			
1.000892	0.00039	14.54			
1.000892	0.00039	14.47			
1.000892	0.00039	14.49			
1.000892	0.00039	14.58			
1.000892	0.00039	14.68			
1.000892	0.00039	14.69			
1.000892					

	0.00039	14.77
1.000892	0.00039	14.69
1.000892	0.00039	14.81
1.000892	0.00039	14.86
1.000892	0.00039	14.89
1.000892	0.00039	14.52
1.000892	0.00039	14.74
1.000892	0.00039	14.78
1.000892	0.00039	14.69
1.000892	0.00039	14.81
1.000892	0.00039	14.62
1.000892	0.00039	14.79
1.000892	0.00039	14.92
1.000892	0.00039	14.96
1.000892	0.00039	14.84
1.000892	0.00039	14.82
1.000892	0.00039	14.55
1.000892	0.00039	14.59
1.000892	0.00039	14.99
1.000892	0.00039	15.01
1.251115	0.0973	15.81
1.251115	0.0973	15.64
1.251115	0.0973	15.77
1.251115	0.0973	15.74
1.251115	0.0973	15.63
1.251115	0.0973	15.52
1.251115	0.0973	15.49
1.251115	0.0973	15.68
1.251115	0.0973	15.94
1.561311	0.19349	16.37
1.561311	0.19349	16.49
1.561311	0.19349	16.58
1.561311	0.19349	16.62
1.561311	0.19349	16.57
1.561311	0.19349	16.74
1.561311	0.19349	16.74
1.561311	0.19349	16.52
1.561311	0.19349	16.54

Análisis de Variancia

Variacion	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	85.9365	85.9365	3596.06	p<0.01
linearidad	3	.142	.0473	1.98	linear
Entre dosis	4	86.0785			
Error	76	1.8162	.0239		
total	80	87.8947			

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.68973 + 10.09816 \log x$
 Efecto promedio del problema 14.72111
 Error standard 4.583145E-02

Equivalencia de efecto 1.00718 del standard = 1.000892 del problema
Potencia Relativa = 100.6282 del standard = una del problema
Contenido del problema = 10062.82 por ciento
Limite superior 95% = 10142.43 por ciento
Limite inferior 95% = 9983.843 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

3.5.-Muestra N°2 (100%).

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 100% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.67543 + 10.0415 \log x$

Efecto promedio del problema 14.68889

Error standard 3.705272E-02

Equivalencia de efecto 1.003091 del standard = 1.000892 del problema

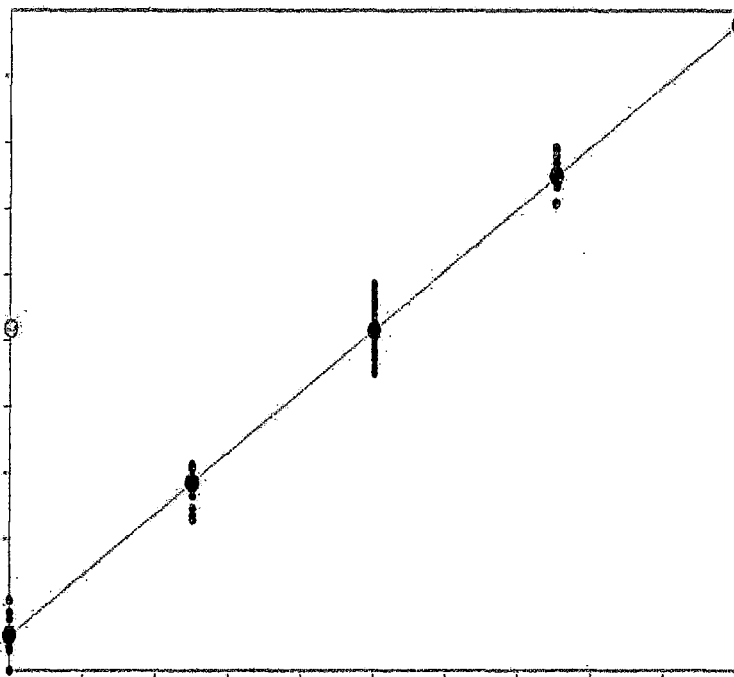
Potencia Relativa = 100.2197 del standard = una del problema

Contenido del problema = 10021.97 por ciento

Limite superior 95% = 10086.38 por ciento

Limite inferior 95% = 9957.971 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Exactitud 100% Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron ●
Problema ○

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 100% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP).

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.64	1.000892	3.872367E-04	14.89
0.6405709	-0.19343	12.7	1.000892	3.872367E-04	14.92
0.6405709	-0.19343	12.84	1.000892	3.872367E-04	14.63
0.6405709	-0.19343	12.69	1.000892	3.872367E-04	14.54
0.6405709	-0.19343	12.88	1.000892	3.872367E-04	14.69
0.6405709	-0.19343	12.51	1.000892	3.872367E-04	14.48
0.6405709	-0.19343	12.66	1.000892	3.872367E-04	14.79
0.6405709	-0.19343	12.75	1.000892	3.872367E-04	14.62
0.6405709	-0.19343	12.96	1.000892	3.872367E-04	14.54
0.8007136	-0.09652	13.79			
0.8007136	-0.09652	13.7			
0.8007136	-0.09652	13.82			
0.8007136	-0.09652	13.62			
0.8007136	-0.09652	13.54			
0.8007136	-0.09652	13.5			
0.8007136	-0.09652	13.62			
0.8007136	-0.09652	13.8			
0.8007136	-0.09652	13.47			
1.000892	0.00039	14.4			
1.000892	0.00039	14.42			
1.000892	0.00039	14.57			
1.000892	0.00039	14.56			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.81			
1.000892	0.00039	14.97			
1.000892	0.00039	14.53			
1.000892	0.00039	14.71			
1.000892	0.00039	14.83			
1.000892	0.00039	14.96			
1.000892	0.00039	14.55			
1.000892	0.00039	14.53			
1.000892	0.00039	14.67			
1.000892	0.00039	14.78			
1.000892	0.00039	14.71			
1.000892	0.00039	14.44			
1.000892	0.00039	14.58			
1.000892	0.00039	14.69			
1.000892	0.00039	14.5			
1.000892	0.00039	14.7			
1.000892	0.00039	14.74			
1.000892	0.00039	14.49			
1.000892	0.00039	14.58			

1.000892	0.00039	14.69
1.000892	0.00039	14.82
1.000892	0.00039	14.85
1.000892	0.00039	14.91
1.000892	0.00039	14.96
1.000892	0.00039	14.74
1.000892	0.00039	14.57
1.000892	0.00039	14.68
1.000892	0.00039	14.62
1.000892	0.00039	14.51
1.000892	0.00039	14.78
1.000892	0.00039	14.63
1.000892	0.00039	14.77
1.000892	0.00039	14.83
1.000892	0.00039	14.92
1.000892	0.00039	14.87
1.000892	0.00039	14.93
1.000892	0.00039	14.91
1.000892	0.00039	14.85
1.000892	0.00039	14.63
1.000892	0.00039	14.49
1.251115	0.0973	15.48
1.251115		

total 80 86.654

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.67543 + 10.0415 \log x$

Efecto promedio del problema 14.68889

Error standard 3.705272E-02

Equivalencia de efecto 1.003091 del standard = 1.000892 del problema

Potencia Relativa = 100.2197 del standard = una del problema

Contenido del problema = 10021.97 por ciento

Limite superior 95% = 10086.38 por ciento

Limite inferior 95% = 9957.971 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

3.6.-Muestra 3 (100%)

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 100% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

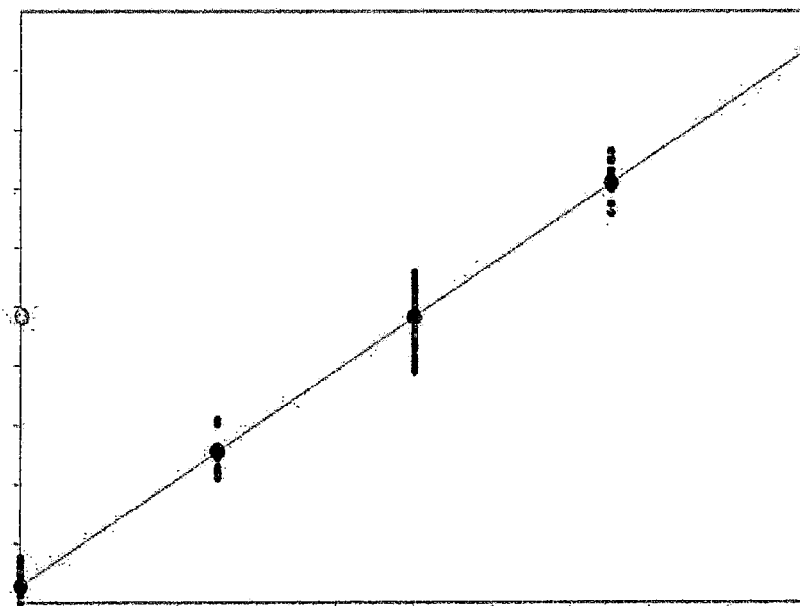
Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.70437 + 9.470397 \log x$

Efecto promedio del problema 14.71445
Error standard 3.449897E-02

Equivalencia de efecto 1.002452 del standard = 1.000892 del problema
Potencia Relativa = 100.1559 del standard = una del problema

Contenido del problema = 10015.58 por ciento
Limite superior 95% = 10079.13 por ciento
Limite inferior 95% = 9952.443 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Exactitud 100% Dermicol Comp. Crema (escala logarítmica)

Patron ●
Problema ○

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 100% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.81	1.000892	3.872367E-04	14.7
0.6405709	-0.19343	13.04	1.000892	3.872367E-04	14.56
0.6405709	-0.19343	13.06	1.000892	3.872367E-04	14.8
0.6405709	-0.19343	13.01	1.000892	3.872367E-04	14.91
0.6405709	-0.19343	12.76	1.000892	3.872367E-04	14.86
0.6405709	-0.19343	12.89	1.000892	3.872367E-04	14.6
0.6405709	-0.19343	12.96	1.000892	3.872367E-04	14.56
0.6405709	-0.19343	12.89	1.000892	3.872367E-04	14.84
0.6405709	-0.19343	12.94	1.000892	3.872367E-04	14.6
0.8007136	-0.09652	13.61			
0.8007136	-0.09652	13.64			
0.8007136	-0.09652	13.77			
0.8007136	-0.09652	13.98			
0.8007136	-0.09652	13.68			
0.8007136	-0.09652	13.66			
0.8007136	-0.09652	13.74			
0.8007136	-0.09652	13.98			
0.8007136	-0.09652	14.01			
1.000892	0.00039	14.49			
1.000892	0.00039	14.51			
1.000892	0.00039	14.51			
1.000892	0.00039	14.6			
1.000892	0.00039	14.68			
1.000892	0.00039	14.7			
1.000892	0.00039	14.92			
1.000892	0.00039	14.92			
1.000892	0.00039	14.83			
1.000892	0.00039	14.88			
1.000892	0.00039	14.76			
1.000892	0.00039	14.64			
1.000892	0.00039	14.88			
1.000892	0.00039	14.89			
1.000892	0.00039	14.92			
1.000892	0.00039	14.56			
1.000892	0.00039	14.5			
1.000892	0.00039	14.44			
1.000892	0.00039	14.38			
1.000892	0.00039	14.36			
1.000892	0.00039	14.41			
1.000892	0.00039	14.52			
1.000892	0.00039	14.6			
1.000892	0.00039	14.75			

1.000892		
0.00039	14.9	
1.000892		
0.00039	14.8	
1.000892		
0.00039	14.87	
1.000892		
0.00039	14.91	
1.000892		
0.00039	14.91	
1.000892		
0.00039	14.68	
1.000892		
0.00039	14.75	
1.000892		
0.00039	14.71	
1.000892		
0.00039	15.01	
1.000892		
0.00039	14.67	
1.000892		
0.00039	14.51	
1.000892		
0.00039	14.42	
1.000892		
0.00039	14.39	
1.000892		
0.00039	14.38	
1.000892		
0.00039	14.34	
1.000892		
0.00039	14.4	
1.000892		
0.00039	14.83	
1.000892		
0.00039	14.97	
1.000892		
0.00039	14.71	
1.000892		
0.00039	14.96	
1.000892		
0.00039	14.99	
1.251115		
0.0973	15.71	
1.251115		
0.0973	15.68	
1.251115		
0.0973	15.48	
1.251115		
0.0973	15.79	
1.251115		
0.0973	15.78	
1.251115		
0.0973	15.64	
1.251115		
0.0973	15.59	
1.251115		
0.0973	15.42	
1.251115		
0.0973	15.84	
1.561311		
0.19349	16.48	
1.561311		
0.19349	16.57	
1.561311		
0.19349	16.6	
1.561311		
0.19349	16.69	
1.561311		
0.19349	16.8	
1.561311		
0.19349	16.42	
1.561311		
0.19349	16.57	
1.561311		
0.19349	16.41	
1.561311		
0.19349	16.63	

Análisis de Variancia:

Variación	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	75.584	75.584	2317.59	p<0.01
linealidad	3	.0773	.0258	.79	linear
Entre dosis	4	75.6612			
Error	76	2.4786	.0326		

total 80 78.1398

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.70437 + 9.470397 \log x$
Efecto promedio del problema 14.71445
Error standard 3.449897E-02

Equivalencia de efecto 1.002452 del standard = 1.000892 del problema
Potencia Relativa = 100.1559 del standard = una del problema
Contenido del problema = 10015.58 por ciento
Limite superior 95% = 10079.13 por ciento
Limite inferior 95% = 9952.443 por ciento.

Regresion significativa. Linearidad valida.

3.7.- Muestra N°1 (135%)

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud:135% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.41089 + 11.14695 \log x$

Efecto promedio del problema 17.31445

Error standard 2.970525E-02

Equivalencia de efecto 1.821711 del standard = 1.349615 del problema

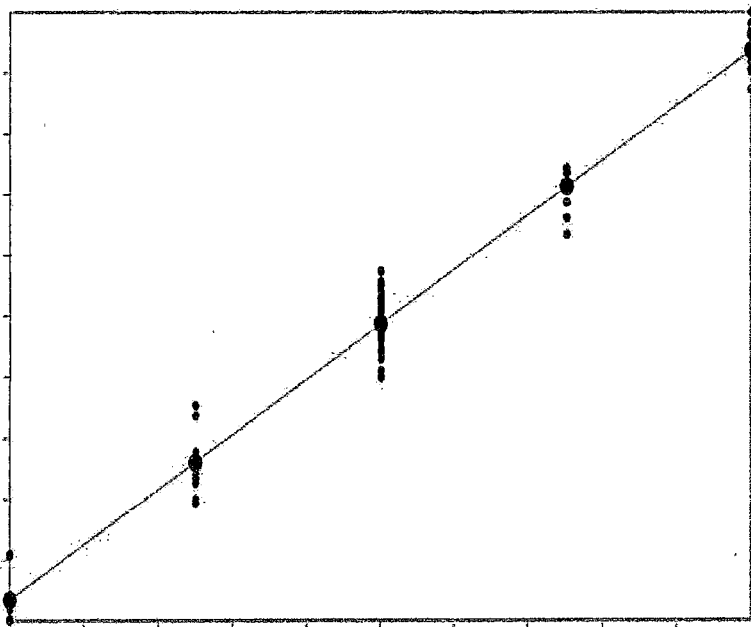
Potencia Relativa = 134.9801 del standard = una del problema

Contenido del problema = 13498.01 por ciento

Limite superior 95% = 13560.6 por ciento

Limite inferior 95% = 13435.7 por ciento

Regresion significativa. Linealidad valida.



Dosis de Parametro de Exactitud 135% Dermicol Comp. Crema (escala logarítmica)

Patron ●
Problema ●◉

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 135% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDÁRD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.26	1.349615	0.1302099	17.29
0.6405709	-0.19343	12.61	1.349615	0.1302099	17.38
0.6405709	-0.19343	12.6	1.349615	0.1302099	17.42
0.6405709	-0.19343	12.1	1.349615	0.1302099	17.29
0.6405709	-0.19343	12.09	1.349615	0.1302099	17.33
0.6405709	-0.19343	12.22	1.349615	0.1302099	17.54
0.6405709	-0.19343	12.1	1.349615	0.1302099	17.32
0.6405709	-0.19343	12.18	1.349615	0.1302099	17.15
0.6405709	-0.19343	12.1	1.349615	0.1302099	17.11
0.8007136	-0.09652	13.34			
0.8007136	-0.09652	13.24			
0.8007136	-0.09652	13.04			
0.8007136	-0.09652	13.17			
0.8007136	-0.09652	13.21			
0.8007136	-0.09652	13.01			
0.8007136	-0.09652	13.41			
0.8007136	-0.09652	13.78			
0.8007136	-0.09652	13.7			
1.000892	0.00039	14.34			
1.000892	0.00039	14.53			
1.000892	0.00039	14.16			
1.000892	0.00039	14.63			
1.000892	0.00039	14.2			
1.000892	0.00039	14.16			
1.000892	0.00039	14.57			
1.000892	0.00039	14.52			
1.000892	0.00039	14.72			
1.000892	0.00039	14.32			
1.000892	0.00039	14.6			
1.000892	0.00039	14.43			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.36			
1.000892	0.00039	14.6			
1.000892	0.00039	14.52			
1.000892	0.00039	14.51			
1.000892	0.00039	14.43			
1.000892	0.00039	14.38			
1.000892	0.00039	14.53			
1.000892	0.00039	14.43			
1.000892	0.00039	14.29			
1.000892	0.00039	14.68			
1.000892	0.00039	14.39			

1.000892		
0.00039	14.14	
1.000892		
0.00039	14.51	
1.000892		
0.00039	14.28	
1.000892		
0.00039	14	
1.000892		
0.00039	14.28	
1.000892		
0.00039	14.51	
1.000892		
0.00039	14.53	
1.000892		
0.00039	14.75	
1.000892		
0.00039	14.4	
1.000892		
0.00039	14.42	
1.000892		
0.00039	14.42	
1.000892		
0.00039	14.42	
1.000892		
0.00039	14.21	
1.000892		
0.00039	14.05	
1.000892		
0.00039	14.61	
1.000892		
0.00039	14.23	
1.000892		
0.00039	14.22	
1.000892		
0.00039	14.6	
1.000892		
0.00039	14.83	
1.000892		
0.00039	14.43	
1.000892		
0.00039	14.45	
1.251115		
0.0973	15.25	
1.251115		
0.0973	15.12	
1.251115		
0.0973	15.37	
1.251115		
0.0973	15.37	
1.251115		
0.0973	15.37	
1.251115		
0.0973	15.6	
1.251115		
0.0973	15.64	
1.251115		
0.0973	15.64	
1.251115		
0.0973	15.52	
1.561311		
0.19349	16.42	
1.561311		
0.19349	16.72	
1.561311		
0.19349	16.26	
1.561311		
0.19349	16.69	
1.561311		
0.19349	16.41	
1.561311		
0.19349	16.87	
1.561311		
0.19349	16.68	
1.561311		
0.19349	16.48	
1.561311		
0.19349	16.78	

Análisis de Variancia

Variacion	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	104.7141	104.7141	2603.93	p<0.01
linearidad	3	.0477	.0159	.4	linear
Entre dosis	4	104.7617			
Error	76	3.0563	.0402		

total 80 107.818

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.41089 + 11.14695 \log x$
Efecto promedio del problema 17.31445
Error standard 2.970525E-02

Equivalencia de efecto 1.821711 del standard = 1.349615 del problema
Potencia Relativa = 134.9801 del standard = una del problema
Contenido del problema = 13498.01 por ciento
Limite superior 95% = 13560.6 por ciento
Limite inferior 95% = 13435.7 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

3.8.- Muestra N°2 (135%)

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 135% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.70558 + 10.35827 \log x$

Efecto promedio del problema 17.40111

Error standard 1.527105E-02

Equivalencia de efecto 1.820662 del standard = 1.349615 del problema

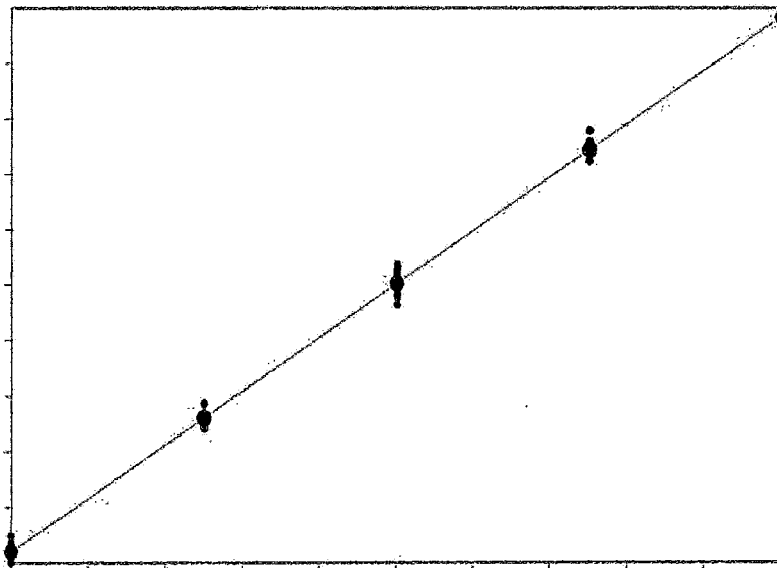
Potencia Relativa = 134.9024 del standard = una del problema

Contenido del problema = 13490.24 por ciento

Limite superior 95% = 13524.81 por ciento

Limite inferior 95% = 13455.75 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Exactitud 135% Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron ●
Problema ○

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 135% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP).

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709					
	-0.19343	12.68	1.349615	0.1302099	17.29
0.6405709					
	-0.19343	12.75	1.349615	0.1302099	17.38
0.6405709					
	-0.19343	12.66	1.349615	0.1302099	17.4
0.6405709					
	-0.19343	12.7	1.349615	0.1302099	17.4
0.6405709					
	-0.19343	12.62	1.349615	0.1302099	17.54
0.6405709					
	-0.19343	12.69	1.349615	0.1302099	17.36
0.6405709					
	-0.19343	12.75	1.349615	0.1302099	17.39
0.6405709					
	-0.19343	12.82	1.349615	0.1302099	17.45
0.6405709					
	-0.19343	12.77	1.349615	0.1302099	17.4
0.8007136					
	-0.09652	13.67			
0.8007136					
	-0.09652	13.74			
0.8007136					
	-0.09652	13.63			
0.8007136					
	-0.09652	13.71			
0.8007136					
	-0.09652	13.68			
0.8007136					
	-0.09652	13.81			
0.8007136					
	-0.09652	13.64			
0.8007136					
	-0.09652	13.7			
0.8007136					
	-0.09652	13.69			
1.000892					
	0.00039	14.73			
1.000892					
	0.00039	14.69			
1.000892					
	0.00039	14.75			
1.000892					
	0.00039	14.7			
1.000892					
	0.00039	14.81			
1.000892					
	0.00039	14.75			
1.000892					
	0.00039	14.77			
1.000892					
	0.00039	14.64			
1.000892					
	0.00039	14.67			
1.000892					
	0.00039	14.72			
1.000892					
	0.00039	14.71			
1.000892					
	0.00039	14.62			
1.000892					
	0.00039	14.64			
1.000892					
	0.00039	14.6			
1.000892					
	0.00039	14.6			
1.000892					
	0.00039	14.7			
1.000892					
	0.00039	14.82			
1.000892					
	0.00039	14.73			
1.000892					
	0.00039	14.74			
1.000892					
	0.00039	14.72			
1.000892					
	0.00039	14.84			
1.000892					
	0.00039	14.76			
1.000892					
	0.00039	14.68			
1.000892					
	0.00039	14.7			

1.000892		
	0.00039	14.69
1.000892		
	0.00039	14.66
1.000892		
	0.00039	14.6
1.000892		
	0.00039	14.75
1.000892		
	0.00039	14.77
1.000892		
	0.00039	14.74
1.000892		
	0.00039	14.63
1.000892		
	0.00039	14.61
1.000892		
	0.00039	14.85
1.000892		
	0.00039	14.72
1.000892		
	0.00039	14.74
1.000892		
	0.00039	14.68
1.000892		
	0.00039	14.66
1.000892		
	0.00039	14.72
1.000892		
	0.00039	14.7
1.000892		
	0.00039	14.66
1.000892		
	0.00039	14.72
1.000892		
	0.00039	14.7
1.000892		
	0.00039	14.66
1.000892		
	0.00039	14.55
1.000892		
	0.00039	14.75
1.000892		
	0.00039	14.79
1.251115		

Entre dosis	4	90.427	
Error	77	.3095	.004

total	81	90.7365	

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.70558 + 10.35827 \log x$

Efecto promedio del problema 17.40111

Error standard 1.527105E-02

Equivalencia de efecto 1.820662 del standard = 1.349615 del problema

Potencia Relativa = 134.9024 del standard = una del problema

Contenido del problema = 13490.24 por ciento

Limite superior 95% = 13524.81 por ciento

Limite inferior 95% = 13455.75 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

3.9.- Muestra N°3 (135%)

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 135% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.54524 + 10.25065 \log x$

Efecto promedio del problema 17.21667

Error standard 3.249219E-02

Equivalencia de efecto 1.822259 del standard = 1.349615 del problema

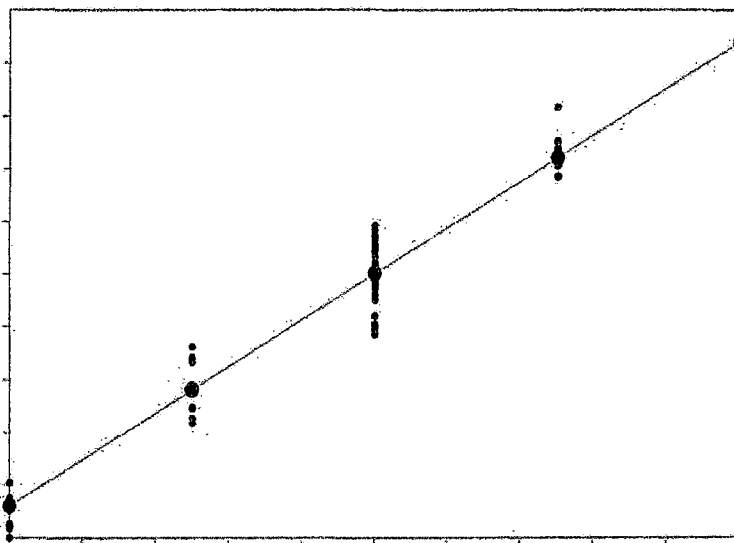
Potencia Relativa = 135.0207 del standard = una del problema

Contenido del problema = 13502.07 por ciento

Limite superior 95% = 13576.57 por ciento

Limite inferior 95% = 13427.97 por ciento

Regresion significativa. Linealidad valida.



Dosis de Parametro de Exactitud 135% Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron ●
Problema ⊙

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Exactitud 135% Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.76	1.349615	0.1302099	17.26
0.6405709	-0.19343	12.63	1.349615	0.1302099	17.27
0.6405709	-0.19343	12.41	1.349615	0.1302099	17.43
0.6405709	-0.19343	12.39	1.349615	0.1302099	17.32
0.6405709	-0.19343	12.56	1.349615	0.1302099	17.35
0.6405709	-0.19343	12.62	1.349615	0.1302099	17.14
0.6405709	-0.19343	12.59	1.349615	0.1302099	17.1
0.6405709	-0.19343	12.29	1.349615	0.1302099	17.07
0.6405709	-0.19343	12.37	1.349615	0.1302099	17.01
0.8007136	-0.09652	13.92			
0.8007136	-0.09652	13.4			
0.8007136	-0.09652	13.79			
0.8007136	-0.09652	13.53			
0.8007136	-0.09652	13.27			
0.8007136	-0.09652	13.31			
0.8007136	-0.09652	13.54			
0.8007136	-0.09652	13.83			
0.8007136	-0.09652	13.82			
1.000892	0.00039	14.09			
1.000892	0.00039	14.18			
1.000892	0.00039	14.43			
1.000892	0.00039	14.41			
1.000892	0.00039	14.83			
1.000892	0.00039	14.84			
1.000892	0.00039	14.73			
1.000892	0.00039	14.76			
1.000892	0.00039	14.74			
1.000892	0.00039	14.77			
1.000892	0.00039	14.73			
1.000892	0.00039	14.54			
1.000892	0.00039	14.52			
1.000892	0.00039	14.51			
1.000892	0.00039	14.57			
1.000892	0.00039	14.6			
1.000892	0.00039	14.46			
1.000892	0.00039	14.44			
1.000892	0.00039	14.47			
1.000892	0.00039	14.48			
1.000892	0.00039	14.36			
1.000892	0.00039	14.32			
1.000892	0.00039	14.54			
1.000892	0.00039	14.53			

1.000892		
0.00039	14.51	
1.000892		
0.00039	14.59	
1.000892		
0.00039	14.54	
1.000892		
0.00039	14.49	
1.000892		
0.00039	14.61	
1.000892		
0.00039	14.11	
1.000892		
0.00039	14.03	
1.000892		
0.00039	14.07	
1.000892		
0.00039	14.02	
1.000892		
0.00039	14.03	
1.000892		
0.00039	14.64	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.69	
1.000892		
0.00039	14.87	
1.000892		
0.00039	14.92	
1.000892		
0.00039	14.84	
1.000892		
0.00039	14.96	
1.000892		
0.00039	14.87	
1.000892		
0.00039	14.87	
1.000892		
0.00039	14.92	
1.000892		
0.00039	14.8	
1.251115		
0.0973	15.97	
1.251115		
0.0973	15.38	
1.251115		
0.0973	15.54	
1.251115		
0.0973	15.62	
1.251115		
0.0973	15.47	
1.251115		
0.0973	15.39	
1.251115		
0.0973	15.68	
1.251115		
0.0973	15.49	
1.251115		
0.0973	15.62	
1.561311		
0.19349	16.8	
1.561311		
0.19349	16.51	
1.561311		
0.19349	16.73	
1.561311		
0.19349	16.06	
1.561311		
0.19349	16.16	
1.561311		
0.19349	16.59	
1.561311		
0.19349	16.62	
1.561311		
0.19349	16.47	
1.561311		
0.19349	16.44	

Análisis de Variancia.

Variación	gl	Suma de cuadrados	Variación	F	Significado
regresion	1	88.5516	88.5516	1508.28	p<0.01
linealidad	3	.0627	.0209	.36	linear
Entre dosis	4	88.6143			
Error	76	4.462	.0587		

total 80 93.0763

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.54524 + 10.25065 \log x$
Efecto promedio del problema 17.21667
Error standard 3.249219E-02

Equivalencia de efecto 1.822259 del standard = 1.349615 del problema
Potencia Relativa = 135.0207 del standard = una del problema
Contenido del problema = 13502.07 por ciento
Limite superior 95% = 13576.57 por ciento
Limite inferior 95% = 13427.97 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

ANEXO N°4

RESULTADOS DEL ENSAYO DE PRECISION.

4.1.-Muestra N°1.

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.53965 + 10.36172 \log x$

Efecto promedio del problema 14.54333

Error standard 2.896261E-02

Equivalencia de efecto 1.000819 del standard = 1.000892 del problema

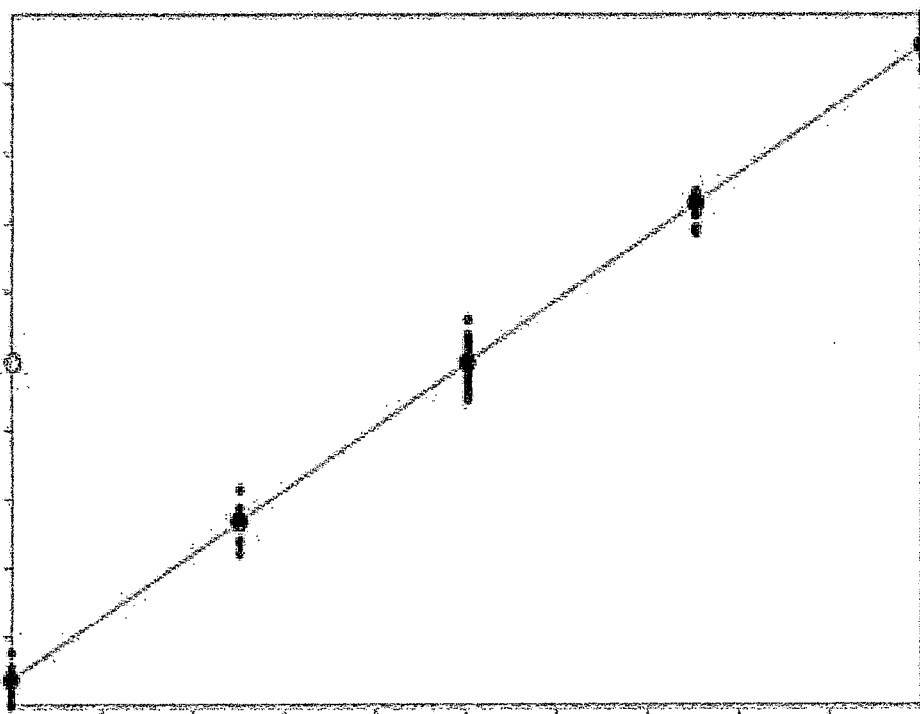
Potencia Relativa = 99.99266 del standard = una del problema

Contenido del problema = 9999.266 por ciento

Limite superior 95% = 10047.91 por ciento

Limite inferior 95% = 9950.859 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (escala logarítmica)

Patrón ●

Problema ○

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis log	Dosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.71	1.000892	3.872367E-04	14.74
0.6405709	-0.19343	12.61	1.000892	3.872367E-04	14.56
0.6405709	-0.19343	12.59	1.000892	3.872367E-04	14.38
0.6405709	-0.19343	12.46	1.000892	3.872367E-04	14.46
0.6405709	-0.19343	12.39	1.000892	3.872367E-04	14.52
0.6405709	-0.19343	12.37	1.000892	3.872367E-04	14.44
0.6405709	-0.19343	12.44	1.000892	3.872367E-04	14.65
0.6405709	-0.19343	12.59	1.000892	3.872367E-04	14.65
0.6405709	-0.19343	12.56	1.000892	3.872367E-04	14.49
0.8007136	-0.09652	13.59			
0.8007136	-0.09652	13.74			
0.8007136	-0.09652	13.42			
0.8007136	-0.09652	13.34			
0.8007136	-0.09652	13.55			
0.8007136	-0.09652	13.42			
0.8007136	-0.09652	13.4			
0.8007136	-0.09652	13.62			
0.8007136	-0.09652	13.52			
1.000892	0.00039	14.56			
1.000892	0.00039	14.37			
1.000892	0.00039	14.32			
1.000892	0.00039	14.59			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.35			
1.000892	0.00039	14.47			
1.000892	0.00039	14.81			
1.000892	0.00039	14.46			
1.000892	0.00039	14.69			
1.000892	0.00039	14.66			
1.000892	0.00039	14.71			
1.000892	0.00039	14.51			
1.000892	0.00039	14.56			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.55			
1.000892	0.00039	14.58			
1.000892	0.00039	14.64			
1.000892	0.00039	14.57			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.58			
1.000892	0.00039	14.53			
1.000892	0.00039	14.47			
1.000892	0.00039	14.42			

1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.63	
1.000892		
0.00039	14.58	
1.000892		
0.00039	14.67	
1.000892		
0.00039	14.66	
1.000892		
0.00039	14.58	
1.000892		
0.00039	14.47	
1.000892		
0.00039	14.49	
1.000892		
0.00039	14.81	
1.000892		
0.00039	14.56	
1.000892		
0.00039	14.67	
1.000892		
0.00039	14.67	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.52	
1.000892		
0.00039	14.44	
1.000892		
0.00039	14.42	
1.000892		
0.00039	14.31	
1.000892		
0.00039	14.49	
1.000892		
0.00039	14.57	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.6	
1.251115		
0.0973	15.47	
1.251115		
0.0973	15.36	
1.251115		
0.0973	15.58	
1.251115		
0.0973	15.62	
1.251115		
0.0973	15.48	
1.251115		
0.0973	15.57	
1.251115		
0.0973	15.55	
1.251115		
0.0973	15.48	
1.251115		
0.0973	15.39	
1.561311		
0.19349	16.64	
1.561311		
0.19349	16.38	
1.561311		
0.19349	16.57	
1.561311		
0.19349	16.69	
1.561311		
0.19349	16.4	
1.561311		
0.19349	16.52	
1.561311		
0.19349	16.47	
1.561311		
0.19349	16.73	
1.561311		
0.19349	16.49	

Análisis de Variancia

Variacion	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	90.481	90.481	7003.68	p<0.01
linealidad	3	.0425	.0142	1.1	linear
Entre dosis	4	90.5236			
Error	76	.9818	.0129		

total 80 91.5054

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.53965 + 10.36172 \log x$
Efecto promedio del problema 14.54333
Error standard 2.896261E-02

Equivalencia de efecto 1.000819 del standard = 1.000892 del problema
Potencia Relativa = 99.99266 del standard = una del problema
Contenido del problema = 9999.266 por ciento
Limite superior 95% = 10047.91 por ciento
Limite inferior 95% = 9950.859 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

4.2.- Muestra N°2.

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.68081 + 10.21641 \log x$

Efecto promedio del problema 14.69889

Error standard 0.0461903

Equivalencia de efecto 1.004083 del standard = 1.000892 del problema

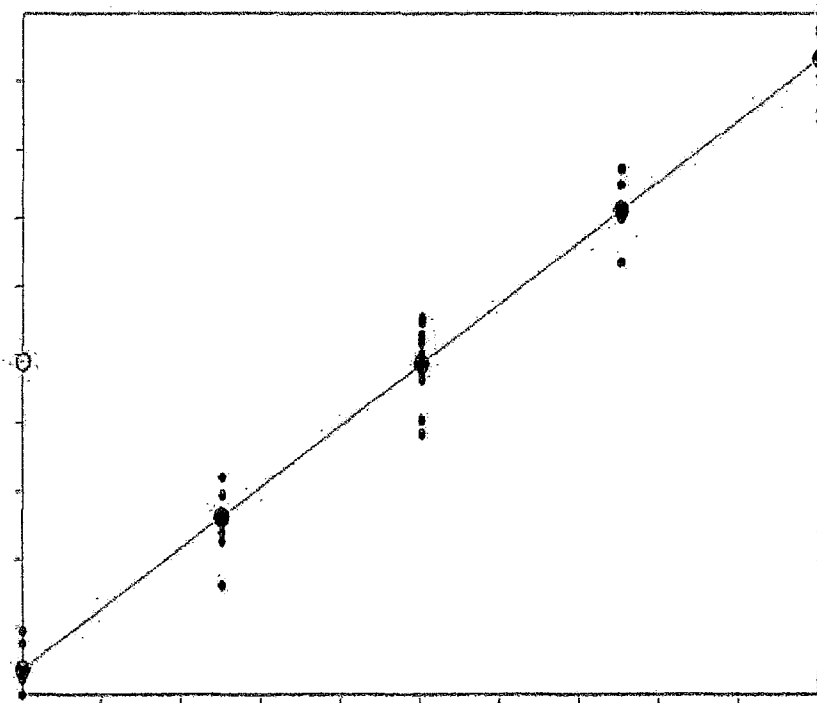
Potencia Relativa = 100.3188 del standard = una del problema

Contenido del problema = 10031.88 por ciento

Limite superior 95% = 10110.94 por ciento

Limite inferior 95% = 9953.445 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron



Problema



POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD:			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.65	1.000892	3.872367E-04	14.96
0.6405709	-0.19343	12.54	1.000892	3.872367E-04	14.92
0.6405709	-0.19343	12.54	1.000892	3.872367E-04	14.8
0.6405709	-0.19343	12.64	1.000892	3.872367E-04	14.72
0.6405709	-0.19343	12.65	1.000892	3.872367E-04	14.47
0.6405709	-0.19343	12.64	1.000892	3.872367E-04	14.42
0.6405709	-0.19343	12.95	1.000892	3.872367E-04	14.56
0.6405709	-0.19343	12.87	1.000892	3.872367E-04	14.75
0.6405709	-0.19343	12.54	1.000892	3.872367E-04	14.69
0.8007136	-0.09652	13.64			
0.8007136	-0.09652	13.95			
0.8007136	-0.09652	13.64			
0.8007136	-0.09652	13.65			
0.8007136	-0.09652	13.59			
0.8007136	-0.09652	13.64			
0.8007136	-0.09652	13.25			
0.8007136	-0.09652	13.84			
0.8007136	-0.09652	13.54			
1.000892	0.00039	14.95			
1.000892	0.00039	14.32			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.32			
1.000892	0.00039	14.58			
1.000892	0.00039	14.95			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.82			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.84			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.72			
1.000892	0.00039	14.32			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.95			
1.000892	0.00039	14.32			
1.000892	0.00039	14.96			
1.000892	0.00039	14.82			
1.000892	0.00039	14.95			
1.000892	0.00039	14.82			
1.000892	0.00039	14.95			
1.000892	0.00039	14.82			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.75			

1.000892		
0.00039	14.63	
1.000892		
0.00039	14.82	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.82	
1.000892		
0.00039	14.65	
1.000892		
0.00039	14.63	
1.000892		
0.00039	14.95	
1.000892		
0.00039	14.82	
1.000892		
0.00039	14.95	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.82	
1.000892		
0.00039	14.75	
1.000892		
0.00039	14.63	
1.000892		
0.00039	14.23	
1.000892		
0.00039	14.98	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.72	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.87	
1.000892		
0.00039	14.95	
1.251115		
0.0973	15.84	
1.251115		
0.0973	15.64	
1.251115		
0.0973	15.62	
1.251115		
0.0973	15.64	
1.251115		
0.0973	15.34	
1.251115		
0.0973	15.94	
1.251115		
0.0973	15.63	
1.251115		
0.0973	15.84	
1.251115		
0.0973	15.64	
1.561311		
0.19349	16.85	
1.561311		
0.19349	16.32	
1.561311		
0.19349	16.62	
1.561311		
0.19349	16.54	
1.561311		
0.19349	16.95	
1.561311		
0.19349	16.32	
1.561311		
0.19349	16.82	
1.561311		
0.19349	16.64	
1.561311		
0.19349	16.25	

Análisis de Variancia

Variacion	gl	Suma de cuadrados	V
regresion	1	87.961	
linealidad	3	.126	
Entre dosis	4	88.0871	
Error	76	2.9421	

total 80 91.0292

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.68081 + 10.21641 \log x$

Efecto promedio del problema 14.69889

Error standard 0.0461903

Equivalencia de efecto 1.004083 del standard = 1.000892 del problema

Potencia Relativa = 100.3188 del standard = una del problema

Contenido del problema = 10031.88 por ciento

Limite superior 95% = 10110.94 por ciento

Limite inferior 95% = 9953.445 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

4.3.- Muestra N°3

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.49181 + 10.22268 \log x$

Efecto promedio del problema 14.49889

Error standard 3.118763E-02

Equivalencia de efecto 1.001595 del standard = 1.000892 del problema

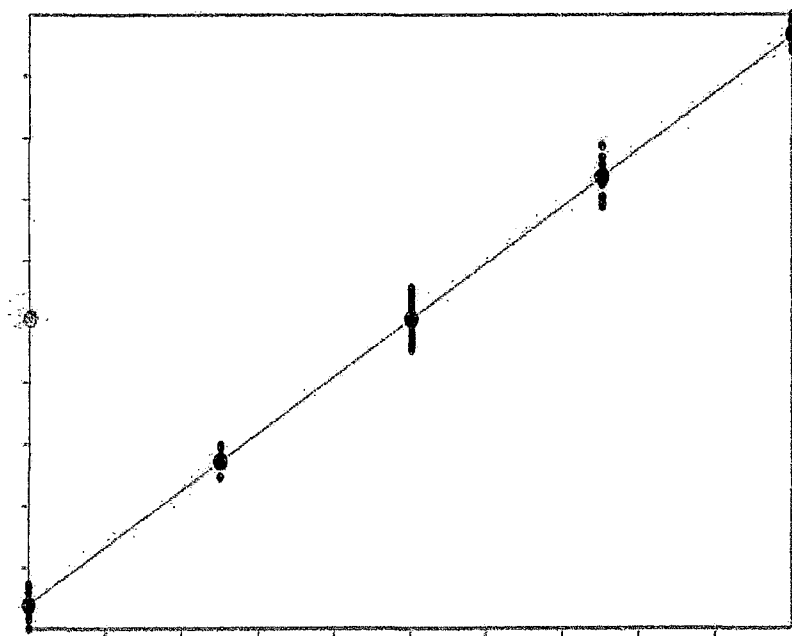
Potencia Relativa = 100.0703 del standard = una del problema

Contenido del problema = 10007.03 por ciento

Limite superior 95% = 10060.17 por ciento

Limite inferior 95% = 9954.162 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron



Problema



POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.6	1.000892	3.872367E-04	14.63
0.6405709	-0.19343	12.65	1.000892	3.872367E-04	14.52
0.6405709	-0.19343	12.55	1.000892	3.872367E-04	14.36
0.6405709	-0.19343	12.46	1.000892	3.872367E-04	14.6
0.6405709	-0.19343	12.51	1.000892	3.872367E-04	14.7
0.6405709	-0.19343	12.43	1.000892	3.872367E-04	14.52
0.6405709	-0.19343	12.64	1.000892	3.872367E-04	14.4
0.6405709	-0.19343	12.41	1.000892	3.872367E-04	14.38
0.6405709	-0.19343	12.35	1.000892	3.872367E-04	14.38
0.8007136	-0.09652	13.6			
0.8007136	-0.09652	13.55			
0.8007136	-0.09652	13.53			
0.8007136	-0.09652	13.52			
0.8007136	-0.09652	13.51			
0.8007136	-0.09652	13.62			
0.8007136	-0.09652	13.52			
0.8007136	-0.09652	13.48			
0.8007136	-0.09652	13.4			
1.000892	0.00039	14.65			
1.000892	0.00039	14.6			
1.000892	0.00039	14.54			
1.000892	0.00039	14.67			
1.000892	0.00039	14.53			
1.000892	0.00039	14.61			
1.000892	0.00039	14.7014			
1.000892	0.00039	14.35			
1.000892	0.00039	14.28			
1.000892	0.00039	14.48			
1.000892	0.00039	14.45			
1.000892	0.00039	14.41			
1.000892	0.00039	14.51			
1.000892	0.00039	14.35			
1.000892	0.00039	14.68			
1.000892	0.00039	14.65			
1.000892	0.00039	14.66			
1.000892	0.00039	14.5			
1.000892	-----	-----			

1.000892		
0.00039	14.52	
1.000892		
0.00039	14.54	
1.000892		
0.00039	14.41	
1.000892		
0.00039	14.5	
1.000892		
0.00039	14.31	
1.000892		
0.00039	14.37	
1.000892		
0.00039	14.4	
1.000892		
0.00039	14.45	
1.000892		
0.00039	14.57	
1.000892		
0.00039	14.5	
1.000892		
0.00039	14.51	
1.000892		
0.00039	14.46	
1.000892		
0.00039	14.3	
1.000892		
0.00039	14.71	
1.000892		
0.00039	14.68	
1.000892		
0.00039	14.6	
1.000892		
0.00039	14.46	
1.000892		
0.00039	14.45	
1.000892		
0.00039	14.33	
1.000892		
0.00039	14.38	
1.000892		
0.00039	14.55	
1.251115		
0.0973	15.48	
1.251115		
0.0973	15.28	
1.251115		
0.0973	15.43	
1.251115		
0.0973	15.53	
1.251115		
0.0973	15.35	
1.251115		
0.0973	15.3	
1.251115		
0.0973	15.57	
1.251115		
0.0973	15.62	
1.251115		
0.0973	15.7	
1.561311		
0.19349	16.61	
1.561311		
0.19349	16.56	
1.561311		
0.19349	16.36	
1.561311		
0.19349	16.5	
1.561311		
0.19349	16.57	
1.561311		
0.19349	16.4	
1.561311		
0.19349	16.46	
1.561311		
0.19349	16.53	
1.561311		
0.19349	16.36	

Análisis de Variancia

Variacion	gl	Suma de cuadrados	Variancia
regresion	1	88.069	88.069
linearidad	3	.008	.0027
Entre dosis	4	88.077	
Error	76	1.0175	.0134

total 80 89.0945

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.49181 + 10.22268 \log x$

Efecto promedio del problema 14.49889

Error standard 3.118763E-02

Equivalencia de efecto 1.001595 del standard = 1.000892 del problema

Potencia Relativa = 100.0703 del standard = una del problema

Contenido del problema = 10007.03 por ciento

Limite superior 95% = 10060.17 por ciento

Limite inferior 95% = 9954.162 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

4.4. Muestra N°4

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.68143 + 10.21633 \log x$

Efecto promedio del problema 14.67778

Error standard 3.958821E-02

Equivalencia de efecto 0.9991775 del standard = 1.000892 del problema

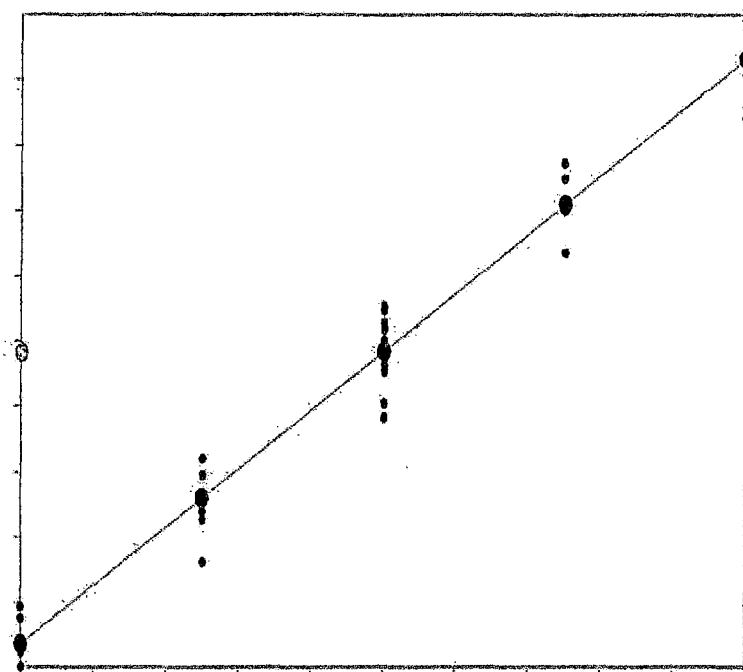
Potencia Relativa = 99.8287 del standard = una del problema

Contenido del problema = 9982.87 por ciento

Limite superior 95% = 10050.26 por ciento

Limite inferior 95% = 9915.936 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron ●

Problema ⊙

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709					
	-0.19343	12.55	1.000892	3.872367E-04	14.67
0.6405709					
	-0.19343	12.88	1.000892	3.872367E-04	14.56
0.6405709					
	-0.19343	12.96	1.000892	3.872367E-04	14.71
0.6405709					
	-0.19343	12.65	1.000892	3.872367E-04	14.8
0.6405709					
	-0.19343	12.66	1.000892	3.872367E-04	14.91
0.6405709					
	-0.19343	12.65	1.000892	3.872367E-04	14.85
0.6405709					
	-0.19343	12.55	1.000892	3.872367E-04	14.66
0.6405709					
	-0.19343	12.55	1.000892	3.872367E-04	14.52
0.6405709					
	-0.19343	12.66	1.000892	3.872367E-04	14.42
0.8007136					
	-0.09652	13.55			
0.8007136					
	-0.09652	13.85			
0.8007136					
	-0.09652	13.26			
0.8007136					
	-0.09652	13.65			
0.8007136					
	-0.09652	13.6			
0.8007136					
	-0.09652	13.66			
0.8007136					
	-0.09652	13.65			
0.8007136					
	-0.09652	13.96			
0.8007136					
	-0.09652	13.65			
1.000892					
	0.00039	14.83			
1.000892					
	0.00039	14.96			
1.000892					
	0.00039	14.83			
1.000892					
	0.00039	14.97			
1.000892					
	0.00039	14.33			
1.000892					
	0.00039	14.96			
1.000892					
	0.00039	14.63			
1.000892					
	0.00039	14.33			
1.000892					
	0.00039	14.73			
1.000892					
	0.00039	14.63			
1.000892					
	0.00039	14.85			
1.000892					
	0.00039	14.63			
1.000892					
	0.00039	14.63			
1.000892					
	0.00039	14.96			
1.000892					
	0.00039	14.59			
1.000892					
	0.00039	14.33			
1.000892					
	0.00039	14.63			
1.000892					
	0.00039	14.33			
1.000892					
	0.00039	14.96			
1.000892					
	0.00039	14.55			
1.000892					
	0.00039	14.64			
1.000892					
	0.00039	14.83			
1.000892					
	0.00039	14.63			

1.000892		
	0.00039	14.83
1.000892		
	0.00039	14.66
1.000892		
	0.00039	14.64
1.000892		
	0.00039	14.96
1.000892		
	0.00039	14.83
1.000892		
	0.00039	14.96
1.000892		
	0.00039	14.63
1.000892		
	0.00039	14.83
1.000892		
	0.00039	14.76
1.000892		
	0.00039	14.64
1.000892		
	0.00039	14.24
1.000892		
	0.00039	14.99
1.000892		
	0.00039	14.63
1.000892		
	0.00039	14.73
1.000892		
	0.00039	14.63
1.000892		
	0.00039	14.63
1.000892		
	0.00039	14.88
1.000892		
	0.00039	14.96
1.000892		
	0.00039	14.63
1.000892		
	0.00039	14.56
1.000892		
	0.00039	14.68
1.251115		
	0.0973	15.65
1.251115		

total 80 90.962

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.68143 + 10.21633 \log x$
Efecto promedio del problema 14.67778
Error standard 3.958821E-02

Equivalencia de efecto 0.9991775 del standard = 1.000892 del problema
Potencia Relativa = 99.8287 del standard = una del problema
Contenido del problema = 9982.87 por ciento
Limite superior 95% = 10050.26 por ciento
Limite inferior 95% = 9915.936 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

4.5.- Muestra N°5

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.50982 + 10.21002 \log x$

Efecto promedio del problema 14.50222

Error standard 0.0296736

Equivalencia de efecto 0.9982876 del standard = 1.000892 del problema

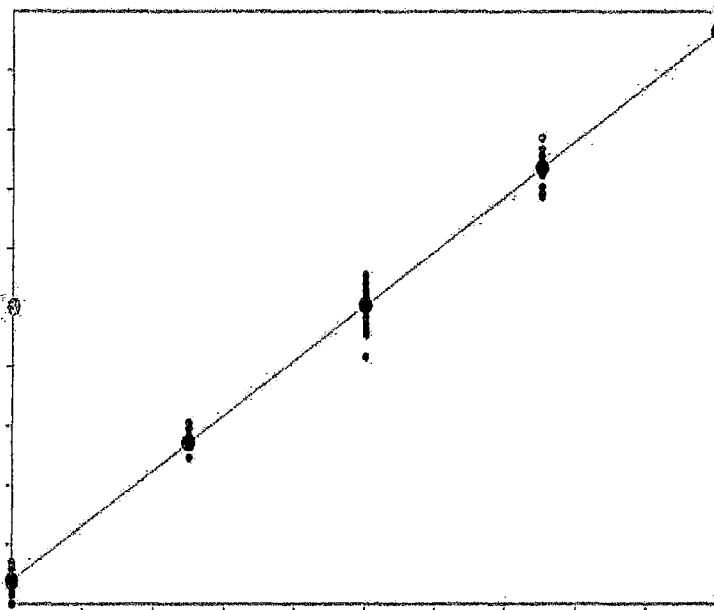
Potencia Relativa = 99.73978 del standard = una del problema

Contenido del problema = 9973.979 por ciento

Limite superior 95% = 10024.43 por ciento

Limite inferior 95% = 9923.778 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron ●

Problema ⊙

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709					
	-0.19343	12.57	1.000892	3.872367E-04	14.44
0.6405709					
	-0.19343	12.48	1.000892	3.872367E-04	14.52
0.6405709					
	-0.19343	12.53	1.000892	3.872367E-04	14.36
0.6405709					
	-0.19343	12.45	1.000892	3.872367E-04	14.29
0.6405709					
	-0.19343	12.66	1.000892	3.872367E-04	14.6
0.6405709					
	-0.19343	12.43	1.000892	3.872367E-04	14.64
0.6405709					
	-0.19343	12.37	1.000892	3.872367E-04	14.55
0.6405709					
	-0.19343	12.67	1.000892	3.872367E-04	14.5
0.6405709					
	-0.19343	12.62	1.000892	3.872367E-04	14.62
0.8007136					
	-0.09652	13.55			
0.8007136					
	-0.09652	13.54			
0.8007136					
	-0.09652	13.63			
0.8007136					
	-0.09652	13.42			
0.8007136					
	-0.09652	13.53			
0.8007136					
	-0.09652	13.49			
0.8007136					
	-0.09652	13.57			
0.8007136					
	-0.09652	13.62			
0.8007136					
	-0.09652	13.67			
1.000892					
	0.00039	14.68			
1.000892					
	0.00039	14.52			
1.000892					
	0.00039	14.57			
1.000892					
	0.00039	14.53			
1.000892					
	0.00039	14.37			
1.000892					
	0.00039	14.34			
1.000892					
	0.00039	14.32			
1.000892					
	0.00039	14.14			
1.000892					
	0.00039	14.68			
1.000892					
	0.00039	14.68			
1.000892					
	0.00039	14.37			
1.000892					
	0.00039	14.53			
1.000892					
	0.00039	14.43			
1.000892					
	0.00039	14.47			
1.000892					
	0.00039	14.5			
1.000892					
	0.00039	14.3			
1.000892					
	0.00039	14.37			
1.000892					
	0.00039	14.57			
1.000892					
	0.00039	14.72			
1.000892					
	0.00039	14.63			
1.000892					
	0.00039	14.56			
1.000892					
	0.00039	14.69			
1.000892					
	0.00039	14.56			
1.000892					
	0.00039	14.62			

1.000892		
0.00039	14.67	
1.000892		
0.00039	14.32	
1.000892		
0.00039	14.48	
1.000892		
0.00039	14.53	
1.000892		
0.00039	14.52	
1.000892		
0.00039	14.59	
1.000892		
0.00039	14.47	
1.000892		
0.00039	14.42	
1.000892		
0.00039	14.39	
1.000892		
0.00039	14.32	
1.000892		
0.00039	14.52	
1.000892		
0.00039	14.43	
1.000892		
0.00039	14.56	
1.000892		
0.00039	14.54	
1.000892		
0.00039	14.52	
1.000892		
0.00039	14.73	
1.000892		
0.00039	14.7	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.48	
1.000892		
0.00039	14.47	
1.000892		
0.00039	14.35	
1.251115		
0.0973	15.59	
1.251115		
0.0973	15.64	
1.251115		
0.0973	15.72	
1.251115		
0.0973	15.32	
1.251115		
0.0973	15.37	
1.251115		
0.0973	15.55	
1.251115		
0.0973	15.45	
1.251115		
0.0973	15.3	
1.251115		
0.0973	15.5	
1.561311		
0.19349	16.42	
1.561311		
0.19349	16.48	
1.561311		
0.19349	16.55	
1.561311		
0.19349	16.38	
1.561311		
0.19349	16.59	
1.561311		
0.19349	16.52	
1.561311		
0.19349	16.38	
1.561311		
0.19349	16.58	
1.561311		
0.19349	16.63	

Análisis de Variancia

Variacion	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	87.8509	87.8509	5755.47	p<0.01
linealidad	3	.0158	.0053	.35	lineal
Entre dosis	4	87.8667			
Error	76	1.1601	.0153		

total

80

89.0268

Ecuación de la recta logdosis: $y = -14.50982 + 10.21002 \log x$

Efecto promedio del problema 14.50222

Error standard 0.0296736

Equivalencia de efecto 0.9982876 del standard = 1.000892 del problema

Potencia Relativa = 99.73978 del standard = una del problema

Contenido del problema = 9973.979 por ciento

Límite superior 95% = 10024.43 por ciento

Límite inferior 95% = 9923.778 por ciento

Regresión significativa. Linearidad válida.

4.6.- Muestra N°6.

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.67578 + 10.12331 \log x$

Efecto promedio del problema 14.68222

Error standard 2.222137E-02

Equivalencia de efecto 1.001467 del standard = 1.000892 del problema

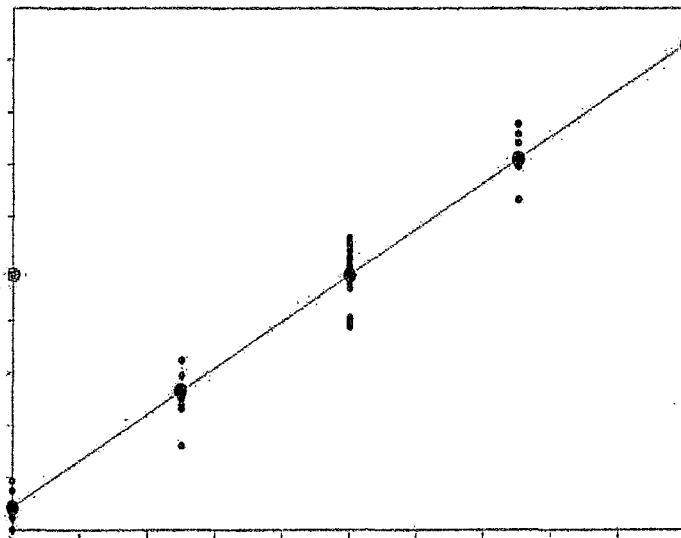
Potencia Relativa = 100.0575 del standard = una del problema

Contenido del problema = 10005.75 por ciento

Limite superior 95% = 10043.95 por ciento

Limite inferior 95% = 9967.689 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Presicion Dermicol Comp. crema (escala logarítmica)

Patron ●
Problema ⊗

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.94	1.000892	3.872367E-04	14.65
0.6405709	-0.19343	12.63	1.000892	3.872367E-04	14.63
0.6405709	-0.19343	12.64	1.000892	3.872367E-04	14.7
0.6405709	-0.19343	12.63	1.000892	3.872367E-04	14.62
0.6405709	-0.19343	12.53	1.000892	3.872367E-04	14.78
0.6405709	-0.19343	12.64	1.000892	3.872367E-04	14.62
0.6405709	-0.19343	12.53	1.000892	3.872367E-04	14.78
0.6405709	-0.19343	12.86	1.000892	3.872367E-04	14.81
0.6405709	-0.19343	12.94	1.000892	3.872367E-04	14.55
0.8007136	-0.09652	13.96			
0.8007136	-0.09652	13.65			
0.8007136	-0.09652	13.63			
0.8007136	-0.09652	13.64			
0.8007136	-0.09652	13.58			
0.8007136	-0.09652	13.65			
0.8007136	-0.09652	13.24			
0.8007136	-0.09652	13.83			
0.8007136	-0.09652	13.55			
1.000892	0.00039	14.61			
1.000892	0.00039	14.31			
1.000892	0.00039	14.94			
1.000892	0.00039	14.31			
1.000892	0.00039	14.57			
1.000892	0.00039	14.94			
1.000892	0.00039	14.61			
1.000892	0.00039	14.83			
1.000892	0.00039	14.63			
1.000892	0.00039	14.82			
1.000892	0.00039	14.64			
1.000892	0.00039	14.76			
1.000892	0.00039	14.32			
1.000892	0.00039	14.6			
1.000892	0.00039	14.93			
1.000892	0.00039	14.32			
1.000892	0.00039	14.94			
1.000892	0.00039	14.82			
1.000892	0.00039	14.94			
1.000892	0.00039	14.8			
1.000892	0.00039	14.73			
1.000892	0.00039	14.64			
1.000892	0.00039	14.99			
1.000892	0.00039	14.24			

1.000892		
0.00039	14.64	
1.000892		
0.00039	14.74	
1.000892		
0.00039	14.81	
1.000892		
0.00039	14.63	
1.000892		
0.00039	14.94	
1.000892		
0.00039	14.83	
1.000892		
0.00039	14.95	
1.000892		
0.00039	14.66	
1.000892		
0.00039	14.63	
1.000892		
0.00039	14.84	
1.000892		
0.00039	14.6	
1.000892		
0.00039	14.8	
1.000892		
0.00039	14.61	
1.000892		
0.00039	14.93	
1.000892		
0.00039	14.89	
1.000892		
0.00039	14.63	
1.000892		
0.00039	14.64	
1.000892		
0.00039	14.71	
1.000892		
0.00039	14.61	
1.000892		
0.00039	14.96	
1.000892		
0.00039	14.28	
1.251115		
0.0973	15.66	
1.251115		
0.0973	15.6	
1.251115		
0.0973	15.64	
1.251115		
0.0973	15.88	
1.251115		
0.0973	15.32	
1.251115		
0.0973	15.96	
1.251115		
0.0973	15.65	
1.251115		
0.0973	15.8	
1.251115		
0.0973	15.62	
1.561311		
0.19349	16.31	
1.561311		
0.19349	16.86	
1.561311		
0.19349	16.65	
1.561311		
0.19349	16.84	
1.561311		
0.19349	16.16	
1.561311		
0.19349	16.31	
1.561311		
0.19349	16.94	
1.561311		
0.19349	16.55	
1.561311		
0.19349	16.6	

Análisis de Variancia

Variacion	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	86.3651	86.3651	2017.36	p<0.01
linearidad	3	.0912	.0304	.71	linear
Entre dosis	4	86.4563			
Error	76	3.2536	.0428		

total 80 89.7099

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.67578 + 10.12331 \log x$
Efecto promedio del problema 14.68222
Error standard 2.222137E-02

Equivalencia de efecto 1.001467 del standard = 1.000892 del problema
Pótenca Relativa = 100.0575 del standard = una del problema
Contenido del problema = 10005.75 por ciento
Limite superior 95% = 10043.95 por ciento
Limite inferior 95% = 9967.689 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

4.7.- Muestra N°7

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.50957 + 10.23991 \log x$

Efecto promedio del problema 14.51

Error standard 3.013314E-02

Equivalencia de efecto 1.000097 del standard = 1.000892 del problema

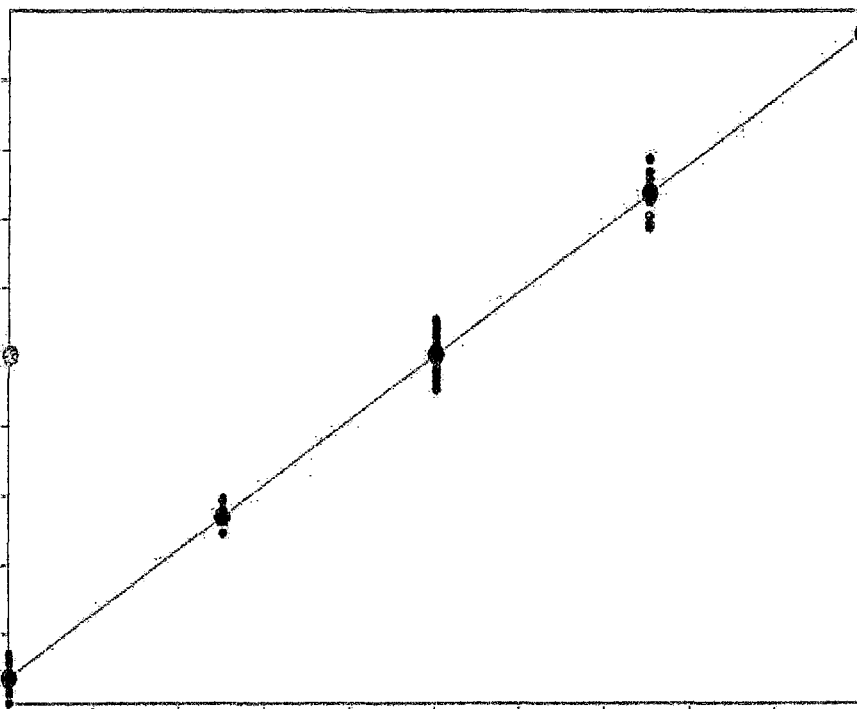
Potencia Relativa = 99.9206 del standard = una del problema

Contenido del problema = 9992.061 por ciento

Limite superior 95% = 10043.24 por ciento

Limite inferior 95% = 9941.141 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron ●
Problema ⊗

POTENCIA.ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp: Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709					
	-0.19343	12.67	1.000892	3.872367E-04	14.44
0.6405709					
	-0.19343	12.57	1.000892	3.872367E-04	14.4
0.6405709					
	-0.19343	12.48	1.000892	3.872367E-04	14.36
0.6405709					
	-0.19343	12.53	1.000892	3.872367E-04	14.6
0.6405709					
	-0.19343	12.45	1.000892	3.872367E-04	14.5
0.6405709					
	-0.19343	12.66	1.000892	3.872367E-04	14.64
0.6405709					
	-0.19343	12.43	1.000892	3.872367E-04	14.37
0.6405709					
	-0.19343	12.37	1.000892	3.872367E-04	14.64
0.6405709					
	-0.19343	12.62	1.000892	3.872367E-04	14.64
0.8007136					
	-0.09652	13.53			
0.8007136					
	-0.09652	13.49			
0.8007136					
	-0.09652	13.42			
0.8007136					
	-0.09652	13.62			
0.8007136					
	-0.09652	13.57			
0.8007136					
	-0.09652	13.55			
0.8007136					
	-0.09652	13.54			
0.8007136					
	-0.09652	13.63			
0.8007136					
	-0.09652	13.42			
1.000892					
	0.00039	14.37			
1.000892					
	0.00039	14.34			
1.000892					
	0.00039	14.32			
1.000892					
	0.00039	14.43			
1.000892					
	0.00039	14.53			
1.000892					
	0.00039	14.37			
1.000892					
	0.00039	14.69			
1.000892					
	0.00039	14.66			
1.000892					
	0.00039	14.68			
1.000892					
	0.00039	14.52			
1.000892					
	0.00039	14.57			
1.000892					
	0.00039	14.53			
1.000892					
	0.00039	14.67			
1.000892					
	0.00039	14.62			
1.000892					
	0.00039	14.56			
1.000892					
	0.00039	14.69			
1.000892					
	0.00039	14.56			
1.000892					
	0.00039	14.63			
1.000892					
	0.00039	14.72			
1.000892					
	0.00039	14.57			
1.000892					
	0.00039	14.37			
1.000892					
	0.00039	14.3			
1.000892					
	0.00039	14.5			
1.000892					
	0.00039	14.47			

1.000892		
0.00039	14.43	
1.000892		
0.00039	14.53	
1.000892		
0.00039	14.37	
1.000892		
0.00039	14.69	
1.000892		
0.00039	14.4	
1.000892		
0.00039	14.35	
1.000892		
0.00039	14.47	
1.000892		
0.00039	14.48	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.7	
1.000892		
0.00039	14.73	
1.000892		
0.00039	14.32	
1.000892		
0.00039	14.48	
1.000892		
0.00039	14.53	
1.000892		
0.00039	14.52	
1.000892		
0.00039	14.59	
1.000892		
0.00039	14.47	
1.000892		
0.00039	14.42	
1.000892		
0.00039	14.39	
1.000892		
0.00039	14.32	
1.000892		
0.00039	14.52	
1.251115		
0.0973	15.64	
1.251115		
0.0973	15.72	
1.251115		
0.0973	15.5	
1.251115		
0.0973	15.3	
1.251115		
0.0973	15.45	
1.251115		
0.0973	15.55	
1.251115		
0.0973	15.37	
1.251115		
0.0973	15.32	
1.251115		
0.0973	15.6	
1.561311		
0.19349	16.38	
1.561311		
0.19349	16.58	
1.561311		
0.19349	16.63	
1.561311		
0.19349	16.52	
1.561311		
0.19349	16.59	
1.561311		
0.19349	16.42	
1.561311		
0.19349	16.48	
1.561311		
0.19349	16.55	
1.561311		
0.19349	16.38	

Análisis de Variancia

Variacion	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	88.3661	88.3661	6224.98	p<0.01
linearidad	3	.0051	.0017	.12	linear
Entre dosis	4	88.3712			
Error	76	1.0789	.0142		

total 80 89.45

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.50957 + 10.23991 \log x$

Efecto promedio del problema 14.51

Error standard 3.013314E-02

Equivalencia de efecto 1.000097 del standard = 1.000892 del problema

Potencia Relativa = 99.9206 del standard = una del problema

Contenido del problema = 9992.061 por ciento

Límite superior 95% = 10043.24 por ciento

Límite inferior 95% = 9941.141 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

4.8. Muestra N°8.

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.6787 + 10.25877 \log x$

Efecto promedio del problema 14.68444

Error standard 3.520279E-02

Equivalencia de efecto 1.001291 del standard = 1.000892 del problema

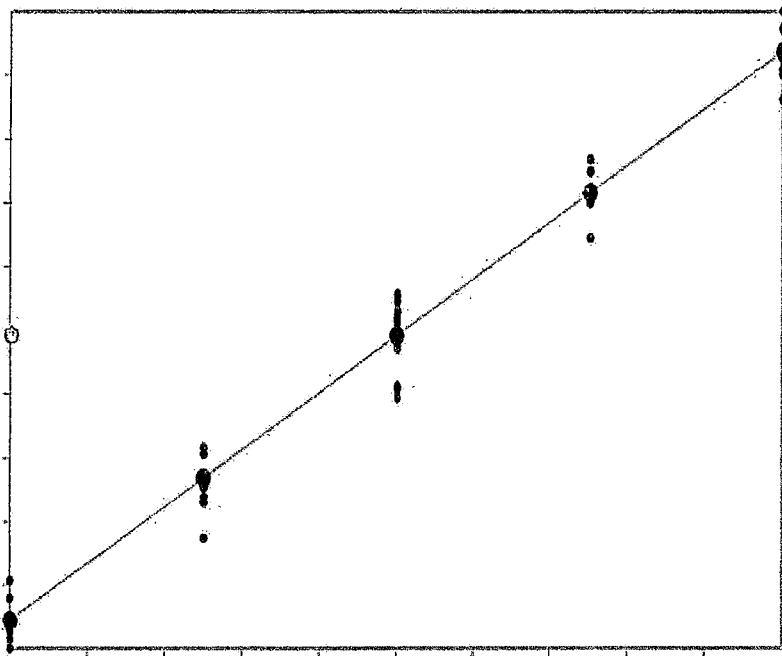
Potencia Relativa = 100.0398 del standard = una del problema

Contenido del problema = 10003.98 por ciento

Limite superior 95% = 10063.76 por ciento

Limite inferior 95% = 9944.561 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Presicion Dermicol Comp. Crema (escala logaritmica)

Patron ●
Problema ○

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Precision Dermicol Comp. Crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709					
	-0.19343	12.62	1.000892	3.872367E-04	14.54
0.6405709					
	-0.19343	12.56	1.000892	3.872367E-04	14.56
0.6405709					
	-0.19343	12.5	1.000892	3.872367E-04	14.58
0.6405709					
	-0.19343	12.56	1.000892	3.872367E-04	14.63
0.6405709					
	-0.19343	12.63	1.000892	3.872367E-04	14.69
0.6405709					
	-0.19343	12.67	1.000892	3.872367E-04	14.59
0.6405709					
	-0.19343	12.62	1.000892	3.872367E-04	14.76
0.6405709					
	-0.19343	12.97	1.000892	3.872367E-04	14.89
0.6405709					
	-0.19343	12.85	1.000892	3.872367E-04	14.92
0.8007136					
	-0.09652	13.56			
0.8007136					
	-0.09652	13.63			
0.8007136					
	-0.09652	13.68			
0.8007136					
	-0.09652	13.9			
0.8007136					
	-0.09652	13.69			
0.8007136					
	-0.09652	13.62			
0.8007136					
	-0.09652	13.27			
0.8007136					
	-0.09652	13.86			
0.8007136					
	-0.09652	13.52			
1.000892					
	0.00039	14.93			
1.000892					
	0.00039	14.61			
1.000892					
	0.00039	14.3			
1.000892					
	0.00039	14.65			
1.000892					
	0.00039	14.32			
1.000892					
	0.00039	14.92			
1.000892					
	0.00039	14.64			
1.000892					
	0.00039	14.8			
1.000892					
	0.00039	14.64			
1.000892					
	0.00039	14.85			
1.000892					
	0.00039	14.61			
1.000892					
	0.00039	14.73			
1.000892					
	0.00039	14.31			
1.000892					
	0.00039	14.63			
1.000892					
	0.00039	14.96			
1.000892					
	0.00039	14.33			
1.000892					
	0.00039	14.97			
1.000892					
	0.00039	14.8			
1.000892					
	0.00039	14.92			
1.000892					
	0.00039	14.84			
1.000892					
	0.00039	14.25			
1.000892					
	0.00039	14.65			
1.000892					
	0.00039	14.7			
1.000892					
	0.00039	14.8			

1.000892
 0.00039 14.6
 1.000892
 0.00039 14.92
 1.000892
 0.00039 14.83
 1.000892
 0.00039 14.92
 1.000892
 0.00039 14.61
 1.000892
 0.00039 14.64
 1.000892
 0.00039 14.83
 1.000892
 0.00039 14.61
 1.000892
 0.00039 14.79
 1.000892
 0.00039 14.59
 1.000892
 0.00039 14.97
 1.000892
 0.00039 14.61
 1.000892
 0.00039 14.7
 1.000892
 0.00039 14.61
 1.000892
 0.00039 14.61
 1.000892
 0.00039 14.86
 1.000892
 0.00039 14.93
 1.000892
 0.00039 14.81
 1.000892
 0.00039 14.83
 1.000892
 0.00039 14.76
 1.000892
 0.00039 14.81
 1.251115
 0.0973 15.91
 1.251115
 0.0973 15.36
 1.251115
 0.0973 15.63
 1.251115
 0.0973 15.62
 1.251115
 0.0973 15.61
 1.251115
 0.0973 15.83
 1.251115
 0.0973 15.63
 1.251115
 0.0973 15.82
 1.251115
 0.0973 15.6
 1.561311
 0.19349 16.63
 1.561311
 0.19349 16.81
 1.561311
 0.19349 16.33
 1.561311
 0.19349 16.94
 1.561311
 0.19349 16.5
 1.561311
 0.19349 16.54
 1.561311
 0.19349 16.6
 1.561311
 0.19349 16.33
 1.561311
 0.19349 16.83

Análisis de Variancia:

Variacion	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	88.6919	88.6919	2557.49	p<0.01
linealidad	3	.092	.0307	.88	linear
Entre dosis	4	88.7839			
Error	76	2.6356	.0347		

total 80 91.4195

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.6787 + 10.25877 \log x$
Efecto promedio del problema 14.68444
Error standard 3.520279E-02

Equivalencia de efecto 1.001291 del standard = 1.000892 del problema
Potencia Relativa = 100.0398 del standard = una del problema
Contenido del problema = 10003.98 por ciento
Limite superior 95% = 10063.76 por ciento
Limite inferior 95% = 9944.561 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

4.9.- Muestra N°9.

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol comp. crema (de acuerdo a la USP)

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.51777 + 10.47122 \log x$

Efecto promedio del problema 14.54444

Error standard 4.244172E-02

Equivalencia de efecto 1.005883 del standard = 1.000892 del problema

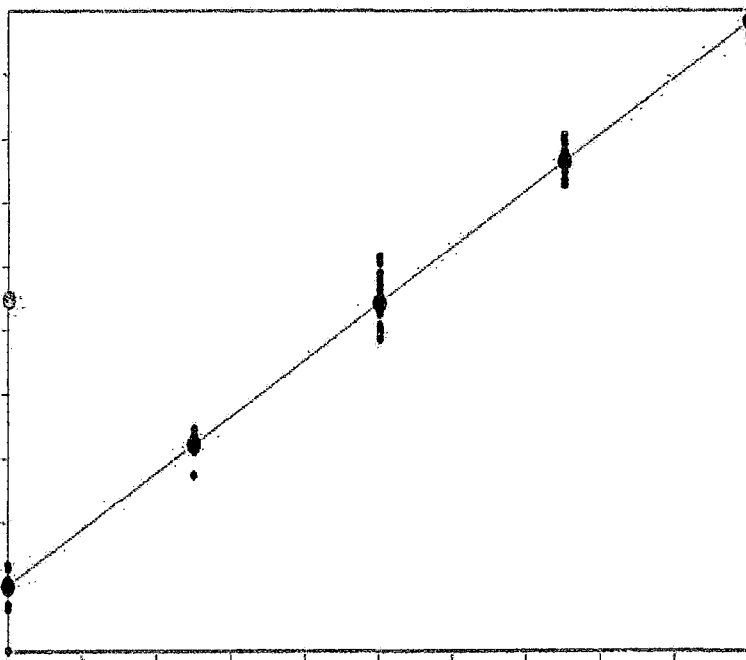
Potencia Relativa = 100.4986 del standard = una del problema

Conenido del problema = 10049.87 por ciento

Limite superior 95% = 10120.83 por ciento

Limite inferior 95% = 9979.394 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.



Dosis de Parametro de Presicion Dermicol comp. crema (escala logaritmica)

Patron ●
Problema ○

POTENCIA ANTIBIOTICA de Parametro de Presicion Dermicol comp. crema (de acuerdo a la USP)

DATOS DEL STANDARD			DATOS DEL PROBLEMA		
Dosis	logDosis	Efecto	dosis	Logdosis	Efecto
0.6405709	-0.19343	12.03	1.000892	3.872367E-04	14.36
0.6405709	-0.19343	12.36	1.000892	3.872367E-04	14.58
0.6405709	-0.19343	12.54	1.000892	3.872367E-04	14.72
0.6405709	-0.19343	12.62	1.000892	3.872367E-04	14.67
0.6405709	-0.19343	12.51	1.000892	3.872367E-04	14.29
0.6405709	-0.19343	12.33	1.000892	3.872367E-04	14.79
0.6405709	-0.19343	12.47	1.000892	3.872367E-04	14.42
0.6405709	-0.19343	12.64	1.000892	3.872367E-04	14.46
0.6405709	-0.19343	12.51	1.000892	3.872367E-04	14.61
0.8007136	-0.09652	13.29			
0.8007136	-0.09652	13.46			
0.8007136	-0.09652	13.57			
0.8007136	-0.09652	13.62			
0.8007136	-0.09652	13.58			
0.8007136	-0.09652	13.46			
0.8007136	-0.09652	13.52			
0.8007136	-0.09652	13.49			
0.8007136	-0.09652	13.54			
1.000892	0.00039	14.27			
1.000892	0.00039	14.29			
1.000892	0.00039	14.36			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.53			
1.000892	0.00039	14.48			
1.000892	0.00039	14.46			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.52			
1.000892	0.00039	14.47			
1.000892	0.00039	14.74			
1.000892	0.00039	14.36			
1.000892	0.00039	14.58			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.53			
1.000892	0.00039	14.46			
1.000892	0.00039	14.52			
1.000892	0.00039	14.35			
1.000892	0.00039	14.62			
1.000892	0.00039	14.85			
1.000892	0.00039	14.65			
1.000892	0.00039	14.66			
1.000892	0.00039	14.7			
1.000892	0.00039	14.36			

1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.65	
1.000892		
0.00039	14.66	
1.000892		
0.00039	14.52	
1.000892		
0.00039	14.53	
1.000892		
0.00039	14.81	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.53	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.53	
1.000892		
0.00039	14.55	
1.000892		
0.00039	14.46	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.45	
1.000892		
0.00039	14.44	
1.000892		
0.00039	14.71	
1.000892		
0.00039	14.62	
1.000892		
0.00039	14.53	
1.000892		
0.00039	14.36	
1.000892		
0.00039	14.55	
1.000892		
0.00039	14.32	
1.251115		
0.0973	15.61	
1.251115		
0.0973	15.54	
1.251115		
0.0973	15.46	
1.251115		
0.0973	15.37	
1.251115		
0.0973	15.49	
1.251115		
0.0973	15.69	
1.251115		
0.0973	15.66	
1.251115		
0.0973	15.72	
1.251115		
0.0973	15.4	
1.561311		
0.19349	16.49	
1.561311		
0.19349	16.51	
1.561311		
0.19349	16.39	
1.561311		
0.19349	16.38	
1.561311		
0.19349	16.62	
1.561311		
0.19349	16.46	
1.561311		
0.19349	16.53	
1.561311		
0.19349	16.58	
1.561311		
0.19349	16.44	

Análisis de Variancia

Variacion	gl	Suma de cuadrados	Variancia	F	Significado
regresion	1	92.4034	92.4034	5352.15	p<0.01
linearidad	3	.0619	.0206	1.19	linear
Entre dosis	4	92.4653			
Error	76	1.3121	.0173		

total 80 93.7774

Ecuacion de la recta logdosis: $y = 14.51777 + 10.47122 \log x$
Efecto promedio del problema 14.54444
Error standard 4.244172E-02

Equivalencia de efecto 1.005883 del standard = 1.000892 del problema
Potencia Relativa = 100.4986 del standard = una del problema.
Contenido del problema = 10049.87 por ciento
Limite superior 95% = 10120.83 por ciento
Limite inferior 95% = 9979.394 por ciento

Regresion significativa. Linearidad valida.

ANEXO N°5
FOTOGRAFIAS DE LAS PRUEBAS

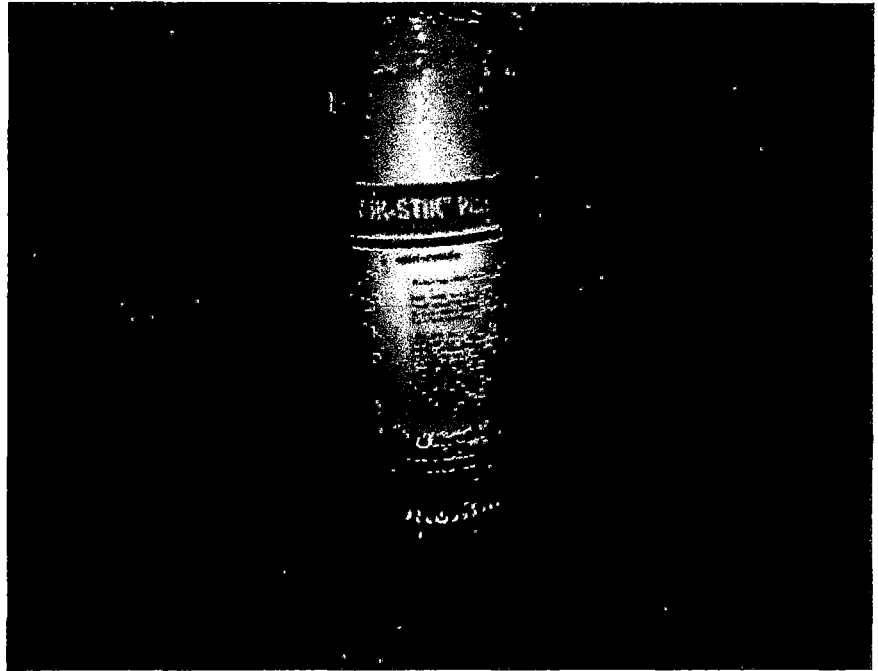


FOTO N° 1 : Vista de la cepa Liofilizada de S. epidermidis

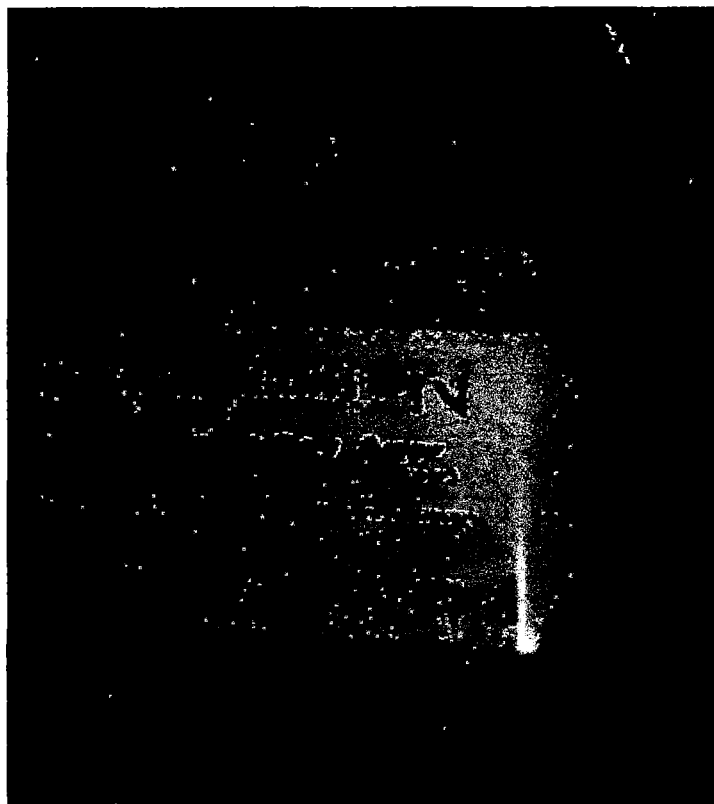


FOTO N° 2: Vista del Medio de Cultivo usado.



FOTO N° 3: Vista del Sachet liofilizado de *S. epidermidis*



FOTO N° 4: Vista del Cultivo del *S. epidermidis* en tubos de ensayo

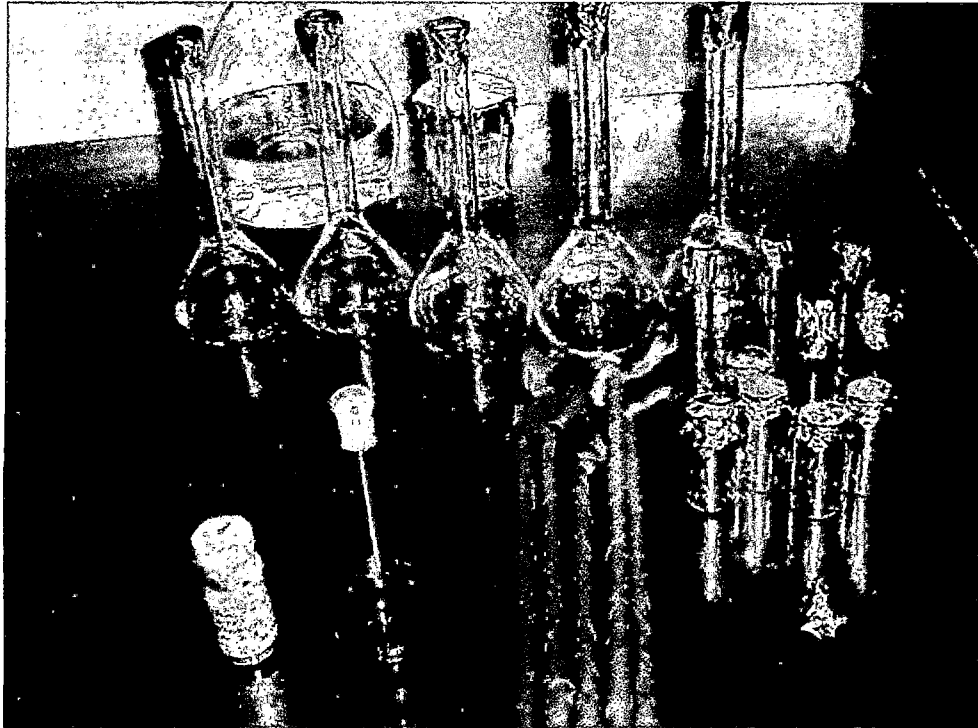


FOTO N° 5: Vista de algunos de los materiales usados durante el ensayo.



FOTO N° 6: Vista de algunos de los materiales usados durante el ensayo.

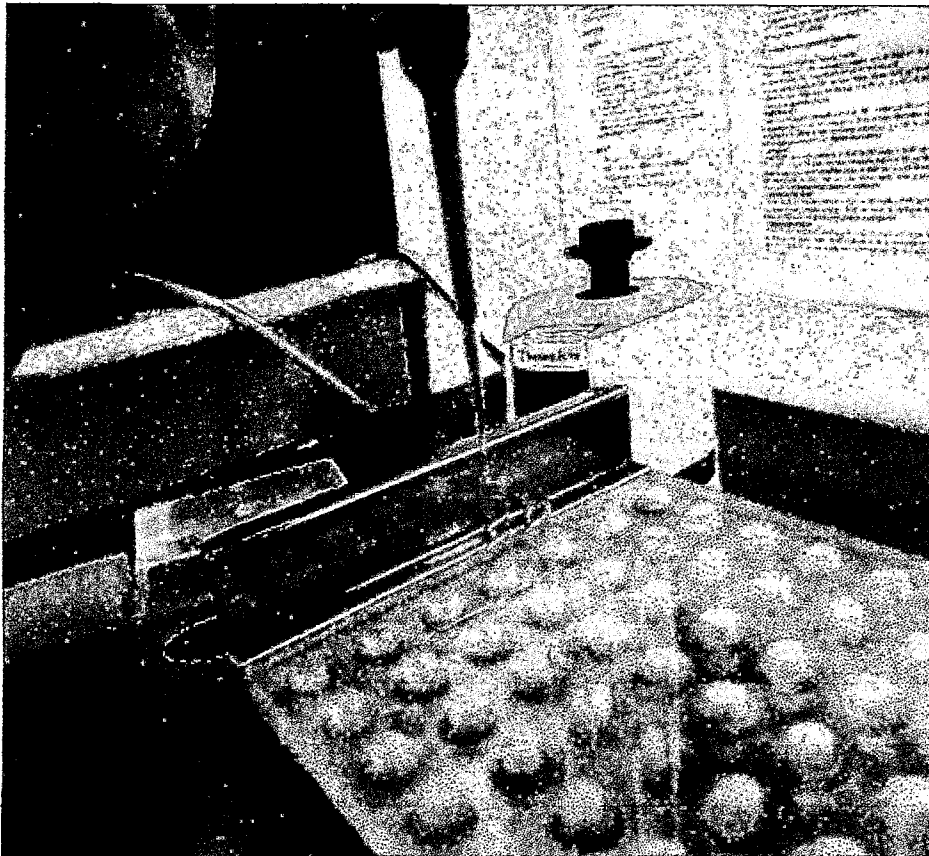


FOTO N° 7: Vista del Ensayo de Confirmación de la Cepa de *S. epidermidis*.



FOTO N° 8: Vista del Proceso de ensayo de Confirmación de la Cepa *S. epidermidis*.

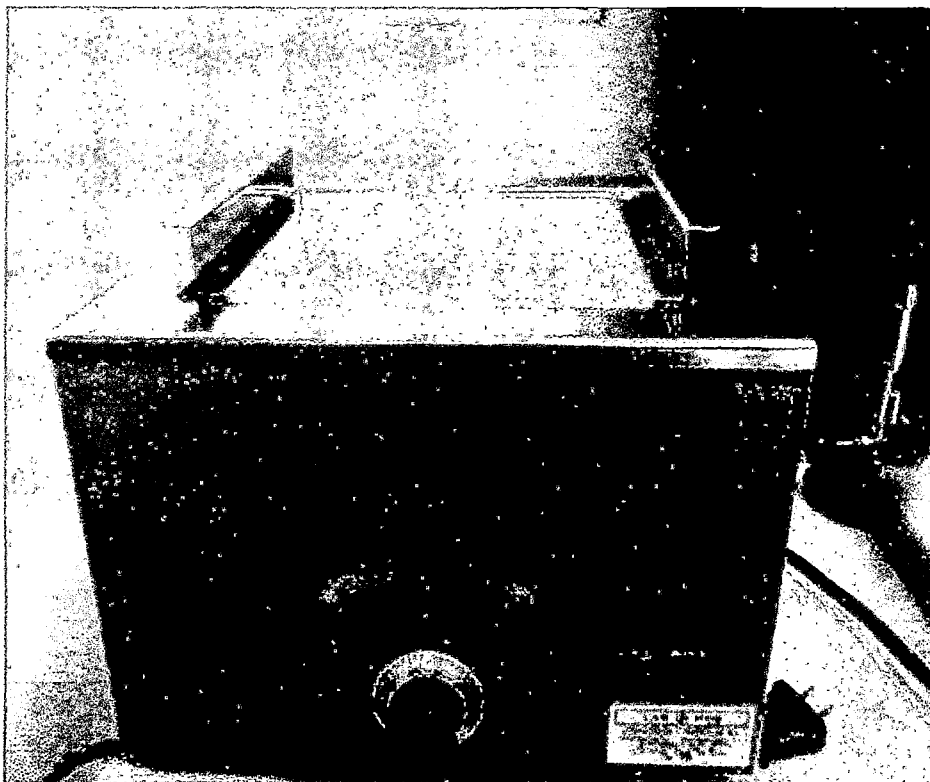


FOTO N° 9: Vista del Ensayo de Confirmación de la Coagulasa en la Cepa de *S. epidermidis*.

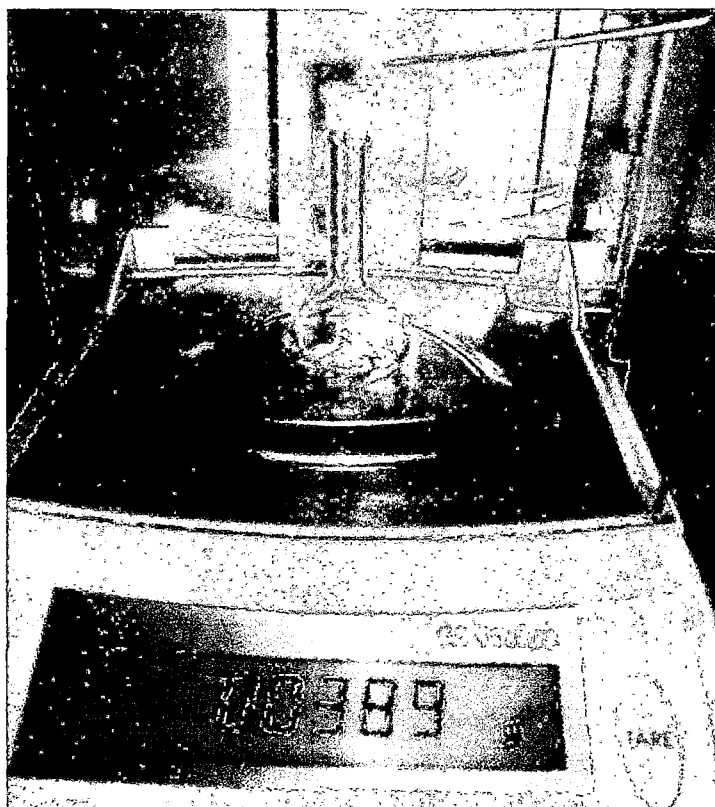


FOTO N° 10: Vista de la Pesada del estándar de Gentamicina.

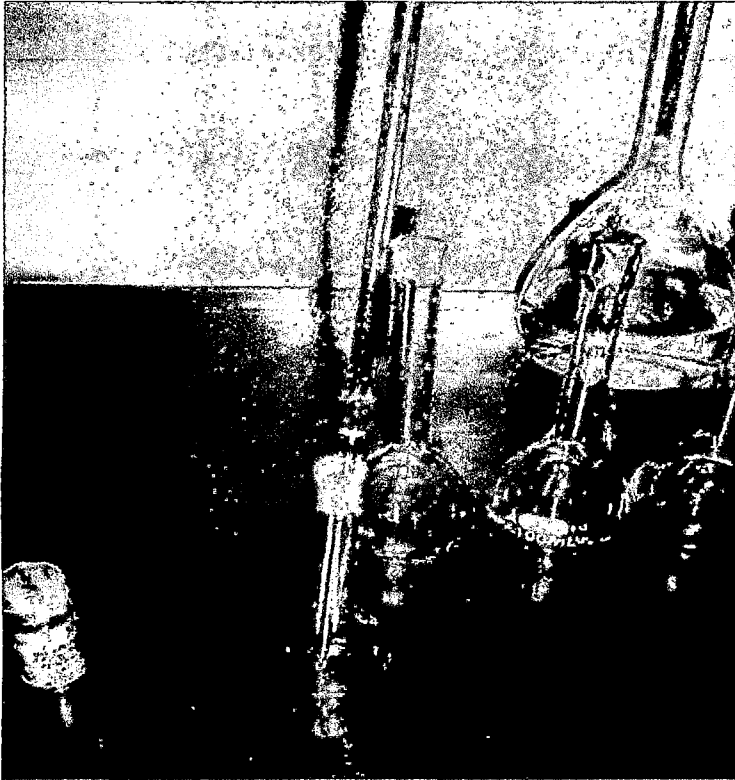


FOTO N° 11: Vista de la Preparación del Estándar de Gentamicina..

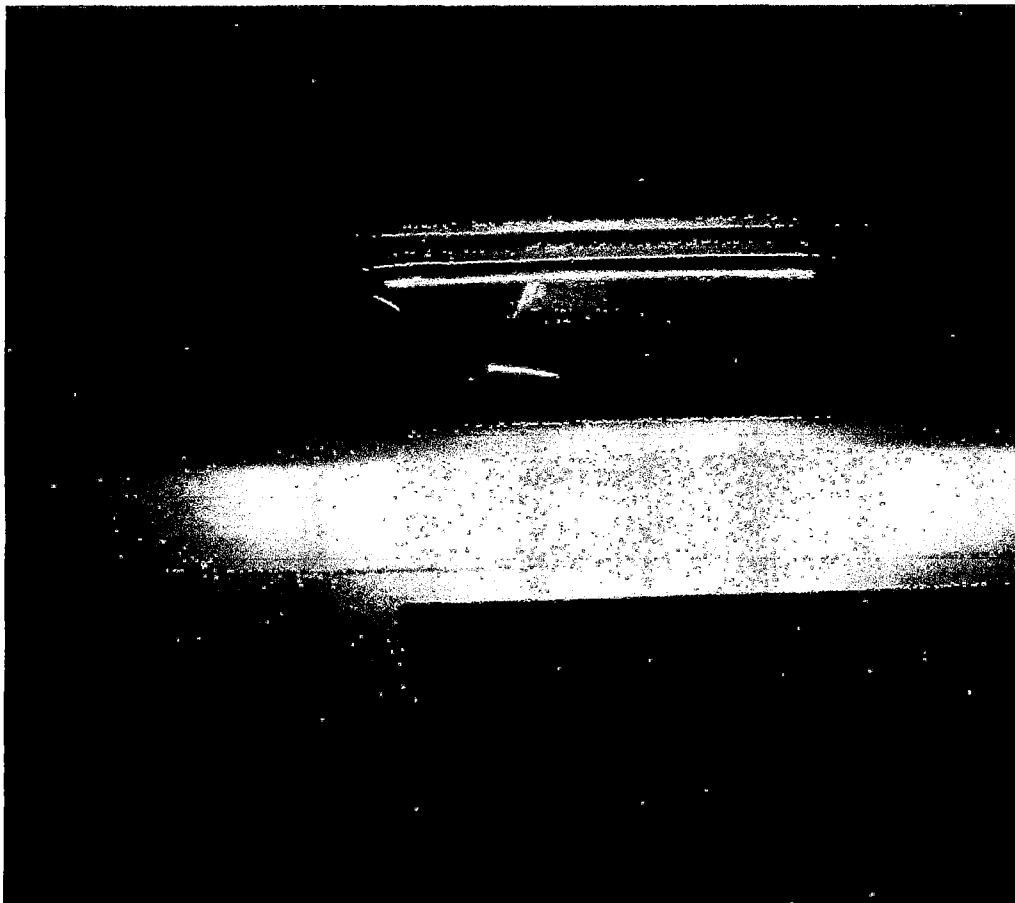


FOTO N° 12: Vista del uso del Sonicador en la Preparación del Estándar.



FOTO N° 13: Proceso de Inoculación en los Cilindros.



FOTO N° 14: Vista de las placas listas para ingresar a la Incubadora.

FOTO N° 15: Vista de la Lectura del Diámetro de los Halos de Inhibición.

