



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA

Análisis del efecto de las condiciones de almacenamiento en establecimientos farmacéuticos de la costa, sierra y selva sobre la calidad y estabilidad de polvos para suspensión oral de Amoxicilina 250mg/5 mL genéricos de 3 laboratorios nacionales.

Tesis para optar el Título de Químico  
Farmacéutico

Consuelo Del Pilar Vega Zambrano

Lima-Perú

2019



## **MIEMBROS DEL JURADO**

Presidente: Dr. José Aliaga Arauco

Vocal: PhD. Mónica Pajuelo Travezaño

Secretario: MBA. Q.F. Gustavo Bravo Orellana

## **ASESOR**

Leon Faustino Villegas Vilchez, Msc.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios, sobre todas las cosas, porque desde mi concepción no me ha abandonado, dándome lo más preciado: la vida y el amor de mi familia.

Le doy gracias a mis padres, Matilde y Victor, por entender mi vocación y por cada segundo de su vida invertido en trabajar para darnos una educación de calidad.

A mi hermano, Victor, que llena mis días de alegría, orgullo y sabiduría; y por el cual lucho por ser mejor cada día. Y a mis tíos, por contribuir por mi crecimiento personal y profesional.

A mis futuros colegas inmersos protagonistas de la industria farmacéutica nacional cuyas lecciones enriquecieron este trabajo.

A los miembros del Laboratorio de Control de Calidad (UPCH), en especial, al Q.F. Erik Olivar Gallegos por sus conocimientos y gran experticia compartidos.

Al Dr. José Aliaga, mi gran mentor, apostar por mí y por contribuir en gran medida con mi crecimiento profesional y personal.

Darle las gracias infinitas a mi asesor Msc. Leon Villegas Vilchez por su confianza al permitirme realizar mi tesis en el Servicio de Control de Calidad y, sobre todo, por sus enseñanzas y franqueza siempre presentes desde mi época de estudiante.

## CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN .....	1
II.	MARCO TEÓRICO .....	3
2.1.	MARCO LEGAL .....	3
2.2.	AMOXICILINA TRIHIDRATO .....	6
2.2.1.	Características generales .....	6
2.2.2.	Farmacocinética .....	7
2.2.4.	Uso clínico .....	8
2.2.5.	Factores que afectan la estabilidad de la amoxicilina .....	8
2.2.6.	Alertas nacionales de polvos para suspensión oral de amoxicilina no conformes y falsificados.....	9
2.3.	SUSPENSIONES .....	11
2.3.1.	Clasificación de las suspensiones.....	11
2.3.2.	Polvos para suspensión oral .....	11
2.3.3.	Atributos de calidad de polvos para suspensión .....	12
2.3.4.	Consideraciones en la formulación .....	13
III.	JUSTIFICACIÓN .....	16
IV.	HIPÓTESIS .....	17
V.	OBJETIVOS .....	17
5.1	Objetivo General .....	17
5.2	Objetivos Específicos.....	17
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS .....	18
6.1	EQUIPOS, REACTIVOS Y MATERIALES DE VIDRIO.....	18
6.2	OBTENCIÓN Y MANEJO DE LAS MUESTRAS .....	18
6.3	ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS .....	19
6.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23

VII. RESULTADOS.....	24
7.1. MUESTRAS PARA ESTUDIO .....	24
7.2. PRUEBAS DE VERIFICACIÓN .....	25
7.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD .....	29
7.3.1 DESCRIPCIÓN DE LAS MUESTRAS ANALIZADAS.....	29
7.3.2 VOLUMEN DE ENTREGA .....	32
7.3.3 PH DE MUESTRAS ANALIZADAS.....	33
7.3.4 DOSAJE PROMEDIO DE AMOXICILINA TRIHIDRATO.....	34
VIII. DISCUSIÓN .....	36
IX. CONCLUSIONES .....	41
X. RECOMENDACIONES .....	42
XI. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....	43
XII. ANEXOS .....	48

## LISTA DE FIGURAS

- ✓ **Figura 1.** Cromatograma de la muestra en condiciones normales para la prueba de especificidad de amoxicilina trihidrato 250mg/5mL.
  
- ✓ **Figura 2.** Cromatograma de la muestra sometida a termólisis a 80°C por 15 horas para la prueba de especificidad de amoxicilina trihidrato 250mg/5mL.
  
- ✓ **Figura 3.** Cromatograma de la muestra sometida a luz UV por 15 horas para la prueba de especificidad de amoxicilina trihidrato 250mg/5mL.



## LISTA DE TABLAS

- ✓ **Tabla 1.** Alertas en el Perú de polvos para suspensión oral de amoxicilina (Elaboración propia basada en datos del Observatorio de Calidad)
- ✓ **Tabla 2:** Información sobre las muestras en estudio.
- ✓ **Tabla 3:** Resultados de la prueba de repetibilidad
- ✓ **Tabla 4.** Resultados de la prueba de especificidad
- ✓ **Tabla 5.** Resultados de la descripción de las muestras.
- ✓ **Tabla 6.** Volumen de entrega de lotes analizados
- ✓ **Tabla 7.** Resultados de la medición de pH
- ✓ **Tabla 8.** Dosaje promedio de amoxicilina trihidrato

## LISTA DE ANEXOS

- ✓ **ANEXO 1:** CERTIFICADO USP DEL ESTÁNDAR DE AMOXICILINA TRIHIDRATO USP
- ✓ **ANEXO 2:** RESULTADOS DEL MONITOREO DIARIO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA EN LIMA
- ✓ **ANEXO 3:** RESULTADOS DEL MONITOREO DIARIO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA EN HUARAZ
- ✓ **ANEXO 4:** RESULTADOS DEL MONITOREO DIARIO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA EN TARAPOTO
- ✓ **ANEXO 5:** RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE INICIAL A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN
- ✓ **ANEXO 6:** RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO AL MES DE ALMACENAMIENTO EN LIMA, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN
- ✓ **ANEXO 7:** RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO A LOS 3 MESES DE ALMACENAMIENTO EN LIMA, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN
- ✓ **ANEXO 8:** RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO AL MES DE ALMACENAMIENTO EN HUARAZ, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN
- ✓ **ANEXO 9:** RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO A LOS 3 MESES DE ALMACENAMIENTO EN HUARAZ, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN
- ✓ **ANEXO 10:** RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO AL MES DE ALMACENAMIENTO EN TARAPOTO, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN
- ✓ **ANEXO 11:** RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO A LOS 3 MESES DE ALMACENAMIENTO EN TARAPOTO, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN
- ✓ **ANEXO 12.** TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ESPECIFICIDAD PARA LA VERIFICACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA

- ✓ **ANEXO 13.** TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE VOLUMEN DE ENTREGA
- ✓ **ANEXO 14.** TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE PH
- ✓ **ANEXO 15.** PRUEBA “T” DE STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS DE LOS DOSAJES INICIALES Y AL MES DE ALMACENAMIENTO (LIMA, HUARAZ Y TARAPOTO).
- ✓ **ANEXO 16.** PRUEBA “T” DE STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS DE LOS DOSAJES INICIALES Y A LOS 3 MESES DE ALMACENAMIENTO (LIMA, HUARAZ Y TARAPOTO).
- ✓ **ANEXO 17.** PRUEBA “T” DE STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS DE LOS DOSAJES INICIALES Y A LOS 7 DÍAS DE REFRIGERACIÓN DE LA SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA.
- ✓ **ANEXO 18.** PRUEBA DE ANÁLISIS DE VARIANZAS (TEST ANOVA – UNIFACTORIAL) ENTRE DOSAJES DE LOTES DE UN MISMO LABORATORIO EN LAS MISMAS CONDICIONES.

## **ABREVIATURAS**

**%CV:** Coeficiente de variación expresado en porcentaje

**%HR:** Humedad relativa expresada en porcentaje

**ANMAT:** Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

**ANS:** Autoridad Nacional de Salud

**ANVISA:** Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

**BPA:** Buenas Prácticas de Almacenamiento

**BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura

**DAD-FLD-RID:** Diode array detector - Fluorescence Detector - Refractive Index Detector (siglas en inglés)

**DIGEMID:** Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

**FDA:** Food and Drug Administration

**HPLC:** Cromatografía líquida de alta eficacia (siglas en inglés)

**ICH:** International Conference on Harmonisation

**IFAs:** Ingredientes Farmacéuticos Activos

**MERCOSUR:** Mercado Común del Sur

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PVDF:** Fluoruro de polivinilideno

**QP:** Químicamente Puro o Purificado

**USP:** Farmacopea de los Estados Unidos

**UV:** Ultravioleta

## RESUMEN

La Política Nacional de Medicamentos busca lograr el acceso universal a medicamentos esenciales y garantizar su calidad, para ello, hoy en día, el uso de medicamentos genéricos se viene generalizando, sin embargo, existe una falta de estudios que garanticen su eficacia y seguridad. Uno de los medicamentos con más presentaciones genéricas a nivel nacional es el polvo para suspensión oral de amoxicilina que desde el año 2000 viene reportando más de 10 alertas en diferentes departamentos del país.

Basándose en la USP 41, se realizó un estudio de calidad y estabilidad de este medicamento, para establecer si los medicamentos cumplían con los parámetros de calidad inicialmente y luego de ser almacenados durante 1 y 3 meses en establecimientos farmacéuticos de Lima, Huaraz y Tarapoto, una vez reconstituidos y luego de 7 días de refrigeración, registrando la temperatura y la humedad relativa diariamente, para evidenciar el efecto de las condiciones de almacenamiento.

Se registraron medianas de temperatura y humedad relativa de 22°C y 62% HR en Lima, 20.55°C y 41% HR en Huaraz y 27.1°C y 64% HR en Tarapoto, siendo este último el de las medianas más altas. A diferencia de Lima y Huaraz, únicamente después de 3 meses de almacenamiento en Tarapoto, se observaron grumos en el caso de uno de los laboratorios, cambios en el olor y sabor y una diferencia estadísticamente significativa entre el pH de los laboratorios 1 y 3 y los dosajes de los 9 lotes con respecto al dosaje inicial ensayo para el que se utilizó la técnica de la USP 41 después de ser verificada en el Servicio de Control de Calidad (UPCH) realizando ensayos de repetibilidad y especificidad; cabe resaltar que el pH, volumen de entrega y los dosajes de todos los lotes se mantuvieron dentro de especificación.

Se concluye que mientras más prolongado sea el almacenamiento a una temperatura y una humedad relativa cercana o que excede a los límites especificados, habrá cambios en el dosaje y alteraciones en la descripción y de pH, sirviendo como evidencia para la promoción de las Buenas Prácticas de Almacenamiento a fin de garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

**Palabras clave:** Polvo para suspensión oral, amoxicilina, calidad, estabilidad.

## ABSTRACT

The National Drug Policy seeks to achieve universal access to essential medicines and ensure their quality, for this reason, nowadays, the use of generic drugs is becoming widespread, however, there is a lack of studies to ensure their effectiveness and safety. One of the drugs with more generic presentations nationwide is the powder for oral suspension of amoxicillin that since 2002 has been reporting more than 10 alerts in different departments of the country.

Based on USP 41, a quality and stability study of this drug was carried out to establish whether the drugs met the quality parameters initially and after being stored for 1 and 3 months in pharmaceutical establishments in Lima, Huaraz and Tarapoto, once reconstituted and after 7 days of refrigeration, recording the temperature and relative humidity daily, to demonstrate the effect of storage conditions.

The recorded medians of temperature and relative humidity were 22 ° C and 62% RH in Lima, 20.55 °C and 41% RH in Huaraz and 27.1 °C and 64% RH in Tarapoto, having this last city the highest medians. Unlike Lima and Huaraz, only after 3 months of storage in Tarapoto, lumps were observed in the case of one of the laboratories, also changes in smell and taste and a statistically significant difference between the pH of laboratories 1 and 3 and dosage of the 9 lots with respect to the initial dosage for which the USP 41 technique was used, after being verified in the Quality Control Service (UPCH), carrying out repeatability and specificity tests; it should be noted that the pH, delivery volume and dosages of all the batches were kept within specification.

In conclusion, the longer the storage at a temperature and a relative humidity close to or exceeding the specified limits, there will be changes in the dosage and description and pH alterations, serving as evidence for the promotion of Good Storage Practices, in order to guarantee the efficacy and safety of medicines.

**Key words:** Powder for oral suspension, amoxicillin, quality, stability.

## I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el último informe de la Organización Mundial de la Salud, “*World Medicines Situation Report*” (2011), aproximadamente el 30% de la población mundial no tiene acceso a medicamentos considerados esenciales [1] y mientras el nivel de pobreza en el país sea mayor, mayor será la proporción del presupuesto de salud necesario para financiar la adquisición de medicamentos por lo que en la actualidad los medicamentos genéricos son una estrategia para luchar contra la falta de acceso a medicamentos esenciales.

En el Perú en el año 2015, el 30% de los medicamentos que se vendieron al Estado y a las farmacias o boticas privadas correspondía a productos innovadores. Al respecto, se sabe que el mercado de medicamentos genéricos constituye el 38% del mercado total; se proyecta que alcanzará hasta 882 millones en el 2021 con una tasa de crecimiento anual del 6,2% [2].

Los medicamentos genéricos son similares, pero no idénticos a los medicamentos originales, se les permite ingresar al mercado cuando la patente del innovador caduca [3].

Como bien se sabe a nivel mundial, una de las clases terapéuticas con más genéricos son los antibióticos, justamente el antibiótico más usado en el país es la amoxicilina, empleada para tratar la amigdalitis, otitis media o sinusitis; el medicamento en mención cuenta a la fecha con más de 20 presentaciones genéricas según el Observatorio de Precios de Medicamentos de la DIGEMID [4]; sin embargo, una de sus presentaciones con mayor disponibilidad en los establecimientos farmacéuticos, el polvo para suspensión oral de amoxicilina, ha venido reportando alertas en el Observatorio de la Calidad desde el 2000 [5,6].

Al respecto, Kelesidis [7] señala que los antibióticos están dentro de la mayoría de los medicamentos de baja calidad y/o falsificados que se encuentran en los países en vías de desarrollo.

Al haber estudios que evidencian que la exposición a antibióticos de mala calidad puede promover el desarrollo de cepas bacterianas resistentes [8], la Organización Mundial de la Salud (OMS), quien en un inicio luchaba únicamente contra la falta

de adherencia al tratamiento para acabar con la resistencia antibiótica, actualmente vela además porque exista una adecuada vigilancia de la calidad de los antibióticos genéricos desde su manufactura hasta su almacenamiento y consumo para que en los países donde las pruebas de susceptibilidad son costosas y escasas como el Perú, el fracaso del tratamiento no sea atribuido erróneamente a una infección por una cepa resistente, a pesar de haberse seguido las pautas de tratamiento correctas [9]. Esta nueva perspectiva se fortalece con el cumplimiento, en primer lugar, como se establece en el informe 32 de la OMS, de las Buenas Prácticas de Manufactura y en segundo, de las Buenas Prácticas de Almacenamiento, de las cuales se cuenta con normativa legal.

El presente trabajo tiene como objetivo evidenciar, por una parte, la calidad de las presentaciones genéricas nacionales de los polvos para suspensión de amoxicilina; y, por otra, responder si es posible que las condiciones de almacenamiento dentro de establecimientos farmacéuticos en la costa, sierra y selva de nuestro país afecten la estabilidad de los polvos para suspensión oral de Amoxicilina 250mg/5 mL genéricos fabricados por 3 laboratorios nacionales, sin reconstituir y reconstituidos, a los 0 y 7 días de refrigeración.



## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Marco legal**

En el año 2009 con la firma del Tratado de Libre Comercio con Estados Unidos se comienza a exigir requisitos para la obtención del registro sanitario de medicamentos y es así como la DIGEMID emite la Guía Sanitaria No. 031 para reglamentar los estudios de estabilidad de medicamentos para justificar la vida útil de los mismos en la zona climática IVa correspondiente al territorio peruano, es decir, con condiciones de almacenamiento de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{HR} \pm 5\% \text{HR}$ . Sin embargo, esta guía no estaba alineada y actualizada con respecto a la normativa internacional [10].

En abril del año 2017 se publicó el Reglamento [11] que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas, con base en las guías internacionales ICH, OMS o de las autoridades sanitarias de países de alta vigilancia sanitaria, donde se señala que, para la inscripción en el registro sanitario de las especialidades farmacéuticas, es obligatorio presentar los documentos que den fe de los estudios de estabilidad y, cuando aplique estudios de estabilidad en uso, como en el caso de los polvos para reconstituir de administración oral, y fotoestabilidad, en el envase cierre declarado. De igual manera, en el caso de la reinscripción en el registro sanitario, se tiene que entregar estudios de estabilidad cubriendo la vida útil de la especialidad farmacéutica, asimismo, se señala que los estudios presentados deberán ser a largo plazo concluidos y realizados en lotes industriales y con una declaración jurada donde se indique que la especialidad farmacéutica no ha sufrido modificaciones en el registro sanitario por las cuales se tenga que hacer nuevos estudios de estabilidad.

En dicho documento, se establece, en cuanto a la selección de lotes para realizar los estudios de estabilidad, que deben ser no menos de 3 y deben ser fabricados con la misma fórmula tanto cualitativa como cuantitativa, método de fabricación, sitio de manufactura y envasado con igual sistema envase cierre declarado en el registro sanitario; y cuando sea factible, deben ser fabricados con diferentes lotes de ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) pero de un mismo fabricante.

En cuanto a los ensayos a realizar, éstos deben ser los mínimos generales para cada forma farmacéutica. Así, por ejemplo, para polvos para reconstituir de uso oral, se debe evaluar el aspecto, dosaje, disolución, contenido de agua o pérdida por secado, pH, productos de degradación o sustancias relacionadas, tiempo de reconstitución, viscosidad, examen microbiológico (inicio y final).

Por otro lado, otro aporte del reglamento, es la necesidad de contar con un programa de seguimiento de estabilidad, por el cual se deben realizar estudios de estabilidad acelerada con una frecuencia de 3 puntos incluyendo el inicio y final; y, estudios de estabilidad a largo plazo cada tres meses en el primer año, cada 6 meses en el segundo año y luego una vez al año hasta cubrir el periodo de validez declarado. Las condiciones de almacenamiento deben ser, para estabilidad acelerada,  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{HR} \pm 5\% \text{HR}$  y para estudios a largo plazo  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{HR} \pm 5\% \text{HR}$  pudiéndose presentar estudios preliminares de 6 meses para el primer caso y de 6 o 12 meses (si no son IFAs estables como es considerada la Amoxicilina) para el segundo caso para la obtención del registro sanitario.

Cabe resaltar, que para los polvos para reconstituir de administración oral o parenteral que no serán completamente usados una vez reconstituídos, por ejemplo, se exigen estudios de estabilidad que simulen el inicio y fin del periodo de uso, con el objetivo de dar información en el rotulado acerca de éste, así como la preparación y almacenamiento.

En el año 2015, basándose en la Farmacopea de Estados Unidos, recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, el Reglamento Técnico de MERCOSUR, disposiciones de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT de Argentina, directrices sanitarias de Cuba, normas sanitarias de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA de Brasil) y conforme a normativa nacional vigente, se aprobó el Manual de Buenas Prácticas de Almacenamiento de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios [12] con la finalidad de establecer reglas para el almacenamiento de los mismos en nuestro país para así garantizar que los mismos sean conservados y manipulados en condiciones adecuadas, según las especificaciones proporcionadas por el fabricante y autorizadas en el Registro

Sanitario o Notificación Sanitaria Obligatoria, manteniendo su eficacia, calidad, seguridad y funcionalidad. En relación a las condiciones de almacenamiento, dicho manual señala que los locales e instalaciones que almacenen productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios deben tener una infraestructura, equipamiento e instrumentos que garanticen un almacenamiento, limpieza y mantenimiento adecuados. Se indica que tanto la iluminación, temperatura y humedad deben ser apropiados a fin de que no afecten a los productos almacenados, así por ejemplo, la humedad relativa debe estar de acuerdo a las condiciones declaradas por el fabricante y autorizadas en el rotulado. En cuanto a los equipos e instrumentos empleados para mantener y medir las condiciones ambientales, tienen que estar calibrados y/o calificados según corresponda y deben existir procedimiento y programas.

Es preciso señalar que, en el documento, se indica que se debe realizar, por lo menos en dos estaciones climáticas diferentes, mapeos de temperatura y humedad (cuando corresponda) para saber cuáles son los sitios “fríos y calientes” en el almacén. Además, se menciona que se pueden aceptar desviaciones de temperatura de almacenamiento, pero se tiene que evaluar si la calidad del producto farmacéutico y/o dispositivo médico ha sido afectada, recurriendo para ello a estudios de estabilidad del fabricante o proveedor.

Para desarrollar sus actividades, las personas naturales o jurídicas, públicas y privadas que se dedican para sí o para terceros a la fabricación, la importación, la distribución, el almacenamiento, la dispensación o el expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios deben cumplir con los requisitos y condiciones sanitarias establecidas en el Reglamento respectivo y en las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Distribución, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Buenas Prácticas de Dispensación y Buenas Prácticas de Seguimiento Farmacoterapéutico y demás aprobadas por la Autoridad Nacional de Salud (ANS), a propuesta de la DIGEMID, según corresponda, y contar con la certificación correspondiente en los plazos que establece el reglamento [13].

En el caso de establecimientos farmacéuticos que inicien actividades por primera vez, deben funcionar con Certificación de Buenas Prácticas de Oficina Farmacéutica, bajo responsabilidad del Director Técnico, la cual comprende el cumplimiento de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Buenas Prácticas de Dispensación, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, y de ser el caso, las Buenas Prácticas de Distribución y Transporte y Buenas Prácticas de Seguimiento Farmacoterapéutico [14].

## **2.2. Amoxicilina Trihidrato**

### **2.2.1. Características generales**

Su nombre químico es ácido (6R)-6-[a-D-(4-hidroxifenil) glicilamino] penicilánico trihidrato, su fórmula molecular es  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$  y su peso molecular es 419.4g/mol [15]. Si bien existe una forma anhidra de amoxicilina que es un polvo blanco con un olor a azufre, hay dos presentaciones del principio activo que se emplean en la industria farmacéutica, por un lado, se encuentra la amoxicilina sódica estéril, descrita como un polvo blanco o casi blanco y muy higroscópico, para medicamentos inyectables (intramusculares/intravenosos) y por otro, la amoxicilina trihidrato para medicamentos orales que es un polvo cristalino y de color blanquecino, se considera la forma hidratada más estable [16].

En cuanto a su solubilidad, es ligeramente soluble en agua, varía de 1 a 10 mg/ml, muy poco soluble en etanol (96%) y prácticamente insoluble en aceites grasos. Se disuelve en ácidos y soluciones diluidos de hidróxidos alcalinos [17]. Disuelto en etanol, su concentración máxima se halla entre 230 y 274 nm; disuelto en HCl 0.1N, entre 229 y 272; y, en KOH 0.1N, entre 248 y 291 nm [18]. Su punto de fusión es 194°C [19].

Tiene un comportamiento anfótero, con un pKa1 de 2.61 y un pKa2 de 6.93. A un pH típico del estómago, existe en forma protonada; a un pH típico del intestino delgado superior, existe principalmente en la forma zwitteriónica, y en el intestino delgado distal, se encuentra en parte como zwitterión pero también en forma de ácido desprotonado [20,21].

### **2.2.2. Farmacocinética**

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal después de la administración de suspensiones orales o formulaciones de tabletas, es resistente a la inactivación por el ácido gástrico y se han observado diferencias en su absorción en varias regiones del tracto gastrointestinal, con una mayor absorción en el intestino delgado superior y una pobre absorción de colon [22]. El volumen aparente de distribución de la amoxicilina es de 0.26-0.41 L/kg [23] Tiene de un 74 a un 92% de biodisponibilidad oral y está bien distribuida en los tejidos corporales y en los fluidos extracelulares, con una baja unión a las proteínas plasmáticas (18 - 25%) [22]. Sin embargo, no se difunde en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo, excepto cuando las meninges están inflamadas. Atraviesa la placenta y una pequeña cantidad se excreta en la leche materna, asimismo, se encuentra en concentraciones muy bajas en lágrimas, sudor y saliva [24].

Alcanza concentraciones máximas de una hora a una hora y media después aproximadamente. Por ejemplo, se han observado concentraciones máximas en plasma de aproximadamente 5 microgramos/mL 1 a 2 horas después de una dosis de 250 mg. Las concentraciones después de la inyección intramuscular son similares a las logradas con las dosis orales [16]. La vida media de la amoxicilina es de 61.3 minutos, puede prolongarse desde 7 a 20 horas en neonatos, ancianos y pacientes con insuficiencia renal [25] y entre un 50 a 80% de una dosis administrada por vía oral de amoxicilina se excreta en la orina de forma inalterada, dentro de las 6 a 8 horas. Se descompone en ácido peniciloico por hidrólisis del anillo betalactámico y se excreta como ácido peniciloico inactivo en la orina, en cantidades equivalentes al 10-25% de la dosis administrada [17].

### **2.2.3. Mecanismo de acción**

Inhiben a las transpeptidasas quienes son las enzimas encargadas de la ruptura de la D-alanina terminal de las cadenas peptídicas para la formación del peptidoglucano de la pared celular bacteriana a partir del ácido UDP-N-acetilmurámico y UDP-N-acetilglucosamina, última fase de la síntesis de la pared bacteriana debido a que el anillo betalactámico es similar estructuralmente con la

región del pentapéptido al que se unen estas enzimas, por lo que es capaz de unirse a ellas de forma covalente. Al no estar formada correctamente la pared celular, se da la lisis de la bacteria en medios de menor osmolaridad, es decir, los fluidos orgánicos [26].

#### **2.2.4. Uso clínico**

Gracias a que se absorbe bien después de la administración oral, se usa ampliamente principalmente en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. También es un antibiótico de primera elección para el tratamiento de la otitis media, la sinusitis, la bronquitis, las infecciones del tracto urinario y las infecciones de la piel y tejidos blandos, por otro lado, junto con la penicilina V, es el antibiótico de primera elección para el tratamiento de infecciones por *Streptococcus pyogenes* [22]. También se combina con otros medicamentos para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Se usa en el tratamiento de infecciones gramnegativas causadas por *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *M. catarrhalis* y *Proteus* y *Klebsiella*. No tiene ninguna utilidad clínica contra *Pseudomonas* o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [27].

#### **2.2.5. Factores que afectan la estabilidad de la amoxicilina**

Se ha demostrado que los pequeños cambios en el pH y la temperatura pueden tener un efecto significativo en la vida útil de la amoxicilina, por ejemplo, se sabe que la estabilidad máxima es a un pH de aproximadamente 5, que un aumento en el pH de 6 a 7 puede resultar en una disminución de 10 veces en la vida útil [28].

Los medicamentos de administración oral que contienen amoxicilina deben almacenarse en frascos bien sellados porque la temperatura elevada y la humedad en las formulaciones en estado sólido (tabletas, cápsulas y polvos) pueden llevar a la hidrólisis de este principio activo, ocurriendo una ruptura hidrolítica del anillo betalactámico formándose el ácido amoxilóico [29]. En general, las lactamas son, como las amidas, químicamente estables, pero debido a la tensión estructural del anillo de cuatro miembros, el anillo betalactámico se hidroliza de forma

relativamente rápida por catálisis intramolecular [30]. Se sabe además que esta degradación conlleva a la formación de ácido amoxilóico y dicetopiperazina de amoxicilina, a las cuales se atribuye las reacciones alérgicas [31]. Si bien la hidrólisis es una importante vía de degradación de la amoxicilina, la principal vía de degradación es su dimerización, por unión en el anillo betalactámico, siendo capaz de formar sustancias poliméricas altamente antigénicas e importantes en el desarrollo de reacciones alérgicas [32]. El trihidrato de amoxicilina comienza a degradarse a los 37°C [33]; se ha señalado una cinética de primer orden a 37°C y 50 °C, pero a temperaturas más altas, su velocidad de degradación se vuelve constante [16].

#### **2.2.6. Alertas nacionales de polvos para suspensión oral de amoxicilina no conformes y falsificados**

Se han venido reportando alertas en el Observatorio de la Calidad , desde el 2000 hasta diciembre del 2017, que comprometen la calidad de polvos para suspensión oral de amoxicilina de diferentes laboratorios en lo que respecta al contenido del principio activo y a los caracteres físicos no sólo en Lima [5,6] sino en otros departamentos en el interior del país como Arequipa, La Libertad y Junín, existiendo alertas de falsificación de polvos para suspensión en otra presentación desde el 2000 [6] (Tabla 1).

**Tabla 1. Alertas en el Perú de polvos para suspensión oral de amoxicilina  
(Elaboración propia basada en datos del Observatorio de Calidad)**

PRODUCTO	AÑO	LOTE	LABORATORIO	MOTIVO DE ALERTA	LUGAR
VELAMOX 500 mg/5 ml polvo para suspensión oral	2000	-	LABORATORIOS ABEEFE	Dosaje fuera de las especificaciones	LIMA
VELAMOX 500 mg/5 ml polvo para suspensión oral	2001	-	LABORATORIOS ABEEFE	No contiene el antibiótico Amoxicilina	
Amoxicilina 250mg/5ml polvo para Suspensión oral por 60 ml.	2002	0030032	Laboratorio Transformaciones farmacéuticas S.A.C.	No conforme Identificación y contenido de amoxicilina	
Amoxicilina 250mg/5 mL Polvo p/Suspensión Oral x 60 mL	2003	CT0152	LYKA LABS LIMITED	Contenido de Principio Activo No Conforme y Caracteres Físicos No Conforme	
Velamox Polvo para Suspensión Oral 250mg/5mL	2005	EG362	BRISTOL MYERS SQUIBB	Falsificado	
Velamox Polvo para Suspensión Oral 500mg/5mL		EA5594		Caracteres Físicos No Conformes	
VELAMOX 250 mg/5 mL polvo para suspensión oral, caja x 01 frasco x 60 mL.	2006	EE420	BRISTOL MYERS SQUIBB	Medicamento falsificado	
AMOXICILINA 250mg/5mL Polvo para Suspensión	2009	004898	Laboratorios NATURALES Y GENERICOS S.A.C.	No conforme para el ensayo de Caracteres Físicos.	
AMOXICILINA 250mg/5mL Polvo para Suspensión Oral, Frasco x 60mL		006948			
VELAMOX 125mg/5mL Polvo para Suspensión Oral, caja con frasco x 60mL + dosificador	2011	E-12037	BRISTOL - MYERS SQUIBB	Rotulado deficiente	
AMOXICILINA 250mg/5mL Polvo para Suspensión Oral, Frasco x 60mL	2015	1010594	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C.	DEFICIENTE(Caracteres Físicos)	LIMA ESTE
		1020923			LA LIBERTAD
		1011893			AREQUIPA
		1011893			JUNÍN
	2016	1011014			JUNÍN
		1011134			LIMA ESTE
		1041145			LIMA ESTE
	2017	1090755			LIMA ESTE



### **2.3. SUSPENSIONES**

Las suspensiones son dispersiones de un fármaco (la fase dispersa) en una fase continua acuosa o no acuosa en el que el medicamento no es fácilmente soluble. Esta forma de dosificación se utiliza para proporcionar una forma de dosificación líquida para medicamentos insolubles [32,34,35].

#### **2.3.1. Clasificación de las suspensiones [34]**

Pueden clasificarse basándose en el diámetro de partícula de la fase dispersa, existiendo suspensiones gruesas ( $> 1 \mu\text{m}$ ), dispersiones coloidales ( $<1 \mu\text{m}$ ) o (3) nanosuspensiones (10–100 nm).

También, según la concentración de la fase dispersa, las suspensiones pueden ser altamente concentradas ( $> 50\%$  p / p) o diluidas (2% -10% p/p).

Según el estado físico del medio de dispersión permite que las suspensiones se clasifiquen como suspensiones sólido en líquido o sólido en gas (aerosoles).

Según la vía de administración, las suspensiones se pueden clasificar como suspensiones orales, tópicas, oftálmicas, óticas o nasales.

#### **2.3.2. Polvos para suspensión oral**

La inestabilidad física y química propia de las suspensiones asociadas a problemas como un posible aumento de la solubilidad del fármaco debido a los cambios de pH por la degradación química, la incompatibilidad de los ingredientes, los cambios en la viscosidad, la conversión de la forma polimórfica, el crecimiento de cristales y el apelmazamiento y la consecuente necesidad de contar con medicamentos de vida útil más larga llevaron al desarrollo de formas farmacéuticas conocidas como polvos para suspensión oral que son mezclas en polvo de excipientes y principio(s) activo(s) requeridos para una suspensión acuosa [36]. Actualmente se encuentran disponibles en nuestro país en botellas multidosis, no obstante, en otros países como Estados Unidos, se comercializan en sobres de dosis unitarias preferentemente para ancianos o niños a los cuales se les indica suspender dicho medicamento en jaleas, helado o jugo inmediatamente antes de tomarse [34].

### 2.3.3. Atributos de calidad de polvos para suspensión [37]

- a. **Volumen de asentamiento:** Es probable que haya cierto grado de separación entre la fase dispersa y fase dispersante. Mientras más alto el volumen ocupado por la fase separada, que contiene una mayor concentración del sólido dispersado, más estable es la suspensión.
  
- b. **Adherencia de partículas al envase:** Cuando las paredes de un recipiente se humedecen, puede acumularse una capa adherida de partículas de suspensión, y esto puede secarse posteriormente en una capa dura y gruesa. La adhesión a menudo aumenta con el aumento de la concentración de la suspensión.
  
- c. **Ausencia de apelmazamiento:** Las partículas que se asientan en el fondo del recipiente no deben formar una torta dura, sino que deben redispersarse fácilmente en una mezcla uniforme cuando se agitan.
  
- d. **Resuspendibilidad:** El material suspendido debe asentarse lentamente y debe redispersarse fácilmente al agitar suavemente el recipiente.
  
- e. **Capacidad de entrega:** Es una función de la viscosidad de la suspensión ya que, a una mayor viscosidad, la suspensión se adhiere al recipiente, reduciéndose así el volumen de entrega y por ende la cantidad de dosis.
  
- f. **Uniformidad del contenido:** Todas las dosis dispensadas de un contenedor multidosis dado deben tener una uniformidad aceptable de contenido de fármaco. Además, el contenido del medicamento debe ser uniforme entre las diferentes botellas de un lote dado de suspensión.
  
- g. **Fluidez:** Las suspensiones son líquidos que fluyen no newtonianos, deben ser sistemas tixotrópicos o de adelgazamiento por cizallamiento en lugar de sistemas de espesamiento por cizallamiento.

- h. Ausencia de cambio de tamaño de partícula y crecimiento de cristales:** La distribución del tamaño de partícula de la suspensión debe permanecer bastante constante durante el almacenamiento; la cristalización durante el almacenamiento puede ocasionar cambios en este atributo.
  
- i. Integridad polimórfica:** La recristalización y/o cambio en su forma polimórfica del fármaco durante el almacenamiento podría conducir a un cambio en su forma polimórfica, lo que puede llevar a cambios en la velocidad de disolución y la absorción.
  
- j. Integridad física:** La suspensión no debe mostrar ningún cambio inesperado en el color, el olor o sabor durante el almacenamiento. Además, debe haber una ausencia de crecimiento microbiano.
  
- k. Estabilidad química:** No debe haber una degradación química inaceptable del fármaco durante la vida útil del producto en las condiciones de empaque y almacenamiento recomendadas; no se debe exceder el límite de impurezas.

#### **2.3.4. Consideraciones en la formulación**

Por lo general, hay menos excipientes en las suspensiones para la reconstitución que en las suspensiones convencionales, teniendo los siguientes excipientes [36,38]:

En primer lugar, se emplean agentes suspensores, éstos deben dispersarse fácilmente con agitación, lo que descarta varios agentes de suspensión comunes, ya que muchos requieren de humedad, temperaturas elevadas o mezcla de alta cizalla para una correcta dispersión. Algunos agentes de suspensión que no se recomiendan incluyen agar, carbómero y metilcelulosa, aunque se han registrado excepciones con principios activos como cefalexina o eritromicina. Se clasifican de acuerdo con sus cargas iónicas para evitar incompatibilidades en la formulación. La combinación de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica es un agente suspensor muy usado. El tragacanto, carragenano y alginato también se han usado,

pero han producido soluciones altamente viscosas y con problemas de variación del color entre lotes. La goma xantana también es común y debido a que se produce por fermentación microbiana, existe una buena uniformidad de lote a lote y pocos problemas microbianos y la viscosidad de su solución es prácticamente independiente del pH y la temperatura.

En segundo lugar, el edulcorante es un excipiente importante porque permite enmascarar el sabor desfavorable y mejorar la aceptación del paciente en la población pediátrica que generalmente utiliza los polvos para suspensión oral; cualquier aumento de la viscosidad como resultado del edulcorante ayuda a la suspensión del principio activo, así, por ejemplo, la sacarosa puede servir como edulcorante y agente de suspensión, además diluyente en la mezcla seca.

En tercer lugar, muchos medicamentos en suspensión son hidrófobos y no se humedecen fácilmente por lo que es necesario emplear agentes humectantes; el Polisorbato 80 es usado comúnmente en concentraciones de aproximadamente 0.1%, es no iónico y es químicamente compatible con excipientes y fármacos aniónicos y catiónicos; otro agente humectante común es el lauril sulfato de sodio, sin embargo, es aniónico pudiendo existir incompatibilidades.

También forman parte de la formulación, tampones a fin de, por lo general, garantizar que el fármaco permanezca insoluble y dar estabilidad a los agentes suspensorios o conservantes, como ejemplo, se encuentra el citrato de sodio. Se emplean conservantes como el benzoato de sodio o propionato de sodio, aunque la sacarosa en concentraciones de aproximadamente 60% p/p puede ayudar a prevenir el crecimiento microbiano.

También para mejorar las características organolépticas, se agregan saborizantes tanto naturales como artificiales; se sabe que, en algunos casos, las suspensiones reconstituidas se refrigeran para asegurar la estabilidad de estos excipientes; por otro lado, también se agregan colorantes que por su naturaleza catiónica o aniónica pueden ser causantes de incompatibilidades, como por ejemplo, el colorante rojo FD&C N°3 que al ser una sal disódica, es aniónica y sería incompatible con un agente humectante catiónico, otros colorantes solubles en agua comunes incluyen rojo FD&C N° 40 y amarillo FD&C N° 6. El apelmazamiento de la suspensión

surge del empaquetamiento cerrado de partículas sedimentadas, que no se pueden eliminar por reducción del tamaño de partícula o por un aumento en la viscosidad de la fase continua. Las partículas finas tienen tendencia a apelmazarse.

Justamente, esto motiva a que otros laboratorios agreguen agentes anti-aglomerantes, como el gel de sílice amorfo, que actúan como desecantes eliminando la humedad de la mezcla de polvo seca para facilitar una buena fluidez y evitar el apelmazamiento, más aún proporcionan aislamiento térmico, filtran y aíslan las condiciones de carga estática, y son químicamente inertes [34].

### III. JUSTIFICACIÓN

Hasta mayo del 2019 [52], siguen existiendo reportes del retiro de miles de unidades de polvos para suspensión oral de amoxicilina, por problemas con su reconstitución por lo que se debe fomentar la promoción del consumo de antibióticos genéricos de calidad como una de las medidas actuales de la Organización Mundial de Salud en su lucha contra la resistencia antibiótica. A pesar de que esto se alinee con lo establecido en la Política Nacional de Salud desde el año 2000 [5,6], en el Perú, se han reportado alertas de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del hallazgo de lotes de polvos para suspensión de amoxicilina 250mg/5mL con resultados críticos no conformes de control de calidad en Lima y provincias.

A fin de garantizar la calidad y estabilidad de los medicamentos, además del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, la normativa nacional exige Buenas Prácticas de Almacenamiento [12], por ello, que el presente trabajo, busca evaluar la influencia de las condiciones de humedad relativa y temperatura de almacenamiento reales en 3 establecimientos farmacéuticos Autorización Sanitaria de Funcionamiento, en ciudades de gran población en la costa, sierra y selva del país, comunicadas por vía terrestre con el Servicio de Control de Calidad de la UPCH, como lo son Lima, Huaraz y Tarapoto, en primer lugar sobre la calidad de polvos para suspensión oral genéricos, fabricados por tres laboratorios nacionales con certificación de Buenas Prácticas de Manufactura y, en segundo lugar, sobre su estabilidad luego de ser almacenados sin reconstituir únicamente durante 1 y 3 meses al tratarse de un medicamento de alta rotación.

Por otro lado, también, se analiza la estabilidad en uso, luego de refrigerar las suspensiones durante 7 días, como indica en los prospectos ya que estudios en climas tropicales han demostrado que la conservación a temperatura ambiente se relacionada con una tasa mayor de degradación [47-49].

La importancia de esta investigación es contar con evidencia del impacto de las condiciones de almacenamiento sobre la calidad y estabilidad de los polvos para suspensión oral de amoxicilina y promover las Buenas Prácticas de Almacenamiento en establecimientos farmacéuticos.

## **IV. HIPÓTESIS**

La calidad y estabilidad inicial y en uso de presentaciones genéricas nacionales de polvos para suspensión oral de Amoxicilina 250mg/5mL fabricados por 3 laboratorios nacionales son afectadas por la humedad relativa y la temperatura de almacenamiento en establecimientos farmacéuticos de la costa, sierra y selva.

## **V. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo General**

Determinar si las condiciones de almacenamiento en establecimientos farmacéuticos de la costa, sierra y selva alteran la calidad y estabilidad inicial y en uso de polvos para suspensión oral de Amoxicilina 250mg/5mL genéricos fabricados por 3 laboratorios nacionales.

### **5.2. Objetivos Específicos**

- a) Verificar la técnica analítica de la USP 41 para la determinación cuantitativa de amoxicilina en el polvo para suspensión oral de Amoxicilina 250mg/5mL mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).
- b) Evaluar los parámetros de calidad de 3 presentaciones genéricas nacionales de polvo para suspensión oral de Amoxicilina 250mg/5mL como dosaje, volumen de entrega y pH.
- c) Analizar el efecto de la humedad y temperatura de almacenamiento en un establecimiento farmacéutico de Lima, Huaraz y Tarapoto a los 0, 1 y 3 meses, en la calidad de polvos para suspensión oral de Amoxicilina 250mg/5mL.
- d) Determinar si los medicamentos almacenados en cada establecimiento farmacéutico, luego de reconstituirse y refrigerarse, son estables por una semana según lo especificado en sus prospectos.

## VI. MATERIALES Y MÉTODOS

### 6.1. EQUIPOS, REACTIVOS Y MATERIALES DE VIDRIO

- **Equipos (Calibrados y con certificación):** Equipo HPLC calibrado y calificado marca Agilent Technologies y modelo AT 1260 DAD-FLD-RID, balanza Analítica (Mettler Toledo AB 104, China), pHmetro (Mettler Toledo, China), Milli-Q Reference (Merck, Billerica) y estufa (Memmert, Alemania).
- **Reactivos (De clase tipo QP):** Acetonitrilo (Merck, Alemania), Fosfato de Potasio Monobásico (Merck, Alemania) y agua purificada.
- **Patrón de Referencia:** Se trabajó con un estándar de referencia USP de Amoxicilina Trihidrato (Lote: L0K359). Su certificado puede consultarse en Anexo 1.
- **Materiales de vidrio:** Se emplearon fueron placas tipo Petri, probetas Clase “A” de borosilicato 3.3 de 100 mL, fiolas Clase “A” de 1000 mL, 100mL, 50mL y 25mL y pipetas volumétricas Clase “AS” de 2 mL y 5 mL.

### 6.2. OBTENCIÓN Y MANEJO DE LAS MUESTRAS

Se adquirieron 50 unidades de 3 lotes diferentes de 3 laboratorios farmacéuticos distintos (450 unidades en total) seleccionados en base a los siguientes criterios:

- 1) Presentación farmacéutica en polvo para suspensión oral 250 mg/5 mL de Amoxicilina.
- 2) Fabricados por laboratorios nacionales con certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).
- 3) Comercializados con su denominación genérica.
- 4) Registro sanitario vigente.

Para el tamaño de muestra se tomó en cuenta lo indicado en el “Listado general de cantidades de muestra para control de calidad de productos farmacéuticos según lo indicado en su protocolo de análisis” del Instituto Nacional de Salud (RJ N° 222-2011) y que sólo se iba analizar descripción, volumen de entrega, pH y dosaje.



Los lotes del laboratorio 1 se denominaron “A, B y C”; del laboratorio 2, “D, E y F”; y, del laboratorio 3, “G, H e I”. Se tomaron los siguientes datos de los medicamentos: lote, fecha de vencimiento y excipientes si éstos fueron declarados por el fabricante.

La última semana de setiembre, se hizo el análisis inicial enviándose, 50 unidades de cada lote a cada uno de los 3 establecimientos farmacéuticos participantes del estudio en las ciudades de Lima, Huaraz y Tarapoto, seleccionados porque se encontraban conectadas por vía terrestre con el Servicio de Control de Calidad de la UPCH y porque contaban con Autorización Sanitaria de Funcionamiento.

Los medicamentos fueron colocados en los estantes como de forma rutinaria llevándose un registro de temperatura y humedad relativa de almacenamiento diariamente a las 11 am y a las 5 pm (Anexos 2, 3 y 4) empleando termohigrómetros ubicados en el mismo anaquel de almacenamiento. Se verificó que la ventilación y la iluminación fueran las apropiadas. En el caso de Lima, el establecimiento tenía deshumecedores de su propiedad y tanto Lima y Tarapoto, tenían ventiladores propios.

Luego de ser almacenadas por un mes y 3 meses, la última semana de diciembre, se retiraron 25 muestras de cada lote y se enviaron directamente al Servicio de Control de Calidad.

### **6.3. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS**

#### **6.3.1. Descripción del polvo sin reconstituir**

Se vació el contenido de 5 frascos de cada lote y se hizo un pool sobre una placa Petri y en un fondo de papel blanco y negro (para el polvo blanco) para describir las características del polvo sin reconstituir, color, olor y sabor.

#### **6.3.2. Volumen de entrega**

Como dicta la USP 41, se tomaron 10 frascos de cada lote, se reconstituyeron con agua ultrapura siguiendo las instrucciones en el etiquetado y se midió el volumen de entrega de cada uno con ayuda de probetas de 100 mL. Se evaluó, siguiente a la norma internacional, si el volumen promedio de líquido obtenido a partir de los 10

envases era no menos de 100% y si el volumen de cada uno de los 10 envases estaba dentro del intervalo de 95%-110% del volumen declarado en el etiquetado. Además, se aprovechó para evaluar el color, olor y sabor de las suspensiones reconstituidas para esta prueba.

### **6.3.3. Medición de pH**

Se midió el pH de las suspensiones reconstituidas del pool empleado para el ensayo de dosaje, verificando que se encontraran dentro del intervalo establecido por la USP 41, de 5.0 a 7.5. Del mismo modo, se midió el pH del pool empleado para dosaje luego de 7 días de refrigeración de cada uno de los lotes.

### **6.3.4. Valoración de Amoxicilina Trihidrato**

Se usó un equipo HPLC calibrado y calificado marca Agilent Technologies y modelo AT 1260 DAD-FLD-RID con una columna Zorbax Eclipse L1 (C18) (150 mm x 4.6 mm x 5 µm) usando el detector UV a 230 nm, una velocidad de flujo de 1.0 mL/minuto, una temperatura de 30 °C y un volumen de inyección de 10 µL. El tiempo de retención aproximado para detectar la Amoxicilina fue de 4.2 minutos. Los estándares se corrieron 5 minutos aproximadamente y las muestras, 15 minutos aproximadamente.

Para hacer la fase móvil, primero, se preparó una solución de 6.8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua y se ajustó a un pH de  $5.0 \pm 0.1$  con una solución de hidróxido de potasio al 45% (p/p) y se hizo una mezcla filtrada y desgasificada de acetonitrilo y solución amortiguadora (1:24).

Para la preparación de la muestra del estándar, se pesó con exactitud alrededor de 40.0 mg ER Amoxicilina USP, se transfirió a una fiola de 25 mL, se adicionó un poco de agua purificada, se llevó al ultrasonido por 10 minutos para disolver, se diluyó a volumen con agua purificada y se homogenizó. Se midió con una pipeta volumétrica 5 mL de esta solución, se transfirió a una fiola de 50 mL, se diluyó a volumen con agua purificada, se homogenizó y se filtró una porción con una membrana PVDF 0.45 µm. Fue analizado por duplicado con dos inyecciones por muestra. La concentración final fue aproximadamente 0.1 mg/mL de Amoxicilina.

Para la preparación de las muestras de dosaje, se pesó un equivalente a 5mL de suspensión, recién reconstituida y exenta de burbujas, en una fiola de 100 mL, se adicionó un poco de agua purificada y se llevó a ultrasonido por 10 minutos para disolver, se diluyó a volumen y se homogenizó. Se midió con una pipeta volumétrica 2 mL de la solución y se transfirió a una fiola de 50 mL, se diluyó a volumen con agua purificada, se homogenizó y se pasó una porción de esta solución a través de un filtro de membrana PVDF 0.45  $\mu\text{m}$ . La concentración final fue aproximadamente 0.1 mg/mL de Amoxicilina.

#### **6.3.4.1. Verificación de la técnica analítica**

Al contar con un método de valoración validado, se llevó a cabo una verificación de la técnica analítica en el Servicio de Control de Calidad analizando los siguientes parámetros:

##### **a) Precisión (Repetibilidad)**

Se preparó 6 muestras por lote que fueron analizadas independientemente siguiendo la técnica analítica y se determinó la desviación estándar y el coeficiente de variación (RSD) a fin de evaluar el cumplimiento del criterio de aceptación de  $\text{RSD} \leq 2\%$ .

##### **b) Especificidad**

Se reconstituyó el polvo de 6 frascos de un mismo lote según se indicaba en el etiquetado, se hizo un pool, se prepararon dos muestras para cada condición y se aplicaron los siguientes métodos de degradación artificial de los analitos:

- Degradación por luz ultravioleta en el área equipada con lámparas fluorescentes UV, por 15 horas.
- Termólisis: Calentamiento en estufa Memmert a 80 °C por 15 horas.

Paralelamente se analizaron dos muestras en condiciones normales. Se realizaron dos inyecciones por cada muestra y los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente con Minitab 18.

#### **6.3.4.2. Dosaje de las muestras para el estudio de estabilidad**

Antes de ser almacenadas, al mes y a los 3 meses de almacenamiento, de cada uno de los 9 lotes, se hizo un pool con el contenido reconstituido de 6 frascos, se midió la densidad de las suspensiones y se prepararon dos muestras por cada lote según la técnica analítica.

Para cada una de las condiciones, las suspensiones fueron refrigeradas en sus envases originales (2-8°C) en el Servicio de Control de Calidad durante 7 días, luego de los cuales, se atemperaron, se agitaron y se prepararon las muestras, según la técnica analítica, analizándose por duplicado. Se volvió a medir la densidad. Se realizaron dos inyecciones por cada muestra y los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente.

#### 6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó el software de análisis estadístico Minitab 18. En el caso del análisis de datos para la prueba de especificidad para la verificación de la técnica analítica, luego de determinar la normalidad, se realizó la prueba T de Student para muestras relacionadas, para demostrar que el interferente (termólisis o luz UV) no afectaba significativamente el dosaje de las muestras si  $p > 0.05$ .

Los datos de volumen de entrega y pH, al presentar distribución normal, se analizaron también con dicha prueba para determinar si este atributo se veía afectado por el lugar y el tiempo de almacenamiento si  $p < 0.05$ . En el caso de los valores de pH, el análisis se realizó para cada laboratorio.

Se empleó la prueba T de Student para muestras relacionadas para ver si existía diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre el dosaje inicial, al mes y a los 3 meses de almacenamiento de cada uno de los lotes. De igual manera, se compararon los dosajes luego de 7 días de refrigeración para cada lote.

También se hizo un análisis de varianzas entre parejas de lotes del mismo laboratorio en la misma condición de estudio mediante la prueba de análisis de varianzas ANOVA- Unifactorial para evaluar la existencia de diferencia significativa si el valor estadístico de Fisher calculado era mayor al valor estadístico de Fisher crítico y si el valor p era menor a 0.05.

## VII. RESULTADOS

### 7.1. MUESTRAS PARA ESTUDIO

Se da a conocer la información proporcionada por el fabricante para cada una de las muestras analizadas, se precisa la fecha de vencimiento y el número de registro sanitario (Tabla 2). Como se puede apreciar solo en el caso del laboratorio 1, no se especifican los excipientes en el prospecto. En cuanto al envasado, la caja es de cartón y el tipo de frasco es de polietileno de alta densidad tanto para el laboratorio 2 y 3 y no consta de un frasco ámbar y una caja de cartulina como el frasco del laboratorio 1.

**Tabla 2. Información sobre las muestras en estudio.**

<b>Laboratori</b>	<b>Lote</b>	<b>F.V.</b>	<b>R.S.</b>	<b>Tipo de frasco</b>	<b>Excipientes señalados en el prospecto</b>
<b>1</b>	<b>A</b>	11-2019	EG-6440	Caja de cartulina individual, frasco PET ámbar y cucharita dosificadora.	No indica.
	<b>B</b>	01-2020			
	<b>C</b>	01-2020			
<b>2</b>	<b>D</b>	12-2020	EN-04233	Caja de cartón, frasco de polietileno de alta densidad y cucharita dosificadora.	Benzoato de sodio, Carboximetilcelulosa sódica, sacarina sódica, saborizante polvo cereza, sacarosa y citrato de sodio dihidratado.
	<b>E</b>	02-2021			
	<b>F</b>	08-2021			
<b>3</b>	<b>G</b>	02-2021	EN-01013	Caja de cartón, frasco de polietileno de alta densidad y vasito dosificador.	Carboximetilcelulosa sódica (2000cP), colorante rojo FDC N°3 (C.I.:45430), dióxido de silicio coloidal, edetato sódico, metilparabeno, propilparabeno, sabor tutti frutti, sacarosa, benzoato de sodio, citrato de sodio tribásico dihidratado.
	<b>H</b>	03-2021			
	<b>I</b>	05-2021			

## 7.2. PRUEBAS DE VERIFICACIÓN

### 7.2.1. Prueba de repetibilidad

En la Tabla 3 se aprecian los resultados de la prueba de repetibilidad expresados en mg Amoxicilina trihidrato /5mL de suspensión y en porcentajes de Amoxicilina trihidrato tras el análisis de 6 muestras de un mismo lote. En la misma tabla se encuentra el valor promedio obtenido, la desviación estándar y el coeficiente de variación. Puesto que estos valores son menores al 2.0%, se evidencia que el método es repetible.

**Tabla 3: Resultados de dosajes de amoxicilina trihidrato para la prueba de repetibilidad**

<b>Muestra</b>	<b>mg Amoxicilina trihidrato /5mL</b>	<b>% Amoxicilina trihidrato</b>
<b>M1</b>	253.64	101.46
<b>M2</b>	253.31	101.32
<b>M3</b>	254.93	101.97
<b>M4</b>	255.44	102.18
<b>M5</b>	253.71	101.48
<b>M6</b>	253.51	101.40
<b>PROMEDIO</b>	254.09	101.64
<b>Desviación Estándar (S)</b>	0.875	0.34987
<b>Coeficiente de Variación (RSD)</b>	0.344	0.344

### 7.2.2. Prueba de especificidad

Se llevó a cabo la evaluación de algún interferente en el tiempo de retención en las muestras de suspensión reconstituida, ya sea a excipientes propios o productos de degradación por termólisis y luz UV, las muestras fueron analizadas por duplicado y sus resultados se presentan en la Tabla 4 en porcentajes de Amoxicilina trihidrato.

Además, se muestran los cromatogramas del principio activo de las muestras en condición no estresadas (Figura N°1), sometidas a condiciones de termólisis (Figura N°2) y a luz UV (Figura N°3). En la figura 2, se evidencia una degradación total del analito apareciendo picos secundarios por probables productos de degradación mientras que en la figura 3, el principio activo disminuye, pero resulta ser más estable sin aparición de picos que interfieren con el analito de amoxicilina trihidrato 250mg/5mL. Al realizarse las pruebas estadísticas se demuestra que sólo la exposición a la luz UV por 15 horas afecta la concentración de las muestras evaluadas (Anexo 12).

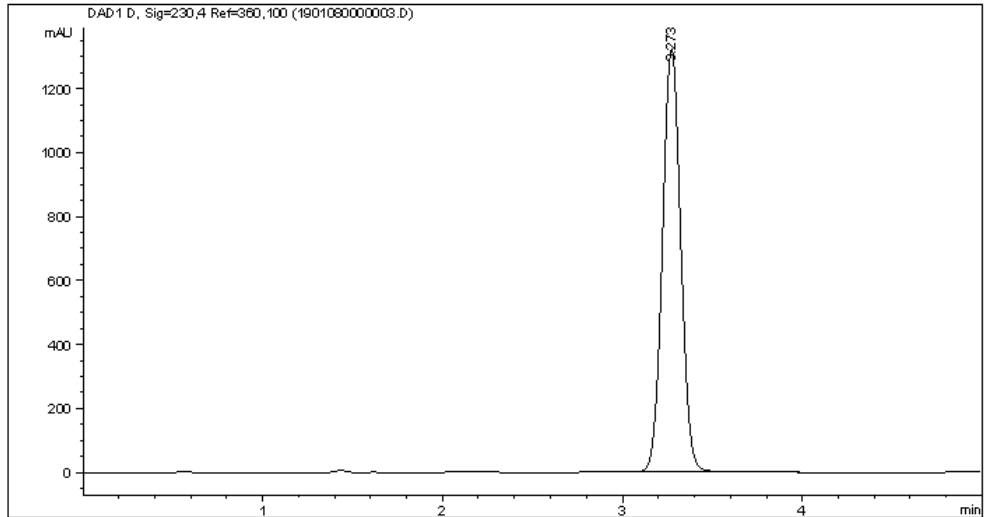
**Tabla 4: Resultados de la prueba de especificidad**

CONDICIÓN	MUESTRA	%Amoxicilina trihidrato
SIN ESTRÉS	M1	93.53
	M2	95.99
UV POR 15 HORAS*	M1	92.78
	M2	93.86
TERMÓLISIS A 80 °C POR 15 HORAS	M1	9.76
	M2	9.90

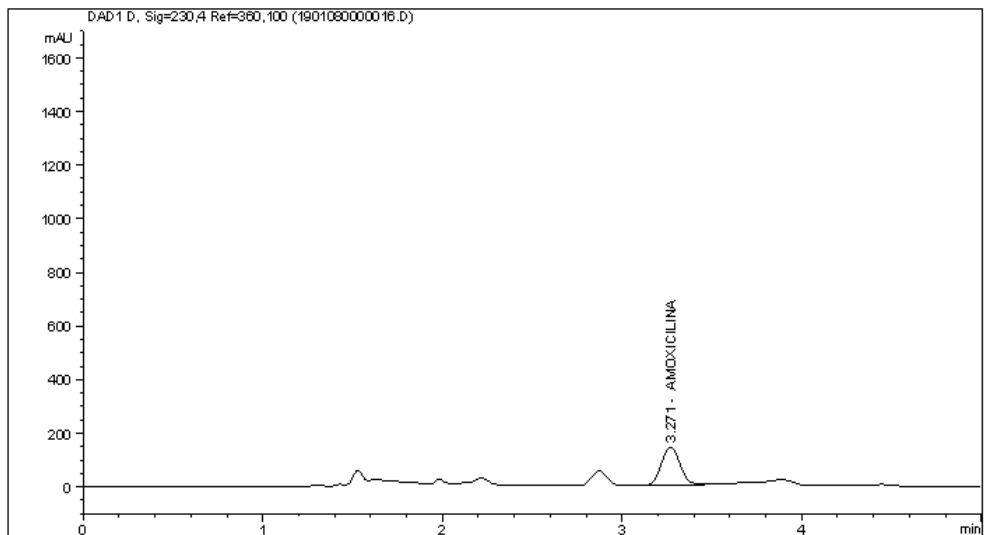
\* Prueba T de Student para muestras relacionadas demostró que los datos tienen igual media a la de las muestras sin estrés.



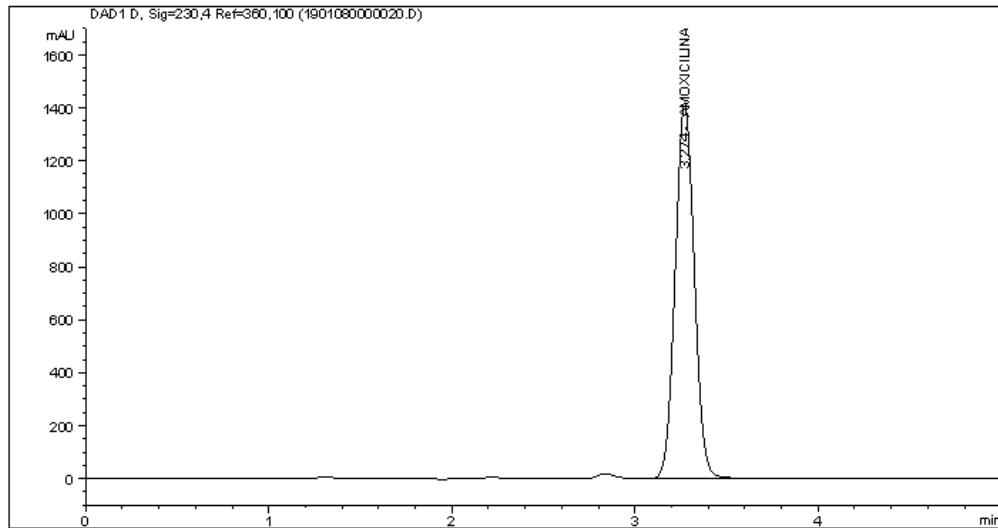
**Figura 1. Cromatograma de la muestra en condiciones normales para la prueba de especificidad de amoxicilina trihidrato 250mg/5mL.**



**Figura 2. Cromatograma de la muestra sometida a termólisis a 80°C por 15 horas para la prueba de especificidad de amoxicilina trihidrato 250mg/5mL.**



**Figura 3. Cromatograma de la muestra sometida a luz UV por 15 horas para la prueba de especificidad de amoxicilina trihidrato 250mg/5mL.**



### **7.3. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

#### **7.3.1. DESCRIPCIÓN DE LAS MUESTRAS ANALIZADAS**

Se muestran las características físicas de los 9 lotes de polvos para suspensión oral de amoxicilina 250mg/5mL a los 0, 1 y 3 meses de almacenamiento en Lima, Huaraz y Tarapoto, antes de ser reconstituidos y a los 0 y 7 días de reconstituirse y conservarse en refrigeración (Tabla 5). Si bien las descripción al mes y a los 3 meses de almacenamiento en Lima y Huaraz sigue siendo igual a la inicial para los 3 laboratorios; luego de almacenarse por 3 meses en Tarapoto, los lotes A,B y C correspondientes al laboratorio 1, presentaron cambios no deseados como la presencia de grumos y un olor un poco desagradable a naranja antes de reconstituirse, así como, un sabor a naranja también un poco desagradable luego de su reconstitución; por otro lado, los 3 lotes de los laboratorios 2 y 3, también se vieron afectados debido a que tanto el sabor como el olor de las esencias de tutti frutti y cereza, respectivamente, fueron menos intensos a comparación de las demás condiciones.

**Tabla 5. Resultados de la descripción de las muestras.**

<b>LOTE</b>	<b>INICIAL, 1 MES (3 DEPARTAMENTOS) Y 3 MESES (LIMA Y HUARAZ)</b>	<b>3 MESES (TARAPOTO)</b>
<b>A</b>	Polvo cristalino de color blanco ligeramente anaranjado, olor a naranja. Reconstituido, a los 0 y 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color anaranjado, sabor y olor a naranja, dulce ligeramente amargo.	Polvo cristalino, con presencia de grumos, de color blanco ligeramente anaranjado, sabor y olor un poco desagradable a naranja. Reconstituido, a los 0 y 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color anaranjado, sabor y olor a naranja un poco desagradable, dulce ligeramente amargo.
<b>B</b>	Polvo cristalino de color blanco ligeramente anaranjado (+), olor a naranja. Reconstituido, a los 0 y 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color anaranjado, sabor y olor a naranja, dulce ligeramente amargo.	Polvo cristalino de color blanco ligeramente anaranjado (+), con presencia de grumos (+), sabor y olor un poco desagradable a naranja. Reconstituido, a los 0 y 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color anaranjado, sabor y olor a naranja un poco desagradable, dulce ligeramente amargo.
<b>C</b>	Polvo cristalino de color blanco ligeramente anaranjado (++), olor a naranja. Reconstituido, a los 0 y 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color anaranjado, sabor y olor a naranja, dulce ligeramente amargo.	Polvo cristalino de color blanco ligeramente anaranjado (++), con presencia de grumos (++), sabor y olor un poco desagradable a naranja. Reconstituido, a los 0 y 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color anaranjado, sabor y olor a naranja un poco desagradable, dulce ligeramente amargo.

<b>D</b>	Polvo de color blanco cremoso, olor a cereza.	Polvo de color blanco cremoso, olor menos intenso a cereza.
<b>E</b>	Reconstituido, inicialmente y a los 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color blanco cremoso, sabor y olor a cereza, dulce ligeramente amargo.	Reconstituido, inicialmente y a los 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color blanco cremoso, sabor y olor menos intenso a cereza, dulce ligeramente amargo.
<b>F</b>		
<b>G</b>	Granulado de color rosado (++), olor a tutti frutti. Reconstituido, inicialmente y a los 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color rosada, sabor y olor a tutti frutti, dulce ligeramente amargo.	Granulado de color rosado (++), olor menos intenso a tutti frutti. Reconstituido, inicialmente y a los 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color rosada, sabor y olor menos intenso a tutti frutti, dulce ligeramente amargo.
<b>H</b>	Granulado de color rosado (+), olor a tutti frutti. Reconstituido, inicialmente y a los 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color rosada, sabor y olor a tutti frutti, dulce ligeramente amargo.	Granulado de color rosado (+), olor menos intenso a tutti frutti. Reconstituido, inicialmente y a los 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color rosada, sabor y olor menos intenso a tutti frutti, dulce ligeramente amargo.
<b>I</b>	Granulado de color rosado, olor a tutti frutti. Reconstituido, inicialmente y a los 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color rosada, sabor y olor a tutti frutti, dulce ligeramente amargo.	Granulado de color rosado, olor menos intenso a tutti frutti. Reconstituido, inicialmente y a los 7 días, forma una suspensión homogénea luego de agitar, color rosada, sabor y olor menos intenso a tutti frutti, dulce ligeramente amargo.

### 7.3.2. VOLUMEN DE ENTREGA

Se presenta el volumen de entrega promedio de 10 muestras expresado en mililitros de los 9 lotes de polvos para suspensión reconstituidos luego de haber sido almacenados en Lima, Huaraz y Tarapoto 0, 1 y 3 meses (Tabla 6). Los volúmenes de entrega más bajos se encontraron para los lotes del laboratorio 2 y los más altos, para los lotes del laboratorio 1. Luego de someter los datos al análisis estadístico (Anexo 13), no se encontró diferencia significativa ( $p>0.05$ ) entre todos los grupos.

**Tabla 6. Volumen de entrega de los lotes analizados <sup>a</sup>**

LOTE	3 CIUDADES	LIMA		HUARAZ		TARAPOTO	
	INICIAL (mL)	1 MES (mL)	3 MESES (mL)	1 MES (mL)	3 MESES (mL)	1 MES (mL)	3 MESES
<b>A</b>	61.5	62.0	62.5	61.9	62.3	62.0	62.2
<b>B</b>	61.5	62.0	62.4	62.0	62.2	62.0	62.4
<b>C</b>	61.3	62.1	62.3	61.9	62.3	62.0	62.5
<b>D</b>	61.0	61.1	61.5	61.0	61.3	61.0	61.2
<b>E</b>	61.0	61.0	61.5	61.1	61.5	61.0	61.3
<b>F</b>	61.0	61.1	61.5	61.2	61.4	61.0	61.5
<b>G</b>	62.0	61.4	61.8	61.5	61.7	61.5	61.7
<b>H</b>	62.2	61.5	61.8	61.4	61.5	61.4	61.6
<b>I</b>	62.1	61.3	61.7	61.3	61.6	61.4	61.6

<sup>a</sup> Prueba T de Student para muestras relacionadas: No se encontró diferencia significativa ( $p>0.05$ ).

### 7.3.3. PH DE MUESTRAS ANALIZADAS

Se muestra el pH de los 9 lotes de polvos para suspensión reconstituidos luego de haber sido almacenados en Lima, Huaraz y Tarapoto 0, 1 y 3 meses (Tabla 7). Asimismo, se presentan los valores de pH a los 7 días de conservar en refrigeración las muestras reconstituidas. El análisis estadístico (Anexo 14), demostró que el almacenamiento por 3 meses en Tarapoto para el laboratorio 1 y 3 y la refrigeración en algunos casos tienen efecto sobre el pH ( $p < 0.05$ ) (Anexo 16-18).

**Tabla 7. Resultados de la medición de pH**

LOTE	3 CIUDADES		LIMA				HUARAZ				TARAPOTO			
	I	I – 7D	1M	1M– 7D	3M	3M- 7D	1M	1M – 7D	3M	3M- 7D	1M	1M – 7D	3M	3M- 7D
<b>A</b>	6.44	6.42	6.45	6.43	6.46	6.44*	6.46	6.43*	6.45	6.42*	6.46	6.43	6.33+	6.32*
<b>B</b>	6.46	6.43	6.47	6.44	6.46	6.43*	6.47	6.45*	6.48	6.45*	6.47	6.44	6.34+	6.32*
<b>C</b>	6.50	6.45	6.53	6.48	6.43	6.40*	6.47	6.50*	6.48	6.44*	6.49	6.45	6.35+	6.33*
<b>D</b>	6.60	6.58	6.62	6.59	6.60	6.57	6.61	6.58	6.60	6.57	6.61	6.58	6.58	6.52
<b>E</b>	6.67	6.61	6.68	6.59	6.67	6.58	6.70	6.60	6.66	6.60	6.68	6.59	6.58	6.52
<b>F</b>	6.67	6.59	6.67	6.61	6.66	6.58	6.69	6.60	6.68	6.59	6.70	6.61	6.59	6.53
<b>G</b>	5.98	5.93*	5.98	5.94*	5.97	5.92*	5.98	5.94	5.96	5.92*	5.97	5.94*	5.91+	5.88*
<b>H</b>	6.02	5.97*	6.01	5.98*	6.01	5.99*	6.03	6.00	6.01	5.97*	6.02	5.98*	5.93+	5.90*
<b>I</b>	6.00	5.96*	6.02	5.97*	6.01	5.98*	6.02	5.97	6.01	5.96*	6.00	5.95*	5.92+	5.90*

I: INICIAL; I-7D: INICIAL- 7 DIAS; 1M: 1 MES; 1M-7D: 1 MES – 7 DIAS; 3M: 3 MESES; 3M-7D: 3 MESES – 7 DÍAS

Test de T-Student para muestras relacionadas: Se encontró diferencia significativa  $p < 0.05$  con respecto a la muestra una vez reconstituida (\*) y con respecto a la muestra inicial (+)

#### **7.3.4. DOSAJE PROMEDIO DE AMOXICILINA TRIHIDRATO**

En la Tabla 8 se presentan los promedios de la prueba de dosaje expresados en porcentaje de Amoxicilina trihidrato realizados con 2 muestras analizadas por duplicado en todas las condiciones estudiadas a los 0 y 7 días de reconstitución. Todos los valores están dentro de los límites de la especificación (90-120%). Del Anexo 5 al 11, se encuentran a disposición todos los valores de dosaje con su promedio y la desviación estándar relativa.

Mediante el análisis estadístico (Anexo 15) hecho con la Prueba T de Student para muestras relacionadas, solo para las muestras de Tarapoto, se pudo encontrar diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre el dosaje inicial y el dosaje a los 3 meses de las suspensiones recién reconstituidas.

En cuanto a la comparación de los dosajes de las muestras recién reconstituidas y los dosajes luego de 7 días de refrigeración, en algunos casos no hubo diferencia significativa ( $p > 0.05$ ).

El análisis estadístico de la comparación por parejas de lotes del mismo laboratorio y en la misma condición de estudio se describe en los Anexos 16,17 y 18.



**Tabla 8. Dosaje promedio de amoxicilina trihidrato**

LOTE	PROMEDIO AMOXICILINA TRIHIDRATO (%)						
	INICIAL	L1M	L3M	H1M	H3M	T1M	T3M
<b>A</b>	102.00	101.70	101.69	101.65	101.65	101.62	98.77 +
<b>A - 7d</b>	98.62*	98.12*	97.58*	98.39*	97.88*	98.06*	95.37*
<b>B</b>	102.73	102.70	102.46	102.44	102.41	102.50	100.33 +
<b>B - 7d</b>	99.28*	98.84*	99.41*	99.00*	99.71	99.10*	93.85*
<b>C</b>	102.16	102.05	101.96	101.96	101.84	102.14	99.51 +
<b>C - 7d</b>	98.49*	98.54*	97.61*	97.97*	98.49*	98.46*	94.49*
<b>D</b>	99.32	99.10	99.04	99.13	99.00	99.33	97.31 +
<b>D- 7d</b>	95.41*	95.91*	96.65*	97.23*	96.51*	95.93*	95.11*
<b>E</b>	100.48	100.36	100.01	100.09	100.27	100.32	99.38 +
<b>E- 7d</b>	97.22*	97.39	96.49*	97.74*	97.23*	97.98	97.29*
<b>F</b>	100.65	100.33	100.45	100.52	100.28	100.38	98.71 +
<b>F- 7d</b>	97.89*	97.98*	99.03	98.84*	98.92*	99.18	96.53*
<b>G</b>	105.18	105.00	105.03	104.84	104.80	104.72	101.02 +
<b>G- 7d</b>	101.22*	101.67*	101.93	102.19*	101.70*	101.25*	96.95*
<b>H</b>	104.39	103.95	104.35	104.17	104.20	104.31	100.55 +
<b>H- 7d</b>	100.77*	103.04	103.57	103.18	103.84	102.96*	98.18*
<b>I</b>	104.41	104.31	104.15	104.03	104.07	104.18	101.25 +
<b>I- 7d</b>	100.86*	101.09*	101.07*	101.24*	101.06*	100.50*	97.81*

L1M: Lima- 1 MES; L3M: Lima- 3 MESES; H1M: Huaraz- 1 MES; H3M: Huaraz - 3 MESES; T1M: Tarapoto- 1 MES; T3M: Tarapoto- 3 MESES; 7d: después de 7 días de refrigeración del reconstituido

+ Se encontró diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre este valor y el dosaje Inicial (Prueba T de Student para muestras relacionadas).

\* Hay diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre este valor y el dosaje antes de refrigerarse (Prueba T de Student para muestras relacionadas).

## VIII. DISCUSIÓN

Antes de realizar el dosaje del principio activo en las muestras, se llevaron a cabo ensayos de repetibilidad y especificidad, según las recomendaciones de la ICH [39] a fin de cumplir con la verificación de la técnica analítica, según el capítulo 1226 de la USP 41 y determinar si el procedimiento farmacopeico a emplearse era apto para el fármaco [40].

En cuanto a la prueba de repetibilidad, como la desviación estándar y el coeficiente de variación fueron menores al 2.0%, el método demostró ser repetible (Tabla 3).

En referencia a la evaluación de especificidad (Tabla 4), parámetro clave en la verificación cuando el método está destinado a la valoración de un principio activo [40], al realizarse el análisis estadístico (Anexo 12), se demostró que el calor es un interferente que ocasiona la aparición de picos secundarios probablemente debido a la aparición de productos de degradación, ya que la amoxicilina comienza a degradarse a temperaturas superiores a los 37°C [33], afectando la concentración de la muestra analizada ; asimismo, se logró evidenciar que la exposición a luz UV, por el mismo periodo de tiempo, no afecta la valoración, esto debido a baja tasa de degradación de este principio activo frente a la luz ultravioleta [41].

Previamente, Alcántara y Ota [42] y Mechan [43] compararon la calidad del polvo para suspensión oral de amoxicilina 250 mg/5ml de laboratorios nacionales concluyendo que las muestras eran de óptima calidad y sus laboratorios cumplían con las Buenas Prácticas de Manufactura, sin embargo, hasta la fecha no se había investigado acerca del impacto de las condiciones de almacenamiento en establecimiento farmacéuticos en las diferentes regiones del país.

En relación con los cambios en la descripción de los lotes, al mes de almacenamiento no hubo variaciones, sin embargo, luego de 3 meses, el sabor y olor de los 3 lotes reconstituídos y sin reconstituir eran un poco desagradables llegándose a observar formación de grumos antes de reconstituir los lotes A, B y C del laboratorio 1 (Tabla 5).

Esto se explicaría porque, la estabilidad de los polvos para suspensión se ve afectada por la humedad, ya que puede dar paso a la agregación de los polvos, formación de grumos, cambiando el tamaño de partícula y por ende las propiedades de flujo y la dosis [44].

Si bien no hubo cambios en cuanto al volumen de entrega (Tabla 6), hubo una caída significativa en el pH (Tabla 7) luego de 3 meses de almacenamiento, en el caso de los laboratorios 1 y 3 para Tarapoto, y luego de 7 días de refrigeración para algunos laboratorios en las diferentes condiciones (Anexo 14), aunque los valores siempre estuvieron dentro de los límites permitidos.

Ya se ha reportado en un estudio Etiopía, donde se almacenaron polvos para suspensión de amoxicilina genéricos a 40°C y 75%HR durante seis meses simulando condiciones tropicales propias de la zona concluyendo luego que, hasta el final del estudio, aunque el dosaje fue aceptable, el pH y el contenido de agua para un laboratorio cambiaron y estuvieron fuera de especificación [51] y al ser la amoxicilina, una aminopenicilina, su eficacia y estabilidad dependen del pH [33].

Si bien no hubo diferencia significativa entre el dosaje inicial de amoxicilina trihidrato y el dosaje luego de un mes de almacenamiento de los polvos para suspensión en los 3 departamentos, se pudo constatar una disminución estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) (Anexo 16) entre el dosaje de los 9 lotes almacenados en Tarapoto por 3 meses y el inicial a pesar de ser resultados dentro de los límites especificados en la USP (90-120%), esto se debería a sobrecargas hechas durante la fabricación (Tabla 8).

Si se analizan las alertas (Tabla 1) registradas de lotes no conformes de polvos para suspensión oral de amoxicilina, resulta alarmante que algunas de ellas se hallan dado al año siguiente de fabricación y no cerca de su fecha de vencimiento como se esperaría. Esto concuerda con los resultados encontrados en este trabajo tomando en cuenta que se analizaron lotes cerca de su fecha de fabricación con registro sanitario vigente, obtenido gracias a estudios de estabilidad a largo plazo, en condiciones controladas de almacenamiento según normativa vigente [11] y no en condiciones reales propias de los establecimientos farmacéuticos.

También se analizó si había diferencia estadísticamente significativa entre cada uno de los dosajes de los 3 lotes de un mismo laboratorio para cada una de las condiciones de estudio (Anexos 18), encontrándose mucha variabilidad en los resultados lo que puede atribuirse a la naturaleza heterogénea de las suspensiones y/o al error experimental.

Las tres sedes del estudio presentaron diferentes condiciones de almacenamiento, por un lado, en Lima se monitorizó, durante los 3 meses, medianas de temperatura y humedad relativa de 22°C y 62% HR en Lima, 20.55°C y 41% HR en Huaraz y 27.1°C y 64% HR en Tarapoto siendo Tarapoto el lugar con las medianas más altas (Anexos 2,3 y 4).

Tomando en cuenta esto, los resultados de dosaje de las suspensiones una vez reconstituidas nos permiten inferir que una mayor temperatura, humedad relativa y tiempo de almacenamiento, ocasiona un incremento en la degradación del principio activo tomando en cuenta que las formulaciones en estado sólido de amoxicilina son sensibles a la humedad ya que ésta promueve la hidrólisis del anillo betalactámico [28].

Vale decir que, según las indicaciones del prospecto dadas por el fabricante, para el laboratorio 1, el producto debería almacenarse entre 15 y 25°C, por lo que se hubiese esperado una degradación mayor que en el caso del laboratorio 2, el cual registro los porcentajes de degradación más altos, y cuya indicación, como en el caso del laboratorio 3, es una temperatura de almacenamiento no mayor de 30°C.

Esto no se debería al material del envase ya que para el laboratorio 1, era polietileno tereftalato (PET) ámbar, un material mejor aislante de gases como el oxígeno y para el laboratorio 2 era polietileno de alta densidad, una mejor barrera contra la humedad [53]; por lo que los resultados responderían a las diferencias en la formulación para cada laboratorio.

Se sabe que las diferencias en la formulación pueden repercutir drásticamente sobre el dosaje, así, por ejemplo, en un estudio realizado en Saná (Yemen) con muestras de 5 laboratorios genéricos, se observó una disminución de hasta 40% aproximadamente, en 2 laboratorios, llegando a estar fuera de especificación en el

tercer día de almacenamiento a 25°C; mientras para las muestras almacenadas a 40°C, el dosaje cae en hasta cerca a la mitad incluso al segundo día [45].

Por otro lado, según, la USP 41 [40] la estabilidad del producto farmacéutico implica no sólo la evaluación de la estabilidad química y de la estabilidad física sino también del desempeño con el paso del tiempo, por ello, el análisis de la calidad de un polvo para suspensión debe hacerse también al final del tiempo máximo de almacenamiento de la muestra reconstituida almacenándola según las especificaciones dadas por su laboratorio, por ello otro de los objetivos de este trabajo fue evaluar el dosaje luego de una semana de almacenamiento de las suspensiones reconstituidas.

Aunque para los 3 laboratorios la refrigeración era opcional, todas las suspensiones fueron refrigeradas (2-8°C) durante 7 días basándose en la mayoría de los estudios existentes en los que se concluye que esta condición es la óptima.

Como consta en los resultados, la variación fue diferente para cada uno de los lotes analizados a los 7 días de refrigeración, encontrándose entre 0.36% y 6.48% de disminución en el dosaje estadísticamente significativa (Tabla 8) (Anexo 17); esta variabilidad puede atribuirse a la naturaleza de las suspensiones como sistemas dispersos susceptibles a los cambios de temperatura de almacenamiento y a la existencia del caking o al error experimental al tomar las alícuotas por una insuficiente fuerza de agitación para la redispersión de la suspensión [50].

Se han llevado a cabo estudios en climas tropicales, uno de ellos, se realizó en Sao Paulo (Brasil), donde en el Servicio de Medicamentos del Instituto Adolfo Lutz, con clima tropical, luego de haber recibido muchos reclamos de pacientes por ineficacia terapéutica de suspensiones de amoxicilina y dificultad en su reconstitución, luego de hacer un estudio en la calidad y estabilidad de muestras de productos genéricos fabricado por 6 laboratorios, encontraron que, en 3 laboratorios, al séptimo día almacenados a temperatura ambiente, el dosaje estaba fuera de especificación [46].

Otro proyecto con sede en Dacca (Bangladesh) consistió en un estudio para evaluar la estabilidad de las suspensiones reconstituidas almacenándolas a temperatura

ambiente, en refrigeración y a 40°C, encontrándose una disminución significativa del dosaje en la temperatura más elevada y la menor disminución refrigerando las muestras [47] luego de 7 días.

Asimismo, un estudio realizado en Yemen el 2014, con suspensiones genéricas, demostró que el almacenamiento a temperatura ambiente (20-25°C) de las suspensiones conteniendo amoxicilina y el uso de agua de caño para la reconstitución tienen un efecto negativo sobre la calidad de dichos medicamentos [48], indicándose que se debería al pH ácido y al contenido de metales en el agua; lo contrario, se observó refrigerando las suspensiones (2-8°C) y reconstituyendo con agua de botella.

Siguiendo la línea de investigación, en Ghana, en el año 2014, evaluando la estabilidad de dos polvos para suspensión genéricos de amoxicilina y ácido clavulánico y el innovador, se encontró que el dosaje se redujo más almacenando a las suspensiones a temperatura ambiente que en refrigeración [49], cabe resaltar que los investigadores, contrariamente a lo acontecido en Yemen, no encontraron diferencias significativas en el dosaje luego de reconstituir con agua destilada, agua del grifo tratada o agua mineral.

## IX. CONCLUSIONES

- 1) Se verificó la técnica analítica, según la USP vigente, empleando Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). para la determinación cuantitativa de amoxicilina en el polvo para suspensión oral de Amoxicilina 250mg/5mL.
- 2) Luego de 3 meses de almacenamiento en Tarapoto, se observaron cambios en la descripción de todos los lotes, encontrándose caracteres físicos no deseados como un olor y sabor un poco desagradable del polvo y del reconstituido; y la formación de grumos en los polvos sin reconstituir en el caso del laboratorio 1 y una disminución en la intensidad del olor para los laboratorios 2 y 3.
- 3) Los 9 lotes de polvos para suspensión oral de Amoxicilina 250mg/5mL, con registro sanitario y fecha de vencimiento vigentes, cumplieron los parámetros de calidad especificados en la USP vigente para dosaje, pH y volumen hasta el final del estudio, incluso luego de 7 días de refrigeración de las suspensiones reconstituidas donde hubo una caída significativa en algunos casos.
- 4) Tarapoto fue la sede de almacenamiento con las temperaturas y humedades relativas más altas, en la cual se encontró una caída estadísticamente significativa del pH (laboratorio 1 y 3) y el dosaje de Amoxicilina trihidrato (los 3 laboratorios) luego de 3 meses de almacenamiento.
- 5) Una temperatura y humedad relativa de almacenamiento cercana o que excede a los límites especificados para la zona climática IVa, ocasionará cambios en la calidad y estabilidad de los polvos para suspensión oral de amoxicilina estudiados.

## **X. RECOMENDACIONES**

- 1) Mediante estudios microbiológicos, analizar los efectos de las condiciones de almacenamiento sobre la potencia antibiótica para evidenciar si hay cambios significativos en la eficacia terapéutica.
- 2) A pesar de ser un medicamento de alta rotación, teniendo en cuenta los resultados de este estudio, se recomienda investigar si hasta la fecha de vencimiento del producto, se cumplen las especificaciones de la USP.
- 3) El laboratorio fabricante debería indicar en el prospecto la humedad relativa máxima a la que pueden almacenarse los polvos para suspensión oral.



## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holloway, K., & Van Dijk, L. (2011). The world medicines situation 2011-rational use of medicines. Geneva: WHO.
2. Peru Pharmaceutical Data and Market Report (2017). Publicado por Pharmaceuticals Export Promotion Council (PHARMEXCIL). Disponible en: [iphex-india.com/bsm/uploads/PERU.pdf](http://iphex-india.com/bsm/uploads/PERU.pdf)
3. Danta, M., & Ghinea, N. (2017). The complex legal and ethical issues related to generic medications. Viral hepatitis: a case study. *Journal of Virus Eradication*, 3(2), 77–81.
4. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos de la DIGEMID. Disponible en: [observatorio.digemid.minsa.gob.pe](http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe)
5. DIGEMID. Alerta DIGEMID N° 20 - 2002 Lotes de productos farmacéuticos observados por resultados de control de calidad considerados críticos 2002. Disponible en: [www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoaded/PDF/Alertas/2002/ALERTA\\_20-02.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoaded/PDF/Alertas/2002/ALERTA_20-02.pdf)
6. DIGEMID. Observatorio de la Calidad. Disponible en: [www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=443](http://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=443)
7. Kelesidis T, Falagas ME. Substandard/counterfeit antimicrobial drugs. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):443–64.
8. Andersson DI, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol*. 2014 Jul;12(7):465–78. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3270> PMID: 24861036
9. Nwokike J, Clark A, Nguyen PP. Medicines quality assurance to fight antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ*. 2018;96(2):135–7.
10. Directiva Sanitaria que Reglamenta los Estudios de Estabilidad de Medicamentos. N° 031-MINSA/DIGEMID-V.01
11. Reglamento que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas. R.M. N° 253-2017/MINSA.
12. Manual de Buenas Prácticas de Almacenamiento de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios aprobado mediante R.M. N° 132 - 2015/MINSA

13. Ley N° 29459. Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Capítulo VII: De los establecimientos. Diario El Peruano 26 de Nov. 2009.
14. Decreto Supremo N° 014-2011-SA: Aprueban reglamento de establecimientos Farmacéuticos. Publicado el 27 de Julio del 2011.
15. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 7th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2007
16. Promoting the Quality of Medicines (PQM). Product Information Report: Amoxicillin. 2017. U.S. Pharmacopeial Convention. Rockville, Maryland.
17. Thambavita D, Galappatthy P, Mannapperuma U, Jayakody L, Cristofolletti R, Abrahamsson B, et al. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms : Amoxicillin Trihydrate. J Pharm Sci [Internet]. 2017;106(10):2930–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.068>
18. Benito, P. (2006). Desarrollo y validacion de métodos analíticos, basados en nuevos elementos de reconocimiento molecular para la determinacion de antibioticos betalactamicos en muestras de interés agroalimentario y medioambiental. Tesis doctotar de Veterinario. (U. C. MADRID, Ed.) Madrid, España: Facultad De Ciencias Química. Recuperado de <http://biblioteca.ucm.es/tesis/qui/ucm-t29424.pdf>.
19. Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006;34(suppl 1): D668-D672.
20. Tsuji A, Nakashima E, Hamano S, Yamana T. Physicochemical properties of amphoteric b-lactam antibiotics I: stability, solubility, and dissolution behavior of amino penicillins as a function of pH. J Pharm Sci. 1978;67(8): 1059-1066.
21. Beale JM, Block JH. Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 12th ed. Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
22. Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. Expert Opin Drug Saf. 2009;8(1):111-8. 10.1517/14740330802527984

23. Kaur SP, Rao R, Nanda S. Amoxicillin: a broad spectrum antibiotic. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011;3(3):30-37.
24. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Public assessment report; amoxicillin 250mg, 500mg capsules. Vol PL 17907/0220-1. London, UK: MHRA
25. Martindale: The Complete Drug Reference, Thirty Seventh ed., Pharmaceutical press, USA, 2011.
26. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2009;27:116–129. doi: 10.1016/j.eimc.2008.12.001.
27. Holten KB, Onusko EM. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. *Am Fam Physician* 2000 ; 62 : 611 -20
28. Loftsson T. Drug Stability for Pharmaceutical Scientists. Drug Stability for Pharmaceutical Scientists. Academic Press, New York, NY, USA, 2014
29. TRISSEL, L. A. Trissels Stability of Compounded Formulations. 4 ed. Washington (DC): American Pharmacists Association, 2009.
30. H. Zia, N. Shalchian, F. Borhanian, Kinetics of amoxycillin degradation in aqueous solutions, *Can. J. Pharm. Sci.* 12 (1977) 80-83.
31. FREITAS, R. A. A. Desenvolvimento e validação de uma metodologia analítica para a detecção e quantificação da Amoxicilina em músculo, por LC-MS/MS. Dissertação de mestrado. Universidade Técnica de Lisboa, 2008
32. Florence AT and Attwood D (2016) *Physicochemical Principles of Pharmacy : In Manufacture, Formulation and Clinical Use.* 6th ed. Pharmaceutical Press, London
33. Frynkewicz, H., Feezle, H., & Richardson, M. (2013, April 11). Thermostability Determination of Broad-Spectrum Antibiotics at High Temperatures by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Proceedings of the National Conference on Undergraduate Research*, 333-337
34. Mahato RI and Narang AS. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery* 3rd Edition: Revised and Expanded, CRC Press, Inc., FL (2017)
35. M.E. Aulton, K.M.G Taylor, 2018, *Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicine*, fifth edition, Churchill Livingstone Elsevier, London, UK.

36. Ofner III CM, Schnaare RL, Schwartz JB. Reconstitutable oral suspension. In Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS. Pharmaceutical dosage forms : Disperse systems; Vol. 2. New York: Marcel Dekker, 1989 : 317-334.
37. Niazi SK (2009) Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations. Second edition. Vol. 4 : Semisolid Products, CRC Press, Boca Ratón, FL.
38. Lieberman HA, Rieger MM, Banker GS. Pharmaceutical dosage forms and disperse system. Vol. 2. 2nd Edition. (New York: Marcel dekkar Inc.); 1994. p. 149-77.
39. International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1). (2005). Disponible en : [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf)
40. The United States Pharmacopeia and National Formulary. USP 41/NF36. 2018.
41. Elmolla, E.S., Chaudhuri, M., 2010. Photocatalytic degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution using UV/TiO<sub>2</sub> and UV/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> photocatalysis. Desalination 252, 46-52.
42. Alcántara López, J. C., & Ota Kanashiro, L. (2003). Comparación de la calidad de amoxicilina 250 mg / 5 m L suspensión oral, por métodos fisicoquímico, microbiológico y valoración de los niveles plasmáticos en perro común (Cannis Familiaris) Universidad Nacional Mayor de San Marcos;2003.
43. Mechan Marquina, L. R. Control de la calidad fisicoquímica de amoxicilina polvo para suspensión oral 250 mg/5ml. Universidad Nacional de Trujillo; 2013.
44. Colombo, P., Traini, D., & Buttini, F. Inhalation drug delivery: Techniques and products. John Wiley & Sons; 2012
45. Alburyhi M, Siaf A, Norman M. Stability study of six brands of amoxicillin thihidrate and clavulanic oral suspension present in Yemen markets j. Chem Pharm Res 2013;5(5):293-6.
46. Ortega-Markman, B. E., Walter-Koschtschak, M. R., Wu-Meihuey, E. y Pires-Rosa, P. C. (2014). Evaluation of the quality and stability of amoxicillin oral suspension. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 4(7), 38-40.

47. Haider, S. S., Nasrin, N., Apu, A. S., & Asaduzzaman, M. (2011). Accelerated stability and antimicrobial sensitivity studies of amoxicillin dry suspensions marketed in Bangladesh. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(9), 51.
48. Al-Tahami K. (2014). Quality and stability of co-amoxiclav products in the Yemeni market. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 6(8),565-569.
49. Addotey JNA, Awudzi L, Adosraku RK. Stability Studies on Reconstituted Amoxicillin-Clavulanic Acid Oral Powder by HPLC Method Development and Quantification. *International Journal of Pharmaceutical Science and Practice*. 2014;3:1–12
50. Casarolli R. Zanin D. Estabilidad de suspensiones extemporáneas de amoxicilina comercializadas en Cascavel-PR: Estudio comparativo; 2013; Tesis en Farmacia. Facultad Assis Gurgacz de Casavel. Disponible en: <https://www.fag.edu.br/upload/graduacao/tcc/53027cab5ea08.pdf>
51. Mikre, W., & Mekonnen, N. (2006). Quality and influence of tropical storage conditions on amoxicillin formulations marketed in Ethiopia. *Journal of Pharmaceutical and Allied Sciences*, 3(2).
52. ISP ordena retiro de más de 2 mil frascos de Amoxicilina en farmacias del país. Noticia del día 24 de Mayo del 2019. Disponible en: <https://www.eldinamo.cl/nacional/2018/05/24/isp-ordena-retiro-de-mas-de-2-mil-frascos-de-amoxicilina-en-farmacias-del-pais/>
53. Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G. G., Yu, L., & Mantri, R. V. (Eds.). (2016). *Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice*. Academic press.

## XII. ANEXOS

### ANEXO 1: CERTIFICADO USP DEL ESTÁNDAR DE AMOXICILINA TRIHIDRATO USP

6430

**USP**  
U.S. Pharmacopeia  
The Standard of Quality®

## USP Certificate

---

**Amoxicillin**  
LOT L0K359

---



NC(=O)C(c1ccc(O)cc1)C(=O)N2C(=O)C(C)C(=O)N2C(O)O

**Molecular Formula**  
C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> · 3H<sub>2</sub>O

**Molecular Weight**  
419.45

**CAS Number**  
61336-70-7

---

**LABEL TEXT**

**USP REFERENCE STANDARD**  
**AMOXICILIN 200 mg**  
Design: 100 mg of amoxicillin trihydrate, USP (as anhydrous) in white capsules or tablets (100 mg of anhydrous)

Do not use. This is the Reference form. For qualitative applications, use a tablet of 100 mg of amoxicillin per mg of trihydrate or the AC 10 mg. Each container should contain 1000 tablets. Protect from light. Store in a cool, dry place. USP, 1225 Vermont Avenue, N.W., # 411 200 2000 (202) 335-9500. Revised 06/10. © USP

Compendial monographs are published in the USP-NF. The monographs in the USP-NF are published in the USP-NF. The monographs in the USP-NF are published in the USP-NF. The monographs in the USP-NF are published in the USP-NF.

---

*Juri L. Joth*  
Quality Assurance

UNIVERSIDAD PONTIFICIA  
GAYTAN DE WEREDIA  
Departamento de Control de Calidad

11 ABR 2010

RECIBIDO

Page 1 of 2 14-Aug-14

**ANEXO 2: RESULTADOS DEL MONITOREO DIARIO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA EN LIMA.**

DIA	°C	%HR	DIA	°C	%HR	DIA	°C	%HR	DIA	°C	%HR
1	20.8	67	25	20.0	66	49	22.1	61	73	23.2	61
	21.3	67		21.2	66		22.6	61		22.7	61
2	19.8	66	26	20.3	66	50	22.7	61	74	23.1	61
	20.7	66		20.2	66		22.6	61		21.9	61
3	20.1	66	27	19.5	66	51	22.2	61	75	22.4	61
	21.0	66		20.4	65		22.2	61		22.6	61
4	19.9	66	28	19.9	65	52	22.1	61	76	21.7	61
	20.6	66		19.4	65		22.6	61		22.5	61
5	19.8	66	29	21.4	65	53	22.2	61	77	21.8	61
	20.7	66		21.1	65		22.0	61		23.2	61
6	19.8	66	30	21.7	65	54	22.8	61	78	22.7	61
	20.6	67		21.1	65		22.3	61		23.4	60
7	19.9	67	31	22.3	65	55	22.1	61	79	23.2	61
	20.9	67		22.7	64		22.3	61		23.4	61
8	19.7	67	32	22.5	64	56	22.8	61	80	23.4	60
	20.6	67		21.5	64		22.5	61		22.7	60
9	19.4	67	33	21.2	64	57	22.9	61	81	22.4	60
	20.7	67		21.4	64		22.4	61		23.3	60
10	19.6	67	34	21.6	64	58	23.0	61	82	22.4	60
	20.1	67		20.9	64		22.7	61		23.2	60
11	20.4	67	35	20.8	64	59	22.9	58	83	22.7	60
	21.0	67		21.3	64		22.8	58		22.8	60
12	20.5	67	36	21.6	64	60	21.9	58	84	22.9	60
	21.4	67		20.5	64		22.7	58		22.6	60
13	19.7	67	37	21.0	64	61	22.1	58	85	23.2	60
	20.3	67		22.4	64		22.2	58		22.7	60
14	20.0	67	38	21.1	62	62	22.6	58	86	23.2	60
	20.0	67		21.9	62		22.2	58		22.7	60
15	20.0	67	39	21.8	62	63	21.7	61	87	23.5	60
	20.4	67		21.9	62		22.8	61		23.2	60
16	19.9	67	40	22.1	62	64	21.9	61	88	23.4	60
	20.6	67		21.9	62		22.6	61		23.0	60
17	19.7	67	41	21.7	62	65	22.9	61	89	23.3	60
	20.6	67		22.8	62		22.3	61		22.8	60
18	20.7	67	42	22.8	62	66	22.4	61	90	22.3	60
	20.3	67		22.2	62		21.5	61		23.4	60
19	21.0	67	43	22.1	62	67	21.4	61			
	21.1	67		21.5	62		22.5	61			
20	20.0	67	44	21.1	62	68	21.9	61			
	22.0	67		21.3	62		23.3	61			
21	20.9	67	45	21.7	62	69	22.4	57			
	21.3	67		22.2	62		22.8	57			
22	21.8	67	46	22.5	62	70	22.5	61			
	20.4	67		22.8	62		22.6	61			
23	20.0	66	47	22.7	62	71	23.1	61			
	20.4	66		22.6	62		22.6	61			
24	19.9	66	48	22.7	62	72	22.3	61			
	20.0	66		22.2	62		21.4	61			

	°C	%HR
<b>MEDIANA</b>	<b>22</b>	<b>62</b>
<b>PRIMER CUARTIL</b>	<b>20.8</b>	<b>61</b>
<b>TERCER CUARTIL</b>	<b>22.7</b>	<b>66</b>
<b>RANGO INTERCUARTÍLICO</b>	<b>1.9</b>	<b>5</b>

**ANEXO 3: RESULTADOS DEL MONITOREO DIARIO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA EN HUARAZ.**

DIA	°C	%HR	DIA	°C	%HR	DIA	°C	%HR	DIA	°C	%HR
1	19.9	27	25	18.3	48	49	21.5	47	73	20.6	43
	20.5	34		18.3	51		21.6	42		21.1	40
2	19.5	33	26	19.9	52	50	19.3	33	74	19.1	33
	21.1	30		18.7	48		20.4	43		21.3	43
3	19.7	28	27	19.2	47	51	20.1	56	75	19.4	33
	21.6	29		19.6	42		21.5	57		20.6	52
4	19.8	36	28	21.0	42	52	19.3	35	76	19.3	36
	22.2	33		20.0	36		19.9	62		21.7	56
5	19.8	33	29	21.3	42	53	19.7	60	77	19.6	36
	20.2	31		20.0	37		21.3	62		21.3	45
6	19.3	30	30	21.2	40	54	19.6	59	78	19.3	33
	21.2	31		21.0	42		20.2	59		20.4	46
7	19.0	33	31	21.0	43	55	19.2	43	79	19.3	33
	20.9	32		21.3	51		20.2	59		21.8	47
8	19.3	36	32	21.4	49	56	19.5	58	80	22.0	42
	21.6	33		21.1	52		21.3	55		21.2	41
9	20.0	35	33	21.1	48	57	22.4	56	81	21.4	32
	19.8	31		20.7	57		19.8	59		20.8	38
10	21.2	32	34	20.6	45	58	22.0	42	82	20.6	43
	20.3	34		20.9	51		21.2	41		21.2	40
11	20.4	36	35	20.3	56	59	21.5	42	83	19.6	32
	21.2	31		20.8	56		21.2	41		20.5	41
12	21.0	33	36	20.3	56	60	19.2	41	84	19.4	56
	20.8	33		20.9	51		20.2	41		20.4	46
13	20.0	35	37	20.7	40	61	19.6	39	85	20.8	42
	19.3	31		21.7	38		21.0	34		19.3	33
14	20.6	33	38	20.7	40	62	19.2	52	86	21.7	56
	18.9	30		20.6	38		21.0	31		21.5	42
15	19.2	32	39	19.3	39	63	19.3	35	87	20.2	41
	22.0	28		20.7	38		21.0	31		19.3	33
16	20.3	46	40	21.3	47	64	19.2	32	88	21.3	31
	22.0	28		21.5	45		21.0	31		21.0	31
17	19.9	48	41	19.3	35	65	20.4	28	89	20.2	53
	20.8	33		21.0	51		21.5	31		21.0	54
18	20.9	43	42	21.1	49	66	19.2	34	90	20.7	50
	21.7	43		20.7	35		21.3	31		20.5	56
19	20.5	48	43	19.3	40	67	20.9	33			
	19.7	58		20.0	47		20.9	32			
20	20.4	49	44	20.6	38	68	19.3	33			
	19.8	59		22.0	43		20.8	38			
21	21.2	32	45	22.1	39	69	19.3	33			
	19.5	61		22.3	42		20.5	42			
22	18.3	63	46	22.0	42	70	19.9	48			
	17.9	60		21.3	41		20.9	41			
23	19.2	56	47	19.0	43	71	19.6	32			
	19.1	57		20.0	43		20.5	41			
24	19.2	58	48	21.3	33	72	18.3	32			
	19.2	58		22.1	42		21.5	41			

	°C	%HR
<b>MEDIANA</b>	<b>20.55</b>	<b>41</b>
<b>PRIMER CUARTIL</b>	<b>19.6</b>	<b>33</b>
<b>TERCER CUARTIL</b>	<b>21.2</b>	<b>48</b>
<b>RANGO INTERCUARTÍLICO</b>	<b>1.6</b>	<b>15</b>



**ANEXO 4: RESULTADOS DEL MONITOREO DIARIO DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA EN TARAPOTO.**

DIA	°C	%HR	DIA	°C	%HR	DIA	°C	%HR	DIA	°C	%HR
1	27.0	68	25	26.6	70	49	28.0	55	73	27.0	56
	27.4	65		27.4	68		27.7	64		26.7	64
2	27.2	70	26	28.0	53	50	27.1	68	74	26.9	58
	27.3	60		27.3	65		26.9	70		27.3	69
3	26.8	70	27	27.1	70	51	27.4	62	75	28.0	70
	26.6	70		26.6	51		27.1	68		27.1	64
4	26.8	70	28	26.7	70	52	27.4	70	76	27.4	57
	27.4	70		27.2	66		26.9	52		26.5	60
5	26.7	61	29	27.0	70	53	27.4	67	77	26.7	64
	27.7	60		27.4	61		26.7	70		26.8	52
6	26.6	67	30	26.7	54	54	26.9	60	78	27.1	65
	27.1	58		27.3	70		27.4	70		27.7	56
7	27.3	65	31	26.7	57	55	27.2	65	79	28.0	60
	26.6	63		27.2	64		27.3	56		26.5	64
8	27.6	62	32	26.9	59	56	26.8	64	80	27.0	55
	27.2	70		27.4	64		26.6	68		26.7	59
9	26.8	60	33	26.8	70	57	27.1	70	81	27.5	65
	27.3	70		27.2	60		27.3	57		27.0	70
10	27.2	68	34	27.1	56	58	27.8	68	82	26.7	67
	27.0	70		26.7	70		27.1	56		27.1	58
11	28.0	54	35	28.0	57	59	27.6	60	83	28.0	55
	27.1	56		27.5	65		27.1	63		27.5	65
12	27.4	70	36	27.4	46	60	26.8	57	84	27.1	64
	27.1	69		27.2	70		27.4	70		27.4	70
13	27.0	60	37	26.8	65	61	27.4	60	85	27.2	57
	26.7	70		26.6	52		27.2	64		26.8	65
14	27.2	70	38	26.9	64	62	27.3	67	86	26.6	57
	27.0	65		27.3	50		26.7	57		27.2	64
15	26.8	70	39	27.4	59	63	26.8	68	87	26.5	65
	27.4	70		27.1	70		27.5	64		27.0	56
16	27.0	70	40	27.8	56	64	27.4	56	88	27.9	58
	26.8	66		27.0	51		27.0	61		27.0	69
17	27.1	63	41	26.9	64	65	26.9	57	89	27.2	57
	27.4	70		26.7	58		27.1	65		26.6	70
18	27.3	69	42	28.0	69	66	27.6	56	90	26.7	64
	26.6	46		27.5	57		27.7	64		27.2	60
19	27.0	63	43	27.3	68	67	26.7	65			
	26.7	62		26.6	53		27.5	57			
20	27.0	65	44	27.1	56	68	27.4	60			
	27.3	70		27.3	70		27.2	65			
21	27.1	65	45	26.9	65	69	27.3	70			
	27.4	63		27.4	61		27.4	63			
22	27.1	56	46	27.3	52	70	27.8	60			
	26.8	61		26.6	65		27.0	64			
23	27.0	64	47	26.7	70	71	27.9	65			
	27.1	62		27.2	57		27.3	57			
24	26.7	56	48	27.2	60	72	26.8	61			
	27.3	65		26.8	57		27.3	58			

	°C	%HR
<b>MEDIANA</b>	<b>27.1</b>	<b>64</b>
<b>PRIMER CUARTIL</b>	<b>26.8</b>	<b>58</b>
<b>TERCER CUARTIL</b>	<b>27.4</b>	<b>68</b>
<b>RANGO INTERCUARTÍLICO</b>	<b>0.6</b>	<b>10</b>

**ANEXO 5: RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE INICIAL A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN.**

LOTE	REPETICIONES (%)				PROMEDIO (%)	RSD (%)
	1	2	3	4		
<b>A</b>	103.99	103.13	100.46	100.42	102.00	1.80
<b>A - 7 DÍAS</b>	100.03	99.86	97.45	97.13	98.62	1.56
<b>B</b>	102.23	102.30	103.28	103.09	102.73	0.52
<b>B - 7 DÍAS</b>	99.75	100.06	98.65	98.66	99.28	0.74
<b>C</b>	102.62	102.60	101.61	101.83	102.16	0.51
<b>C - 7 DÍAS</b>	98.27	98.15	98.69	98.83	98.49	0.33
<b>D</b>	100.08	100.17	98.74	98.29	99.32	0.95
<b>D- 7 DÍAS</b>	96.28	96.13	94.62	94.61	95.41	0.97
<b>E</b>	100.81	100.69	100.26	100.17	100.48	0.31
<b>E- 7 DÍAS</b>	98.02	98.23	96.40	96.21	97.22	1.09
<b>F</b>	101.30	101.30	100.03	99.98	100.65	0.74
<b>F- 7 DÍAS</b>	98.51	98.34	97.37	97.35	97.89	0.63
<b>G</b>	106.09	105.88	104.18	104.57	105.18	0.90
<b>G- 7 DÍAS</b>	100.29	100.36	102.10	102.11	101.22	1.02
<b>H</b>	103.79	103.58	105.15	105.05	104.39	0.79
<b>H- 7 DÍAS</b>	100.93	100.98	100.64	100.54	100.77	0.21
<b>I</b>	104.31	104.37	104.48	104.48	104.41	0.08
<b>I- 7 DÍAS</b>	100.27	100.15	101.47	101.56	100.86	0.75

**ANEXO 6: RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO AL MES DE ALMACENAMIENTO EN LIMA, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN.**

LOTE	REPETICIONES (%)				PROMEDIO (%)	RSD (%)
	1	2	3	4		
<b>A</b>	100.59	100.61	102.83	102.78	101.70	1.25
<b>A - 7 DÍAS</b>	97.70	97.76	98.50	98.52	98.12	0.46
<b>B</b>	104.13	104.14	101.31	101.23	102.70	1.61
<b>B - 7 DÍAS</b>	98.71	98.60	99.05	98.99	98.84	0.22
<b>C</b>	100.87	100.95	103.19	103.18	102.05	1.29
<b>C - 7 DÍAS</b>	97.96	98.08	99.09	99.04	98.54	0.62
<b>D</b>	99.08	99.13	99.09	99.08	99.10	0.02
<b>D- 7 DÍAS</b>	95.57	95.58	96.21	96.28	95.91	0.40
<b>E</b>	99.95	100.05	100.7	100.74	100.36	0.42
<b>E- 7 DÍAS</b>	98.80	98.81	96.13	95.80	97.39	1.69
<b>F</b>	100.58	100.48	100.12	100.15	100.33	0.23
<b>F- 7 DÍAS</b>	97.58	97.60	98.38	98.37	97.98	0.46
<b>G</b>	104.8	104.76	105.2	105.23	105.00	0.24
<b>G- 7 DÍAS</b>	101.51	101.50	101.89	101.79	101.67	0.20
<b>H</b>	104.38	104.38	103.52	103.51	103.95	0.48
<b>H- 7 DÍAS</b>	102.15	102.14	103.96	103.93	103.04	1.01
<b>I</b>	104.42	104.41	104.22	104.2	104.31	0.11
<b>I- 7 DÍAS</b>	101.22	101.18	100.98	100.96	101.09	0.13

**ANEXO 7: RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO A LOS 3 MESES DE ALMACENAMIENTO EN LIMA, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN.**

LOTE	REPETICIONES (%)				PROMEDIO (%)	RSD (%)
	1	2	3	4		
<b>A</b>	103.06	103.06	100.44	100.21	101.69	1.55
<b>A - 7 DÍAS</b>	98.30	98.23	97.01	96.78	97.58	0.82
<b>B</b>	102.61	102.60	102.36	102.29	102.46	0.16
<b>B - 7 DÍAS</b>	99.13	98.96	99.46	100.07	99.41	0.49
<b>C</b>	101.46	101.40	102.06	102.93	101.96	0.70
<b>C - 7 DÍAS</b>	96.73	96.52	98.60	98.60	97.61	1.17
<b>D</b>	99.84	99.46	98.42	98.44	99.04	0.73
<b>D- 7 DÍAS</b>	96.37	96.30	96.84	97.08	96.65	0.39
<b>E</b>	99.58	99.59	100.52	100.34	100.01	0.50
<b>E- 7 DÍAS</b>	97.45	97.32	95.66	95.51	96.49	1.08
<b>F</b>	101.38	98.67	100.80	100.96	100.45	1.21
<b>F- 7 DÍAS</b>	98.12	97.98	102.71	97.30	99.03	2.50
<b>G</b>	103.64	103.47	106.51	106.52	105.03	1.63
<b>G- 7 DÍAS</b>	102.28	102.34	101.56	101.53	101.93	0.43
<b>H</b>	104.85	104.72	104.01	103.82	104.35	0.49
<b>H- 7 DÍAS</b>	103.42	103.37	103.66	103.83	103.57	0.20
<b>I</b>	102.79	102.71	105.50	105.61	104.15	1.56
<b>I- 7 DÍAS</b>	100.87	100.84	100.98	101.60	101.07	0.35

**ANEXO 8: RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO AL MES DE ALMACENAMIENTO EN HUARAZ, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN.**

LOTE	REPETICIONES (%)				PROMEDIO (%)	RSD (%)
	1	2	3	4		
<b>A</b>	102.79	102.90	100.46	100.46	101.65	1.36
<b>A - 7 DÍAS</b>	98.33	98.18	98.56	98.49	98.39	0.17
<b>B</b>	103.32	103.31	101.54	101.60	102.44	0.98
<b>B - 7 DÍAS</b>	100.00	99.87	98.11	98.02	99.00	1.09
<b>C</b>	101.36	101.30	102.66	102.52	101.96	0.72
<b>C - 7 DÍAS</b>	99.05	99.04	96.93	96.87	97.97	1.26
<b>D</b>	98.91	98.79	99.39	99.42	99.13	0.33
<b>D- 7 DÍAS</b>	96.71	96.75	97.77	97.68	97.23	0.59
<b>E</b>	100.13	100.41	99.94	99.88	100.09	0.24
<b>E- 7 DÍAS</b>	98.09	97.96	97.44	97.49	97.74	0.34
<b>F</b>	100.98	101.03	100.05	100.04	100.52	0.55
<b>F- 7 DÍAS</b>	98.64	98.77	99.01	98.94	98.84	0.17
<b>G</b>	105.21	105.17	104.42	104.55	104.84	0.39
<b>G- 7 DÍAS</b>	103.65	103.15	101.19	100.76	102.19	1.39
<b>H</b>	103.06	103.05	105.35	105.21	104.17	1.23
<b>H- 7 DÍAS</b>	102.95	102.99	103.43	103.37	103.18	0.24
<b>I</b>	104.45	104.46	103.55	103.65	104.03	0.47
<b>I- 7 DÍAS</b>	101.36	101.25	101.26	101.10	101.24	0.10

**ANEXO 9: RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO A LOS 3 MESES DE ALMACENAMIENTO EN HUARAZ, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN.**

LOTE	REPETICIONES (%)				PROMEDIO (%)	RSD (%)
	1	2	3	4		
<b>A</b>	102.04	102.03	101.45	101.09	101.65	0.46
<b>A - 7 DÍAS</b>	98.21	98.22	97.57	97.54	97.88	0.39
<b>B</b>	101.75	101.66	103.14	103.10	102.41	0.80
<b>B - 7 DÍAS</b>	100.83	100.78	98.62	98.60	99.71	1.27
<b>C</b>	102.78	102.53	101.03	101.02	101.84	0.93
<b>C - 7 DÍAS</b>	97.89	97.53	99.39	99.16	98.49	0.93
<b>D</b>	99.44	99.05	98.86	98.64	99.00	0.34
<b>D- 7 DÍAS</b>	96.42	96.31	96.70	96.61	96.51	0.18
<b>E</b>	101.41	101.38	99.29	99.01	100.27	1.30
<b>E- 7 DÍAS</b>	98.06	97.83	96.51	96.51	97.23	0.86
<b>F</b>	99.46	99.24	101.29	101.12	100.28	1.07
<b>F- 7 DÍAS</b>	97.88	97.77	100.01	100.02	98.92	1.28
<b>G</b>	104.85	104.88	104.76	104.69	104.80	0.08
<b>G- 7 DÍAS</b>	101.48	101.81	101.78	101.74	101.70	0.15
<b>H</b>	103.38	103.28	105.07	105.08	104.20	0.97
<b>H- 7 DÍAS</b>	104.35	104.33	103.25	103.44	103.84	0.56
<b>I</b>	103.96	103.90	103.76	104.65	104.07	0.38
<b>I- 7 DÍAS</b>	101.42	101.56	100.69	100.56	101.06	0.50

**ANEXO 10: RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO AL MES DE ALMACENAMIENTO EN TARAPOTO, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN.**

LOTE	REPETICIONES (%)				PROMEDIO (%)	RSD (%)
	1	2	3	4		
<b>A</b>	102.03	102.04	101.22	101.17	101.62	0.47
<b>A - 7 DÍAS</b>	97.12	97.12	99.01	98.97	98.06	1.10
<b>B</b>	102.08	102.14	102.93	102.85	102.50	0.44
<b>B - 7 DÍAS</b>	100.07	100.01	98.15	98.19	99.10	1.09
<b>C</b>	100.82	100.83	103.46	103.45	102.14	1.49
<b>C - 7 DÍAS</b>	97.23	97.23	99.68	99.68	98.46	1.44
<b>D</b>	99.45	99.31	99.38	99.18	99.33	0.12
<b>D- 7 DÍAS</b>	95.69	95.70	96.14	96.20	95.93	0.29
<b>E</b>	101.47	101.35	99.24	99.22	100.32	1.25
<b>E- 7 DÍAS</b>	97.65	97.57	98.31	98.38	97.98	0.44
<b>F</b>	99.91	99.91	100.78	100.92	100.38	0.54
<b>F- 7 DÍAS</b>	99.72	99.72	98.66	98.61	99.18	0.63
<b>G</b>	105.41	105.41	104.02	104.03	104.72	0.76
<b>G- 7 DÍAS</b>	101.39	101.52	101.07	101.03	101.25	0.24
<b>H</b>	103.68	103.63	105.09	104.84	104.31	0.73
<b>H- 7 DÍAS</b>	101.62	101.63	104.30	104.31	102.96	1.51
<b>I</b>	103.56	103.60	104.73	104.82	104.18	0.66
<b>I- 7 DÍAS</b>	100.62	100.55	100.41	100.44	100.50	0.10

**ANEXO 11: RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DOSAJE DE AMOXICILINA TRIHIDRATO A LOS 3 MESES DE ALMACENAMIENTO EN TARAPOTO, A LOS 0 Y 7 DÍAS DE RECONSTITUCIÓN.**

LOTE	REPETICIONES (%)				PROMEDIO (%)	RSD (%)
	1	2	3	4		
<b>A</b>	99.20	99.14	98.36	98.38	98.77	0.47
<b>A - 7 DÍAS</b>	95.88	95.79	94.85	94.96	95.37	0.57
<b>B</b>	99.9	101.38	100.13	99.93	100.33	0.7
<b>B - 7 DÍAS</b>	93.43	93.37	94.36	94.25	93.85	0.56
<b>C</b>	99.38	99.16	99.83	99.66	99.51	0.30
<b>C - 7 DÍAS</b>	93.93	93.79	95.18	95.06	94.49	0.77
<b>D</b>	97.9	97.86	96.79	96.68	97.31	0.68
<b>D- 7 DÍAS</b>	94.77	94.67	95.53	95.48	95.11	0.48
<b>E</b>	99.27	99.24	99.46	99.53	99.38	0.14
<b>E- 7 DÍAS</b>	97.37	97.16	97.30	97.34	97.29	0.10
<b>F</b>	98.9	98.8	98.71	98.42	98.71	0.21
<b>F- 7 DÍAS</b>	96.63	96.52	96.46	96.52	96.53	0.07
<b>G</b>	101.49	101.4	100.64	100.54	101.02	0.49
<b>G- 7 DÍAS</b>	95.6	95.55	98.13	98.51	96.95	1.64
<b>H</b>	101.05	100.87	100.18	100.1	100.55	0.48
<b>H- 7 DÍAS</b>	99.12	99.15	97.23	97.22	98.18	1.12
<b>I</b>	101.46	101.47	100.92	101.16	101.25	0.26
<b>7 DÍAS</b>	98.4	98.42	97.34	97.08	97.81	0.72



## ANEXO 12. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ESPECIFICIDAD PARA LA VERIFICACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA

Como los datos siguen una distribución normal, se hace la Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18.

### 1. Prueba “T” de Student para muestras relacionadas de los dosajes en condición normal y estresada (UV o termólisis).

#### 1.1. Planteamiento de Hipótesis:

H<sub>0</sub>: Las medias de los dosajes en condición normal y estresada son iguales.

H<sub>1</sub>: Las medias de los dosajes en condición normal y estresada no son iguales.

#### 1.2. Criterio de aceptación: Si P valor > 0.05 se acepta la H<sub>0</sub>.

#### 1.3. Tabla de resultados de la Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18 (Elaboración propia).

Condición a comparar		P valor	Diferencia significativa ( P valor < 0.05)
NORMAL	ESTRÉS POR CALOR	0.009	✓
NORMAL	ESTRÉS POR UV	0.284	-

**1.4. Conclusión:** Se asume que sólo la termólisis a 80°C afecta la concentración de las muestras evaluadas por lo que se concluye que el método no es selectivo para estas condiciones de estrés.

## ANEXO 13. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE VOLUMEN DE ENTREGA

Como los datos siguen una distribución normal, se hace la Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18.

### 1. Prueba “T” de Student para muestras relacionadas de los volúmenes inicial y luego de 1 mes y 3 meses de almacenamiento (Lima, Huaraz y Tarapoto)

#### 1.1.Planteamiento de Hipótesis:

H<sub>0</sub>: Las medias del volumen de entrega inicial y luego del almacenamiento son iguales.

H<sub>1</sub>: Las medias del volumen de entrega inicial y luego del almacenamiento no son iguales.

1.2.Criterio de aceptación: Si  $P \text{ valor} > 0.05$  se acepta la H<sub>0</sub>.

#### 1.3.Tabla de resultados de la Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18 (Elaboración propia).

	Condición a comparar	<i>P valor</i>	<i>Diferencia significativa ( P valor &lt; 0.05)</i>
INICIAL	LIMA 1 MES	0.955	-
	HUARAZ 1 MES	0.084	-
	TARAPOTO 1 MES	0.858	-
	LIMA 3 MESES	0.260	-
	HUARAZ 3 MESES	0.859	-
	TARAPOTO 3 MESES	0.240	-

1.4.Resultado: Como  $P > 0.05$ , se acepta la hipótesis H<sub>0</sub>.

1.5.Conclusión: Se asume que no existe una diferencia significativa entre las medias de los volúmenes de entrega en las diferentes condiciones.

## ANEXO 14. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE RESULTADOS DE PH

Se comparan los datos para cada laboratorio y como los datos siguen una distribución normal, se hizo la Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18.

### 1. Prueba “T” de Student para muestras relacionadas de los pHs inicial y luego de 1 mes y 3 meses de almacenamiento (Lima, Huaraz y Tarapoto)

#### 1.1. Planteamiento de Hipótesis:

H<sub>0</sub>: El pH inicial y luego del almacenamiento son iguales.

H<sub>1</sub>: El pH inicial y luego del almacenamiento no son iguales.

1.2. Criterio de aceptación: Si P valor > 0.05 se acepta la H<sub>0</sub>.

1.3. Tabla de resultados de la Prueba T de Student para muestras relacionadas de pHs del mismo laboratorio con Minitab 18 (Elaboración propia).

PAREJA A COMPARAR	p Valor	Diferencia significativa (P valor < 0.05)
INICIAL_LAB1 - LIMA1MES_LAB1	0.130	-
INICIAL_LAB1 - HUARAZ1MES_LAB1	0.603	-
INICIAL_LAB1 - TARAPOTO1MES_LAB1	1.000	-
INICIAL_LAB1 - LIMA3MESES_LAB1	0.808	-
INICIAL_LAB1 - HUARAZ3MESES_LAB1	0.529	-
INICIAL_LAB1 - TARAPOTO3MESES_LAB1	0.009	✓
INICIAL_LAB2 - LIMA1MES_LAB2	0.225	-
INICIAL_LAB2 - HUARAZ1MES_LAB2	0.423	-
INICIAL_LAB2 - TARAPOTO1MES_LAB2	0.074	-
INICIAL_LAB2 - LIMA3MESES_LAB2	1.000	-
INICIAL_LAB2 - HUARAZ3MESES_LAB2	0.130	-
INICIAL_LAB2 - TARAPOTO3MESES_LAB2	0.185	-
INICIAL_LAB3 - LIMA1MES_LAB3	0.742	-
INICIAL_LAB3 - HUARAZ1MES_LAB3	0.667	-
INICIAL_LAB3 - TARAPOTO1MES_LAB3	0.225	-
INICIAL_LAB3 - LIMA3MESES_LAB3	0.529	-
INICIAL_LAB3 - HUARAZ3MESES_LAB3	0.423	-
INICIAL_LAB3 - TARAPOTO3MESES_LAB3	0.005	✓

1.4. Tabla de resultados de la Prueba T de Student para muestras relacionadas de pHs de la muestra una vez reconstituida y de la muestra refrigerada por 7 días con Minitab 18 (Elaboración propia).

PHS A COMPARAR		p Valor	Diferencia significativa ( P valor < 0.05)
INICIAL-LAB1	PH LUEGO DE 7 DÍAS DE REFRIGERACIÓN	0.063	-
LIMA 1 MES-LAB1		0.063	-
HUARAZ 1MES-LAB1		0.015	✓
TARAPOTO 1MES - LAB1		0.754	-
LIMA 3 MESES - LAB1		0.010	✓
HUARAZ 3 MESES - LAB1		0.010	✓
TARAPOTO 3MESES - LAB1		0.038	✓
INICIAL-LAB2		0.094	-
LIMA 1 MES-LAB2		0.074	-
HUARAZ 1MES-LAB2		0.070	-
TARAPOTO 1MES - LAB2		0.073	-
LIMA 3 MESES - LAB2		0.074	-
HUARAZ 3 MESES - LAB2		0.073	-
TARAPOTO 3MESES - LAB2		0.057	-
INICIAL-LAB3		0.005	✓
LIMA 1 MES-LAB3		0.020	✓
HUARAZ 1MES-LAB3		0.063	-
TARAPOTO 1MES - LAB3		0.020	✓
LIMA 3 MESES - LAB3		0.006	✓
HUARAZ 3 MESES - LAB3		0.020	✓
TARAPOTO 3MESES - LAB3		0.015	✓

1.5. **Resultado:** Como  $P > 0.05$ , se acepta la hipótesis  $H_0$ .

1.6. **Conclusión:** El almacenamiento por 3 meses en Tarapoto tiene efecto sobre el pH en el caso de los laboratorios 1 y 3. La refrigeración por 7 días de la suspensión reconstituida tiene efecto sobre los valores de pH en el caso del laboratorio 1 para Huaraz 1 mes y Lima, Huaraz y Tarapoto 3 meses; del laboratorio 3, para Inicial, 1 mes Lima y Tarapoto y 3 meses en todas las sedes.

## ANEXO 15. PRUEBA “T” DE STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS DE LOS DOSAJES INICIALES Y AL MES DE ALMACENAMIENTO (LIMA, HUARAZ Y TARAPOTO).

Los datos siguen una distribución normal y se hace la Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18.

### 1. Planteamiento de Hipótesis:

H<sub>0</sub>: Las medias de los dosajes inicial y luego de 1 mes de almacenamiento son iguales.

H<sub>1</sub>: Las medias de los dosajes inicial y luego de 1 mes de almacenamiento no son iguales.

2. **Criterio de aceptación:** Si P valor > 0.05, se acepta la H<sub>0</sub>.

3. **Tabla de resultados de comparaciones en parejas para los dosajes inicial y luego de 1 mes de almacenamiento (Lima, Huaraz y Tarapoto) de cada uno de los lotes por Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18 (Elaboración propia).**

Pareja a comparar		P valor	Diferencia significativa (P valor < 0.05)
INICIAL-A	L1M-A	0.860	-
INICIAL-B	L1M-B	0.985	-
INICIAL-C	L1M-C	0.906	-
INICIAL-D	L1M-D	0.663	-
INICIAL-E	L1M-E	0.760	-
INICIAL-F	L1M-F	0.308	-
INICIAL-G	L1M-G	0.779	-
INICIAL-H	L1M-H	0.548	-
INICIAL-I	L1M-I	0.404	-
INICIAL-A	H1M-A	0.317	-
INICIAL-B	H1M-B	0.738	-
INICIAL-C	H1M-C	0.764	-
INICIAL-D	H1M-D	0.781	-
INICIAL-E	H1M-E	0.059	-
INICIAL-F	H1M-F	0.283	-
INICIAL-G	H1M-G	0.292	-
INICIAL-H	H1M-H	0.413	-
INICIAL-I	H1M-I	0.276	-
INICIAL-A	T1M-A	0.612	-
INICIAL-B	T1M-B	0.057	-
INICIAL-C	T1M-C	0.982	-
INICIAL-D	T1M-D	0.983	-
INICIAL-E	T1M-E	0.755	-
INICIAL-F	T1M-F	0.702	-
INICIAL-G	T1M-G	0.064	-
INICIAL-H	T1M-H	0.224	-
INICIAL-I	T1M-I	0.502	-

L1M: Lima - 1 mes

H1M: Huaraz - 1 mes

T1M: Tarapoto - 1 mes

7D: Después de 7 días de refrigeración

4. **Conclusión:** Se demuestra que no hay diferencia significativa entre el dosaje inicial y luego de 1 mes de almacenamiento.

**ANEXO 16. PRUEBA “T” DE STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS DE LOS DOSAJES INICIALES Y A LOS 3 MESES DE ALMACENAMIENTO (LIMA, HUARAZ Y TARAPOTO).**

**1. Planteamiento de Hipótesis:**

H<sub>0</sub>: Las medias de los dosajes inicial y luego de 3 meses de almacenamiento son iguales.

H<sub>1</sub>: Las medias de los dosajes inicial y luego de 3 meses de almacenamiento no son iguales.

**2. Criterio de aceptación:** Si P valor > 0.05, se acepta la H<sub>0</sub>.

**3. Tabla de resultados de comparaciones en parejas de la Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18 (Elaboración propia).**

Pareja a comparar		P valor	Diferencia significativa (P valor < 0.05)
INICIAL-A	L3M-A	0.242	-
INICIAL-B	L3M-B	0.509	-
INICIAL-C	L3M-C	0.750	-
INICIAL-D	L3M-D	0.210	-
INICIAL-E	L3M-E	0.320	-
INICIAL-F	L3M-F	0.826	-
INICIAL-G	L3M-G	0.920	-
INICIAL-H	L3M-H	0.953	-
INICIAL-I	L3M-I	0.760	-
INICIAL-A	H3M-A	0.656	-
INICIAL-B	H3M-B	0.128	-
INICIAL-C	H3M-C	0.242	-
INICIAL-D	H3M-D	0.412	-
INICIAL-E	H3M-E	0.700	-
INICIAL-F	H3M-F	0.708	-
INICIAL-G	H3M-G	0.444	-
INICIAL-H	H3M-H	0.155	-
INICIAL-I	H3M-I	0.165	-
INICIAL-A	T3M-A	0.019	✓
INICIAL-B	T3M-B	0.020	✓
INICIAL-C	T3M-C	0.007	✓
INICIAL-D	T3M-D	0.001	✓
INICIAL-E	T3M-E	0.016	✓
INICIAL-F	T3M-F	0.007	✓
INICIAL-G	T3M-G	0.000	✓
INICIAL-H	T3M-H	0.009	✓
INICIAL-I	T3M-I	0.000	✓

L3M: Lima - 3 meses

H3M: Huaraz - 3 meses

T3M: Tarapoto - 3 mese:

7D: Después de 7 días de refrigeración

**4. Conclusión:** No obstante, al ejercer la comparación de medias de las diferentes condiciones, se observó que para la condición Inicial – Tarapoto 3 meses, en todos los casos, hay diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) con respecto al dosaje inicial.

**ANEXO 17. PRUEBA “T” DE STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS DE LOS DOSAJES INICIALES Y A LOS 7 DÍAS DE REFRIGERACIÓN DE LA SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA.**

**1. Planteamiento de Hipótesis:**

H<sub>0</sub>: Las medias de los dosajes inicial y a los 7 días de refrigeración de la suspensión reconstituida son iguales.

H<sub>1</sub>: Las medias de los dosajes inicial y a los 7 días de refrigeración de la suspensión reconstituida no son iguales.

**2. Criterio de aceptación:** Si P valor > 0.05 acepta la H<sub>0</sub>.

**3. Tabla de resultados de comparaciones en parejas para los dosajes inicial y luego de 7 días de refrigeración de cada uno de los lotes por Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18 (Elaboración propia).**

Pareja a comparar		P valor	Diferencia significativa ( P valor < 0.05)
INICIAL-A	INICIAL-A-7D	0.000	✓
INICIAL-B	INICIAL-B-7D	0.012	✓
INICIAL-C	INICIAL-C-7D	0.003	✓
INICIAL-D	INICIAL-D-7D	0.000	✓
INICIAL-E	INICIAL-E-7D	0.003	✓
INICIAL-F	INICIAL-F-7D	0.000	✓
INICIAL-G	INICIAL-G-7D	0.027	✓
INICIAL-H	INICIAL-H-7D	0.006	✓
INICIAL-I	INICIAL-I-7D	0.002	✓

4. Tabla de resultados de comparaciones en parejas para los dosajes al mes (Lima, Huaraz y Tarapoto) y luego de 7 días de refrigeración de cada uno de los lotes por Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18 (Elaboración propia).

Pareja a comparar		<i>P valor</i>	<i>Diferencia significativa ( P valor &lt; 0.05)</i>
L1M-A	L1M-A-7D	0.003	✓
L1M-B	L1M-B-7D	0.026	✓
L1M-C	L1M-C-7D	0.002	✓
L1M-D	L1M-D-7D	0.001	✓
L1M-E	L1M-E-7D	0.063	-
L1M-F	L1M-F-7D	0.006	✓
L1M-G	L1M-G-7D	0.000	✓
L1M-H	L1M-H-7D	0.325	-
L1M-I	L1M-I-7D	0.000	✓
H1M-A	H1M-A-7D	0.024	✓
H1M-B	H1M-B-7D	0.000	✓
H1M-C	H1M-C-7D	0.027	✓
H1M-D	H1M-D-7D	0.001	✓
H1M-E	H1M-E-7D	0.000	✓
H1M-F	H1M-F-7D	0.018	✓
H1M-G	H1M-G-7D	0.014	✓
H1M-H	H1M-H-7D	0.154	-
H1M-I	H1M-I-7D	0.001	✓
T1M-A	T1M-A-7D	0.020	✓
T1M-B	T1M-B-7D	0.021	✓
T1M-C	T1M-C-7D	0.000	✓
T1M-D	T1M-D-7D	0.000	✓
T1M-E	T1M-E-7D	0.069	-
T1M-F	T1M-F-7D	0.132	-
T1M-G	T1M-G-7D	0.001	✓
T1M-H	T1M-H-7D	0.043	✓
T1M-I	T1M-I-7D	0.003	✓

**L1M:** Lima - 1 mes

**H1M:** Huaraz - 1 mes

**T1M:** Tarapoto - 1 mes

**7D:** Después de 7 días de refrigeración



5. Tabla de resultados de comparaciones en parejas para los dosajes a los 3 meses (Lima, Huaraz y Tarapoto) y luego de 7 días de refrigeración de cada uno de los lotes por Prueba T de Student para muestras relacionadas con Minitab 18 (Elaboración propia).

Pareja a comparar		<i>P valor</i>	<i>Diferencia significativa (P valor &lt; 0.05)</i>
L3M-A	L3M-A-7D	0.002	✓
L3M-B	L3M-B-7D	0.002	✓
L3M-C	L3M-C-7D	0.001	✓
L3M-D	L3M-D-7D	0.021	✓
L3M-E	L3M-E-7D	0.019	✓
L3M-F	L3M-F-7D	0.351	-
L3M-G	L3M-G-7D	0.063	-
L3M-H	L3M-H-7D	0.119	-
L3M-I	L3M-I-7D	0.021	✓
H3M-A	H3M-A-7D	0.000	✓
H3M-B	H3M-B-7D	0.081	-
H3M-C	H3M-C-7D	0.036	✓
H3M-D	H3M-D-7D	0.002	✓
H3M-E	H3M-E-7D	0.001	✓
H3M-F	H3M-F-7D	0.001	✓
H3M-G	H3M-G-7D	0.000	✓
H3M-H	H3M-H-7D	0.680	-
H3M-I	H3M-I-7D	0.005	✓
T3M-A	T3M-A-7D	0.000	✓
T3M-B	T3M-B-7D	0.001	✓
T3M-C	T3M-C-7D	0.000	✓
T3M-D	T3M-D-7D	0.029	✓
T3M-E	T3M-E-7D	0.000	✓
T3M-F	T3M-F-7D	0.000	✓
T3M-G	T3M-G-7D	0.030	✓
T3M-H	T3M-H-7D	0.005	✓
T3M-I	T3M-I-7D	0.001	✓

L3M: Lima - 3 meses

H3M: Huaraz - 3 meses

T3M: Tarapoto - 3 meses

7D: Después de 7 días de refrigeración

## 6. Conclusión:

Se concluye que hay diferencia significativa entre el dosaje inicial de todos los lotes y luego de 7 días de refrigeración de la suspensión reconstituida. No hubo diferencia significativa entre el dosaje luego de 1 mes de almacenamiento y luego de 7 días de refrigeración para los lotes E y H en Lima, H en Huaraz; y E y F en Tarapoto. Además, no hubo diferencia significativa entre el dosaje luego de 3 meses de almacenamiento y luego de 7 días de refrigeración para los lotes F, G y H en Lima, B y H en Huaraz.

**ANEXO 18. PRUEBA DE ANÁLISIS DE VARIANZAS (TEST ANOVA – UNIFACTORIAL) ENTRE DOSAJES DE LOTES DE UN MISMO LABORATORIO EN LAS MISMAS CONDICIONES.**

Luego de constatar la normalidad de los datos y la homogeneidad de varianzas, se procedió a hacer comparaciones por ANOVA entre cada uno de los lotes del mismo laboratorio en las diferentes condiciones de estudio.

**1. Planteamiento de Hipótesis:**

H<sub>0</sub>: Las medias de los dosajes son iguales.

H<sub>1</sub>: Las medias de los dosajes no son iguales.

**2. Criterio de aceptación:** Si P valor > 0.05 y F calculado < F crítico, se acepta la H<sub>0</sub>.

**3. Tabla de comparaciones en parejas para cada uno de los lotes por laboratorio de las condiciones Inicial y 7 días por ANOVA con Excel 2016 (Elaboración propia).**

Pareja a comparar		F calculado	Valor p	F crítico	Diferencia significativa (P valor < 0.05; F calculado > F crítico)
INICIAL-A	INICIAL-B	0.5749	0.4770	5.9874	-
INICIAL-B	INICIAL-C	2.2355	0.1855		-
INICIAL-C	INICIAL-A	0.0299	0.8684		-
INICIAL-D	INICIAL-E	5.4149	0.0589		-
INICIAL-E	INICIAL-F	0.1755	0.6898		-
INICIAL-F	INICIAL-D	4.8693	0.0695		-
INICIAL-G	INICIAL-H	1.5768	0.2559		-
INICIAL-H	INICIAL-I	0.0018	0.9676		-
INICIAL-I	INICIAL-G	2.6238	0.1564		-
INICIAL-A-7D	INICIAL-B-7D	0.6036	0.4667		-
INICIAL-C-7D	INICIAL-B-7D	3.9295	0.0947		-
INICIAL-A-7D	INICIAL-C-7D	0.0283	0.8718		-
INICIAL-E-7D	INICIAL-D-7D	6.6356	0.0420		✓
INICIAL-F-7D	INICIAL-E-7D	1.2236	0.3110		-
INICIAL-D-7D	INICIAL-F-7D	20.0510	0.0042		✓
INICIAL-H-7D	INICIAL-G-7D	0.7098	0.4318		-
INICIAL-I-7D	INICIAL-H-7D	0.0524	0.8265		-
INICIAL-G-7D	INICIAL-I-7D	0.3052	0.6006		-

4. Tabla de comparaciones en parejas para cada uno de los lotes por laboratorio de las condiciones Lima – 1 mes y 7 días por ANOVA con Excel 2016 (Elaboración propia).

Pareja a comparar		<i>F calculado</i>	<i>Valor p</i>	<i>F crítico</i>	<i>Diferencia significativa ( P valor &lt; 0.05; F calculado &gt; F crítico)</i>
L1M-A	L1M-B	0.9177855	0.375051497	5.9874	-
L1M-B	L1M-C	0.3844784	0.55801533		-
L1M-C	L1M-A	0.1422277	0.71905513		-
L1M-D	L1M-E	36.513976	0.000929291		✓
L1M-E	L1M-F	0.0132351	0.912163699		-
L1M-F	L1M-D	112.62065	4.12323E-05		✓
L1M-G	L1M-H	14.093209	0.009464069		✓
L1M-H	L1M-I	2.022263	0.204846683		-
L1M-I	L1M-G	24.192052	0.002660703		✓
L1M-A-7D	L1M-B-7D	8.3086409	0.027967259		✓
L1M-C-7D	L1M-B-7D	0.836292	0.395722466		-
L1M-A-7D	L1M-C-7D	1.2525903	0.30585185		-
L1M-E-7D	L1M-D-7D	3.0431455	0.131695462		-
L1M-F-7D	L1M-E-7D	0.4901213	0.510093007		-
L1M-D-7D	L1M-F-7D	48.316452	0.000439922		✓
L1M-H-7D	L1M-G-7D	6.7389899	0.040883582		✓
L1M-I-7D	L1M-H-7D	14.004583	0.009596765		✓
L1M-G-7D	L1M-I-7D	23.954219	0.002726519		✓

L1M: Lima - 1 mes

7D: Después de 7 días de refrigeración

5. Tabla de comparaciones en parejas para cada uno de los lotes por laboratorio de las condiciones Huaraz – 1 mes y 7 días por ANOVA con Excel 2016 (Elaboración propia).

Pareja a comparar		<i>F calculado</i>	<i>Valor p</i>	<i>F crítico</i>	<i>Diferencia significativa ( P valor &lt; 0.05; F calculado &gt; F crítico)</i>
H1M-A	H1M-B	0.856775138	0.39035379	5.9874	-
H1M-B	H1M-C	0.60129787	0.46753547		-
H1M-C	H1M-A	0.155573989	0.70690252		-
H1M-D	H1M-E	22.86129248	0.00305861		✓
H1M-E	H1M-F	2.07654321	0.19965732		-
H1M-F	H1M-D	18.9218053	0.004823		✓
H1M-G	H1M-H	0.985375223	0.35920514		-
H1M-H	H1M-I	0.041288148	0.84569855		-
H1M-I	H1M-G	6.337344549	0.04544594		✓
H1M-A-7D	H1M-B-7D	1.241713014	0.30777673		-
H1M-C-7D	H1M-B-7D	1.561716658	0.25795051		-
H1M-A-7D	H1M-C-7D	0.44603607	0.52906091		-
H1M-E-7D	H1M-D-7D	2.437972955	0.16945277		-
H1M-F-7D	H1M-E-7D	35.34340457	0.0010122		✓
H1M-D-7D	H1M-F-7D	28.92611306	0.00169839		✓
H1M-H-7D	H1M-G-7D	1.89959348	0.21731241		-
H1M-I-7D	H1M-H-7D	203.9854713	7.3696E-06		✓
H1M-G-7D	H1M-I-7D	1.747446005	0.23435942		-

H1M: Huaraz - 1 mes

7D: Después de 7 días de refrigeración

6. Tabla de comparaciones en parejas para cada uno de los lotes por laboratorio de las condiciones Tarapoto – 1 mes y 7 días por ANOVA con Excel 2016 (Elaboración propia).

Pareja a comparar		<i>F calculado</i>	<i>Valor p</i>	<i>F crítica</i>	<i>Diferencia significativa (P valor &lt; 0.05; F calculado &gt; F crítica)</i>
T1M-A	T1M-B	7.118609407	0.037121925	5.9874	✓
T1M-B	T1M-C	0.206522894	0.665483972		-
T1M-C	T1M-A	0.433833078	0.534557928		-
T1M-D	T1M-E	2.450454205	0.168528795		-
T1M-E	T1M-F	0.00764169	0.93318474		-
T1M-F	T1M-D	14.17702529	0.009340823		✓
T1M-G	T1M-H	0.066219285	0.805520958		-
T1M-H	T1M-I	0.543425942	0.488829106		-
T1M-I	T1M-G	1.044178864	0.346272361		-
T1M-A-7D	T1M-B-7D	1.890756303	0.218253088		-
T1M-C-7D	T1M-B-7D	0.53357188	0.492633466		-
T1M-A-7D	T1M-C-7D	0.202101008	0.668614135		-
T1M-E-7D	T1M-D-7D	64.89209284	0.000195794		✓
T1M-F-7D	T1M-E-7D	10.0211674	0.019426139		✓
T1M-D-7D	T1M-F-7D	89.87538675	7.84598E-05		✓
T1M-H-7D	T1M-G-7D	4.78425115	0.071340461		-
T1M-I-7D	T1M-H-7D	10.07061434	0.019235241		✓
T1M-G-7D	T1M-I-7D	33.23045471	0.00118869		✓

T1M: Tarapoto - 1 mes

7D: Después de 7 días de refrigeración

7. Tabla de comparaciones en parejas para cada uno de los lotes por laboratorio de las condiciones Lima – 3 mes y 7 días por ANOVA con Excel 2016 (Elaboración propia).

Pareja a comparar		<i>F calculado</i>	<i>Valor p</i>	<i>F crítica</i>	<i>Diferencia significativa ( P valor &lt; 0.05; F calculado &gt; F crítica)</i>
L3M-A	L3M-B	0.9437897	0.368823843	5.9874	-
L3M-B	L3M-C	1.899287	0.217345546		-
L3M-C	L3M-A	0.0969721	0.766029952		-
L3M-D	L3M-E	4.9027967	0.068742143		-
L3M-E	L3M-F	0.4617627	0.522139002		-
L3M-F	L3M-D	4.0058854	0.092238136		-
L3M-G	L3M-H	0.5890162	0.471911587		-
L3M-H	L3M-I	0.054046	0.823893737		-
L3M-I	L3M-G	0.561188	0.482107531		-
L3M-A-7D	L3M-B-7D	15.227455	0.007963384		✓
L3M-C-7D	L3M-B-7D	8.3068086	0.027978879		✓
L3M-A-7D	L3M-C-7D	0.0021747	0.964318872		-
L3M-E-7D	L3M-D-7D	0.0860705	0.779116402		-
L3M-F-7D	L3M-E-7D	3.5705234	0.107714384		-
L3M-D-7D	L3M-F-7D	3.598777	0.106605816		-
L3M-H-7D	L3M-G-7D	44.61181	0.000545594		-
L3M-I-7D	L3M-H-7D	143.92169	2.03394E-05		✓
L3M-G-7D	L3M-I-7D	9.0496725	0.023753519		✓

L3M: Lima - 3 meses

7D: Después de 7 días de refrigeración

8. Tabla de comparaciones en parejas para cada uno de los lotes por laboratorio de las condiciones Huaraz – 3 mes y 7 días por ANOVA con Excel 2016 (Elaboración propia).

Pareja a comparar		F calculado	Valor p	F crítico	Diferencia significativa ( P valor < 0.05; F calculado > F crítico)
H3M-I	H3M-I-7D	87.681923	8.41498E-05	5.9874	✓
H3M-A	H3M-B	2.6085091	0.157418842		-
H3M-B	H3M-C	0.8376666	0.395358364		-
H3M-C	H3M-A	0.1263751	0.734384195		-
H3M-D	H3M-E	3.5958857	0.106718536		-
H3M-E	H3M-F	3.505E-05	0.995468282		-
H3M-F	H3M-D	5.1401456	0.063913943		-
H3M-G	H3M-H	1.3710568	0.286024199		-
H3M-H	H3M-I	0.0620681	0.811565848		-
H3M-I	H3M-G	12.805232	0.011664987		✓
H3M-A-7D	H3M-B-7D	7.5839608	0.03312032		✓
H3M-C-7D	H3M-B-7D	2.4069049	0.171784014		-
H3M-A-7D	H3M-C-7D	1.4878426	0.268318034		-
H3M-E-7D	H3M-D-7D	2.8339584	0.1432776		-
H3M-F-7D	H3M-E-7D	4.9906067	0.066899882		-
H3M-D-7D	H3M-F-7D	14.234376	0.009257727		✓
H3M-H-7D	H3M-G-7D	51.038031	0.000379083		✓
H3M-I-7D	H3M-H-7D	52.443837	0.000352014		✓
H3M-G-7D	H3M-I-7D	5.9791604	0.0501142		-

H3M: Huaraz - 3 meses

7D: Después de 7 días de refrigeración

9. Tabla de comparaciones en parejas para cada uno de los lotes por laboratorio de las condiciones Tarapoto – 3 mes y 7 días por ANOVA con Excel 2016 (Elaboración propia).

Pareja a comparar		F calculado	Valor p	F crítico	Diferencia significativa ( P valor < 0.05; F calculado > F crítico)
T3M-A	T3M-B	14.2121861	0.009289761	5.9874	✓
T3M-B	T3M-C	4.6912493	0.073473365		-
T3M-C	T3M-A	7.74088546	0.031902329		✓
T3M-D	T3M-E	3.75936382	0.100594101		-
T3M-E	T3M-F	0.07962897	0.78728187		-
T3M-F	T3M-D	16.263873	0.006858083		✓
T3M-G	T3M-H	1.83163684	0.224696176		-
T3M-H	T3M-I	6.57077474	0.042715461		✓
T3M-I	T3M-G	0.69790954	0.435484347		-
T3M-A-7D	T3M-B-7D	16.2371943	0.006883874		✓
T3M-C-7D	T3M-B-7D	2.00572698	0.206466097		-
T3M-A-7D	T3M-C-7D	3.74770124	0.101014764		-
T3M-E-7D	T3M-D-7D	89.3760458	7.9709E-05		✓
T3M-F-7D	T3M-E-7D	201.530292	7.63528E-06		✓
T3M-D-7D	T3M-F-7D	37.952788	0.000839339		✓
T3M-H-7D	T3M-G-7D	1.6193083	0.250274802		-
T3M-I-7D	T3M-H-7D	0.32069652	0.591724724		-
T3M-G-7D	T3M-I-7D	0.98286811	0.359773577		-

T3M: Tarapoto - 3 meses

7D: Después de 7 días de refrigeración

## 10. Conclusiones

**Inicial – 7 días:** No hay diferencia significativa entre todos los dosajes iniciales de los lotes de un mismo laboratorio y sólo el dosaje a los 7 días difiere significativamente entre los lotes D y E y D y F.

**Lima 1 mes – 7 días:** Hay diferencia significativa entre los dosajes iniciales de las parejas D y E; F y D; G y H e I y G. Solo el dosaje a los 7 días no difiere significativamente entre las parejas B y C; A y C; D y E; y E y F.

**Huaraz 1 mes – 7 días:** Si comparamos los dosajes iniciales de los lotes del mismo laboratorio, hay diferencia significativa entre las parejas D y E; F y D; y, I y G. Solo el dosaje a los 7 días difiere significativamente entre las parejas F y E; D y F; e I y H.

**Tarapoto 1 mes – 7 días:** Hay diferencia significativa entre los dosajes iniciales de las parejas A y B; y, F y D. Solo el dosaje a los 7 días no difiere significativamente entre las parejas A y B; B y C; C y A; y, H y G.

**Lima 3 meses – 7 días:** Para todos los casos, no hay diferencia significativa entre los dosajes iniciales de los lotes del mismo laboratorio. Solo el dosaje a los 7 días difiere significativamente entre las parejas A y B; B y C; H e I; y, G e I.

**Huaraz 3 meses – 7 días:** Si comparamos los dosajes iniciales de los lotes del mismo laboratorio, hay diferencia significativa entre G e I. Solo el dosaje a los 7 días difiere significativamente entre las parejas A y B; D y F; H e G; y, H e I.

**Tarapoto 3 meses – 7 días:** Hay diferencia significativa entre los dosajes iniciales de las parejas A y B; A y C; F y D; H e I. Solo el dosaje a los 7 días difiere significativamente entre las parejas A y B; D y E; D y F; y, E y F.