



**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL
DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

Análisis físicoquímico en condiciones normales y de estabilidad acelerada de amoxicilina tabletas recubiertas de fiable y dudosa procedencia, en el Cercado de Lima, diciembre de 2012

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

Presentada por

BR. Santiago Valverde, Frank Eleazar
BR. Torres Aguirre, Milagros Jacqueline

Asesora

MG. Ana María Chávez Fernández

Lima-Perú

2013



Agradecemos a Dios por darnos la sabiduría para poder alcanzar este triunfo.

A nuestra asesora, la magíster Ana María Chávez Fernández, por habernos orientado en la elaboración del presente trabajo de investigación.



Dedicamos la presente tesis a nuestro Dios, porque nos dio la fortaleza para alcanzar una meta más en nuestra carrera profesional.

A nuestra familia, por el apoyo y la confianza puesta en nosotros.

ÍNDICE

	Pág.
Introducción	7
I. El problema	8
1.1. Planteamiento del problema	8
1.2. Objetivos	9
1.3. Justificación	11
II. Marco teórico	12
2.1. Antecedentes	12
2.2. Base teórica	15
2.2.1. Antibióticos betalactámicos	15
2.2.2. Amoxicilina	22
2.2.3. Medicamentos de dudosa procedencia y de procedencia fiable	29
2.2.4. Cromatografía	42
2.2.5. Técnicas farmacopeicas para la valoración de amoxicilina	49
2.2.6. Uniformidad de unidades de dosificación	51
2.2.7. Estabilidad de medicamentos	57
III. Diseño metodológico	60
3.1. Tipo de investigación	60
3.2. Formulación de hipótesis	60
3.3. Variables	61
3.4. Diseño de investigación	61
3.5. Criterios de inclusión y de exclusión	62
3.6. Población y muestra	62
3.7. Métodos	62

IV. Instrumentos de recolección de datos	66
4.1. Técnicas de recolección de datos	66
4.2. Procesamiento de datos	66
4.3. Análisis de datos	67
4.4. Materiales	68
V. Análisis e interpretación de resultados	71
5.1. Tabulación de datos	71
5.2. Gráficos e interpretación de resultados	88
5.3. Discusión de resultados	101
VI. Conclusiones y recomendaciones	104
6.1. Conclusiones	104
6.2. Recomendaciones	105
Glosario de términos	106
Referencias bibliográficas	108

RESUMEN

El aumento de la comercialización de medicamentos adulterados y la falta de control en el mercado farmacéutico peruano ocasionan riesgos para la salud de los pacientes. El objetivo del presente trabajo es contribuir con el control y la vigilancia sanitaria de amoxicilina en tabletas recubiertas.

Se eligió como muestra la amoxicilina por ser un medicamento esencial, evaluándose tres aspectos: primero, la procedencia del medicamento, utilizando fichas de cotejo elaboradas a partir de los Decretos Supremos N.º 014-2011/SA y 016-2011/SA. En segundo lugar, se realizó la evaluación fisicoquímica de los medicamentos de procedencia dudosa y fiable, tomando como referencia la monografía de Amoxicilina Tabletas, los capítulos generales <905> y <1151> de la United States Pharmacopeia 35. En tercer lugar, se evaluó el comportamiento de la amoxicilina luego de ser sometida a condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial según la Directiva Sanitaria N.º 031-MINSA/DIGEMID, que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos.

La muestra de procedencia fiable cumplió con los requerimientos de los Decretos Supremos N.º 014-2011/SA y N.º 016-2011/SA. Las muestras de procedencia dudosa (MPD) 2 y 3 cumplieron con los requerimientos del Decreto Supremo N.º 016-2011/SA, mientras que la MPD1 no lo hizo; los establecimientos de los cuales se tomaron las muestras de dudosa procedencia no cumplieron con los requerimientos del Decreto Supremo N.º 014-2011/SA.

En el análisis fisicoquímico las muestras cumplieron con los criterios de aceptación de la USP 35 y con Directiva Sanitaria N.º 031-MINSA/DIGEMID.

Se concluye que la amoxicilina comercializada en establecimientos no farmacéuticos y farmacéuticos cumplen con los criterios de aceptación fisicoquímicos y son estables a condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial; sin embargo, los establecimientos no farmacéuticos no cumplieron con los requerimientos de los Decretos Supremos N.º 014-2011/SA y N.º 016-2011/SA.

INTRODUCCIÓN

La demanda del mercado farmacéutico peruano ha ido en aumento, convirtiéndose en un negocio rentable y poniendo en déficit el control y la vigilancia sanitaria de los medicamentos.

Se han ido realizando operativos en diferentes puntos de la capital, encontrándose lugares en los cuales se vendían de forma ilícita productos farmacéuticos, poniendo en alerta a los profesionales de la salud y también a la población. Este problema está generando un impacto social, económico, político y de salud, porque se está poniendo en riesgo la vida de muchos pacientes.

El presente trabajo, *Análisis fisicoquímico en condiciones normales y de estabilidad acelerada de amoxicilina en tabletas recubiertas de fiable y dudosa procedencia en el Cercado de Lima. Diciembre de 2012*, consta de cinco capítulos: I, problema de investigación; II, marco teórico; III, metodología; IV, instrumentos de recolección de datos; V, análisis e interpretación de resultados.

Se realizó este trabajo de investigación con la finalidad de aportar al control de calidad de la amoxicilina en tabletas recubiertas, verificando el grado de cumplimiento tanto del marco legal vigente como de la USP 35, con el fin de que el ente regulador tome medidas al respecto y de que la población cuente con medicamentos de alta calidad. Además, se desea que se evite el fracaso terapéutico.

I. EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La venta de medicamentos en el Perú se ha convertido en una fuente de ingreso rentable y asequible, observándose una venta indiscriminada, ya que no solo se encuentran en farmacias, boticas y centros de salud, sino también en lugares poco fiables. Allí existen medicamentos que no cumplen con los requisitos establecidos por la Digemid y por la USP-35; ellos serán sometidos a análisis fisicoquímicos y a la evaluación del grado de cumplimiento según el marco legal vigente^{1,2},. Por lo tanto, este estudio abarcará la comparación del cumplimiento de los criterios de aceptación de la muestra de estudio: amoxicilina 500 mg, tabletas recubiertas, adquiridas en un establecimiento farmacéutico (fiable) y uno no farmacéutico (poco fiable), pues el almacenamiento en establecimientos no farmacéuticos podría ser inadecuado: se estarían vendiendo medicamentos que no cumplen con los criterios de aceptación.

Formulación del problema

El material de estudio de esta investigación será el producto amoxicilina 500 mg en tabletas recubiertas, por ser un medicamento que figura en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales³; en este contexto, se plantea el siguiente problema de investigación:

- ¿Cumplirán con los criterios de aceptación (aspecto, valoración, identificación y uniformidad de unidades de dosificación) y con el marco legal vigente

las tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia dudosa en comparación con tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia fiable?

- Después de haber sido sometidas a condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial, ¿el aspecto de las tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia dudosa sufren algún cambio?, ¿la prueba de uniformidad de unidades de dosificación cumplirá con los criterios de aceptación?, ¿el contenido de amoxicilina se degradará en más del 5 % del contenido inicial en comparación con tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia fiable?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivos generales

- Verificar el cumplimiento de los criterios de aceptación (aspecto, identificación, valoración, y uniformidad de unidades de dosificación) y del marco legal vigente de las tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia dudosa en comparación con tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia fiable.
- Verificar si después de haber sido sometidas a condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial el aspecto de las tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia dudosa sufre algún cambio. La prueba de uniformidad de unidades de dosificación cumple con los criterios de aceptación y la valoración de amoxicilina se degradará en más del 5 % del contenido inicial en comparación con tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia fiable.

1.2.2. Objetivos específicos

- Evaluar si los establecimientos (farmacéuticos y no farmacéuticos) cumplen con los requerimientos del Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, Decreto Supremo N.º 014-2011/SA.
- Evaluar si el rotulado del envase mediato e inmediato y la información del inserto de amoxicilina 500 mg en tabletas recubiertas, tanto de procedencia fiable como dudosa cumple con los requerimientos del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitario, Decreto Supremo N.º 016-2011/SA.
- Evaluar si el aspecto de las tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg, tanto de procedencia fiable como dudosa, cumplen con los criterios de aceptación.
- Determinar si las tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg, tanto de procedencia fiable como dudosa, cumplen con el criterio de aceptación de identificación.
- Cuantificar la concentración de amoxicilina en tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia fiable y dudosa.
- Determinar si las tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg, tanto de procedencia fiable como dudosa, cumplen con el criterio de aceptación de uniformidad de unidades de dosificación.
- Evaluar si el aspecto de tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg, tanto de procedencia fiable como dudosa, cumplen con los criterios de aceptación después de ser sometidas a condiciones de almacenamiento de estabilidad acelerada a tiempo parcial.
- Cuantificar la concentración de amoxicilina en tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia fiable y dudosa después de ser sometidas a condiciones de almacenamiento de estabilidad acelerada a tiempo parcial.

- Evaluar si la prueba de uniformidad de unidades de dosificación de tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg, tanto de procedencia fiable como dudosa, cumplen con los criterios de aceptación después de ser sometidas a condiciones de almacenamiento de estabilidad acelerada a tiempo parcial.

1.3. Justificación

El presente trabajo de investigación se justifica en los siguientes aspectos:

Salud. Al ocuparse de un medicamento esencial y de amplio espectro, indicado para múltiples infecciones, el incumplimiento de la dosificación podría causar fracaso terapéutico.

Social. Para concientizar a la población en que la comercialización indiscriminada de amoxicilina y de otros medicamentos puede afectar gravemente su salud, pues estarían exponiéndose al consumo de medicamentos de dudosa procedencia.

Económico. Para evitar que el consumidor invierta su dinero en la compra de amoxicilina o de otros medicamentos de dudosa procedencia, lo cual no mejorará su estado de salud.

Político. Para que las autoridades mejoren el sistema de control y vigilancia sanitaria y la comercialización de medicamentos.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

II.1

En 2011, Jaime Mazariegos Galindo, de la Universidad San Carlos de Guatemala, facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, realizó una investigación titulada *Evaluación de la valoración y disolución de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500 mg distribuida por las farmacias del Proam versus amoxicilina de marca comercial distribuida en la ciudad capital de Guatemala*, en la cual estableció un análisis comparativo entre la amoxicilina genérica en cápsulas de 500 mg distribuida por las farmacias del Proam y la innovadora, mediante la evaluación *in vitro* de la disolución y la valoración de principio activo mediante la USP 32.

De acuerdo con el diseño experimental y el análisis propuesto, la amoxicilina genérica distribuida por farmacias del Proam presentó, al igual que la amoxicilina innovadora, una disolución mayor al 85 % en 60 min, y una concentración de principio activo mayor al 90 % y menor al 120 % lo que garantiza la calidad, según la USP-32⁴.

En el año 2008, Gandarias Igor, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, llevó a cabo una investigación titulada *Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500 mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución*, de acuerdo al diseño experimental y al análisis propuesto, la amoxicilina genérica producida por laboratorios nacionales de Guatemala presentó, al igual que la amoxicilina innovadora, una disolución mayor al 85 % en 15 min, lo que asegura su biodisponibilidad, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)⁵.

En el año 2007, la Universidad de Ciencias Médicas Ahwaz Jundi Shapour de Irán, por medio de su Escuela de Farmacia, llevó a cabo una investigación titulada *Análisis de tres antibióticos de la penicilina (ampicilina, amoxicilina y cloxacilina) de varias compañías farmacéuticas iraníes mediante HPLC*. En esta investigación se determinó la concentración y la pureza de los IFA de diferentes formas farmacéuticas y de distintas dosificaciones de penicilinas elaboradas por varios laboratorios de Irán, ya que la eficacia de estos medicamentos dependería de la pureza del IFA y de la de los excipientes.

Estos medicamentos son elaborados con activos y excipientes fabricados en varios países alrededor del mundo; evidentemente, tienen diferentes características, y todas ellas deben ser evaluadas.

Al llevarse a cabo este estudio, se comprobó que los medicamentos cumplían con los criterios de aceptación establecidos en la USP; por lo tanto, podían satisfacer las necesidades de los pacientes. Los resultados también demostraron que los ingredientes activos del polvo estándar y de varias formas de dosificación de todas las drogas usadas poseían un 100 % de pureza⁶.

En 1992, el Departamento de Salud y el Laboratorio Nacional de Drogas y Alimentos de Taiwán, en la República de China, llevaron a cabo una investigación titulada *Método cromatográfico líquido de alto rendimiento (HPLC), para la determinación de la potencia de la amoxicilina y para los estudios de estabilidad*. La metodología empleada fue utilizar un HPLC en fase reversa para el análisis de la amoxicilina. Los resultados cromatográficos del análisis fueron comparados con los obtenidos de un análisis microbiológico de la sustancia y cápsula a granel de la droga, las inyecciones y las formulaciones del gránulo que contenían amoxicilina y amoxicilina degradada. Los resultados indicaron que el método propuesto es conveniente para determinar la potencia antibiótica de la amoxicilina⁷.

En el año 2011, Patrick Owusu-Danso, de la Universidad de Ciencia y Tecnología Kwame Nkrumah Kumasi-Ghana, Facultad de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas, realizó una investigación llamada *Desarrollo del método HPLC*

para la cuantificación y estudios de estabilidad de amoxicilina y ácido clavulánico en formulaciones líquidas orales. En esta investigación se analizaron cinco marcas de suspensiones líquidas de amoxicilina combinada con ácido clavulánico, comparando marcas innovadoras y marcas genéricas. De las muestras analizadas, cuatro cumplieron con los criterios de aceptación; al someterlas por un período de siete días a la temperatura de 30 °C, el porcentaje de contenido de amoxicilina de la marca X decreció de 102,8 % el primer día a 71,3 % el séptimo, y el porcentaje de contenido de amoxicilina de la marca Y decreció de 99,8 % el primer día a 69,4 % el séptimo. Para el ácido clavulánico, a la misma condición, el contenido de la marca X decreció de 101,7 % el primer día a 38,4 % el séptimo, y la marca Y, de 96,4 % el primer día a 34,2 % el séptimo.

El porcentaje de contenido de amoxicilina a la temperatura de 40 °C decreció de una forma drástica, la marca X de 102,8 % el primer día a 46,8 % el séptimo, y la marca Y, de 99,8 % el primer día a 44,9 % el séptimo. El ácido clavulánico de la marca X decreció de 101,7 % el primer día a 9,4 % el séptimo, y la marca Y decreció de 96,4 % el primer día a 8,4 % el séptimo, demostrándose que tanto amoxicilina como el ácido clavulánico son muy inestables a estas temperaturas. El ácido clavulánico es, además, más inestable que la amoxicilina. Cuando las muestras fueron sometidas a 10 °C de temperatura por un período de siete días, las concentraciones de las muestras no mostraron un cambio apreciable: la concentración de amoxicilina de la marca X decreció de 102,8 % el primer día a 101,9 % el séptimo; la marca Y decreció de 99,8 % el primer día a 98,7 % el séptimo. En cuanto a la concentración de ácido clavulánico de la marca X, decreció de 101,7 % el primer día a 100,8 % el séptimo; y la marca Y decreció de 96,4 % el primer día a 95,6 % el séptimo. Esto demuestra que a esta condición ambos IFA son muy estables. Además, se demostró que las concentraciones de los IFA de la marca genérica eran más bajas que en la marca innovadora. Esto puede deberse a la diferente formulación de cada marca⁸.

2.2. Base teórica

2.2.1. Antibióticos betalactámicos

Importancia actual del grupo en la terapia antimicrobiana

En la actualidad, penicilinas y cefalosporinas forman el grupo de antibióticos más amplio en número y de mayor importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. La importancia de los betalactámicos en la terapia antiinfecciosa (sin duda alguna, los antibióticos más usados en clínicas), se debe a los siguientes factores:

- a. Su potente acción antibacteriana, de carácter bactericida.
- b. El amplio espectro alcanzado por muchos derivados.
- c. La existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática causada por las bacterias, y de inhibidores enzimáticos con o sin actividad antibacteriana propia.
- d. La presencia de características farmacocinéticas favorables: absorción oral, buena difusión tisular y aumento muy notable de la semivida, logrado por medio de algunos derivados.
- e. La producción de escasos efectos adversos⁹.

Penicilinas

Estructura química

Todas las penicilinas tienen la estructura básica que se muestra en la figura 1. Un anillo de tiazolidina (A) se une a un anillo lactámico β (B) que porta un grupo amino secundario (RNH-). Los radicales R (cuyos ejemplos se incluyen en la figura 2) pueden unirse al grupo amino.

La integridad estructural del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico (anillo A y B) es indispensable para la actividad biológica de estos compuestos. La hidrólisis del anillo β -lactámico por las β -lactamasas bacterianas da como producto el ácido peniciloico, que carece de actividad bacteriana.

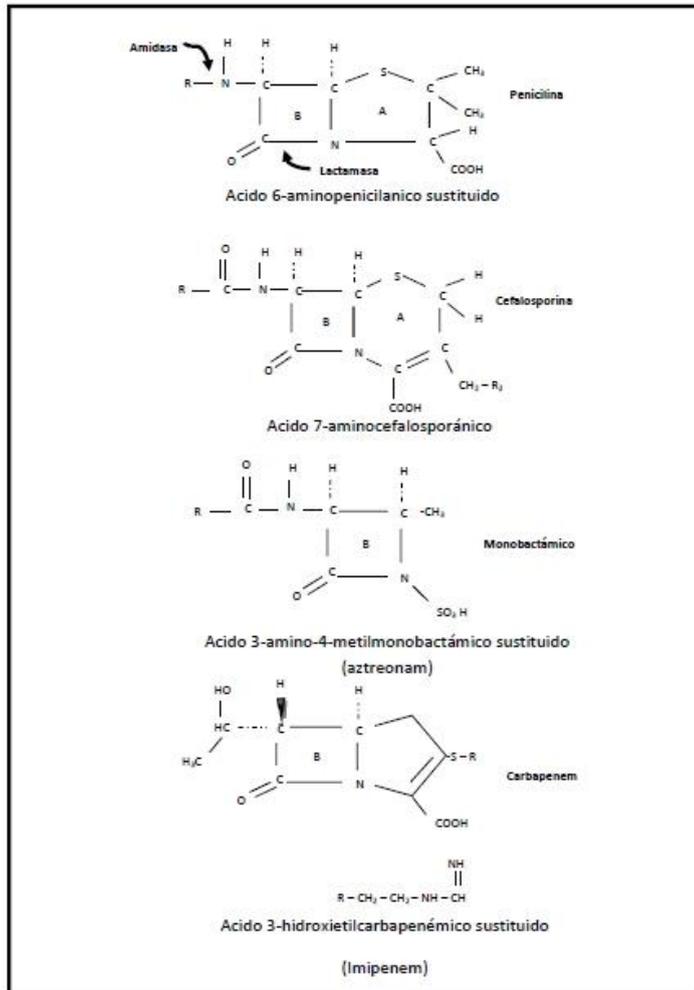


Figura 1. Estructuras básicas de cuatro familias de antibióticos β -lactámicos. El anillo marcado con B en cada estructura es el β -lactámico. Las penicilinas son susceptibles al metabolismo bacteriano o a la inactivación por amidasas y lactamasas en los puntos que se muestran. Nótese que los carbapenémicos tienen configuraciones estereoquímicas diferentes en el anillo lactámico, lo que, al parecer, les imparte resistencia ante las β -lactamasas. En la figura 2 se muestran los radicales de la familia de las penicilinas.

Fuente: *Farmacología básica y clínica*. Bertram Katzung, Susan Masters & Anthony Trevor¹⁰.

Clasificación

Los radicales, en la fracción de ácido 6-aminopenicilánico, determinan las propiedades farmacológicas y antibacterianas esenciales de las moléculas resultantes. Se pueden asignar las penicilinas a uno de tres grupos, como se explica más adelante.

Dentro de cada uno de esos grupos hay compuestos relativamente estables a la acidez gástrica, y adecuados para su administración oral (penicilina V, dicloxacilina o amoxicilina). Las cadenas laterales de algunos representantes de cada grupo se incluyen en la figura 2, con ciertas características distintivas.

- a. **Penicilinas (ejemplo, penicilina G).** Tienen la máxima actividad contra microorganismos grampositivos, cocos gramnegativos y anaerobios no productores de β -lactamasas. Sin embargo, presentan poca actividad contra los bacilos gramnegativos, y son susceptibles de hidrólisis por β -lactamasas.
- b. **Penicilinas antiestafilocócicas (ejemplo, nafcilina).** Estas penicilinas son resistentes a las betalactamasas de los estafilococos. Tienen actividad contra estafilococos y estreptococos, pero no contra enterococos, bacterias anaerobias, cocos y bacilos gramnegativos.
- c. **Penicilinas de espectro ampliado (ampicilina y aquellas penicilinas contra *Pseudomonas*).** Estos fármacos conservan el espectro antibacteriano de la penicilina, y cuentan con mejor actividad contra microorganismos gramnegativos. Al igual que la penicilina, son relativamente susceptibles a la hidrólisis por betalactamasas¹⁰.

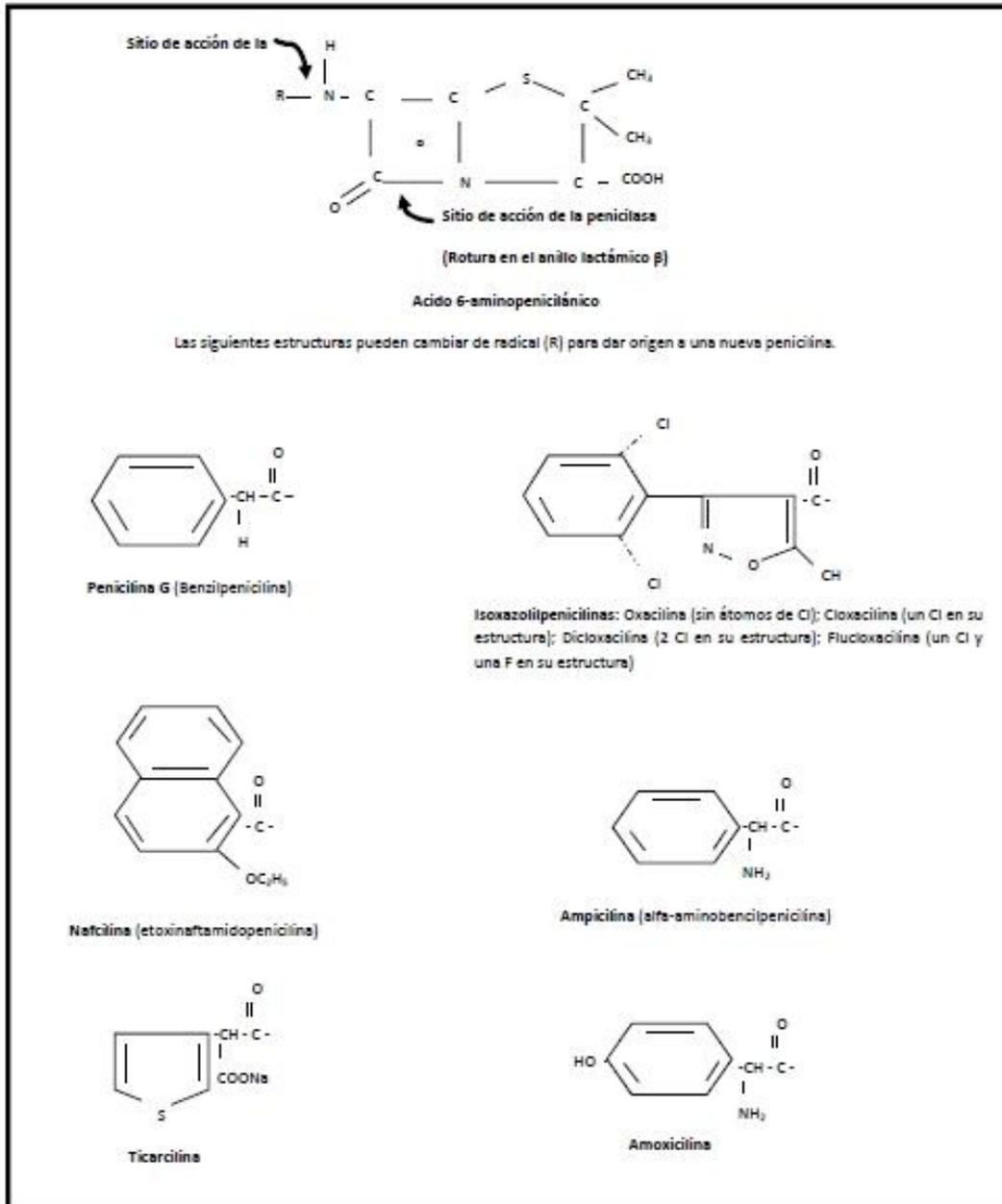


Figura 2. Cadenas laterales de algunas penicilinas (grupo R de la figura 1).

Fuente: *Farmacología básica y clínica*. Bertram Katzung, Susan Masters & Anthony Trevor¹⁰.

Tabla 1. Grupos de penicilinas¹¹

GRUPO	ACTIVIDAD PREDOMINANTE	AGENTE	VIA DE ADMINISTRACION
I. Penicilinas Naturales	Coco grampositivos	Penicilina G	IM-IV
		Penicilina V	Oral
		Feneticina	Oral
II. Penicilinas resistentes a las penicilinasas	<i>S. aureus</i> productor de betalactamasa	Metecilina	IM-IV
		Oxacilina	IM-IV
		Cloxacilina	Oral-IM-IV
III. Aminopenicilinas	Cocos grampositivos y microorganismos gramnegativos adquiridos en la comunidad	Ampicilina	
		Amoxicilina	Oral-IM-IV
		Asociaciones con ácido	Oral
		clavulánico y sulbactam	Oral-IM-IV
IV. Carboxi y ureidopenicilinas	<i>P. aeruginosa</i> y microorganismos gramnegativos adquiridos en el hospital	Ticarcilina	IM-IV
		Piperacilina	IM-IV

Fuente: *Guía de terapéutica antimicrobiana*. José Mensa Pueyo¹¹.

Mecanismo de acción

La actividad de los betalactámicos se debe principalmente a la inhibición que producen a partir de la reacción de transpeptidación en la fase 4 de la biosíntesis de la mureína. La estructura de estos antibióticos, en su anillo betalactámico, es similar a la del dipéptido D-ala-D-ala, que es el sustrato natural reconocido por las transpeptidasas en la reacción de entrecruzamiento de la mureína. Al contrario de lo que ocurre con el sustrato natural, los betalactámicos se unen a la transglucolasa, formando un enlace covalente con una serina de su centro activo, lo que produce la inactivación irreversible de la enzima (se debe recordar que la actividad de la transpeptidasa reside en algunas de las PBP, y que estas se localizan en la cara externa de la membrana citoplasmática). Los betalactámicos, para ser activos, deben acceder a la membrana donde se encuentran las enzimas a las que han de inhibir. Por tanto, en su acción deben considerarse, al menos, tres etapas:

- a. Acceso de los betalactámicos a los sitios de acción.
- b. Interacción de betalactámicos con sitios específicos de fijación: interacción fármaco-receptor.
- c. Consecuencias de esta interacción sobre la bacteria⁹.

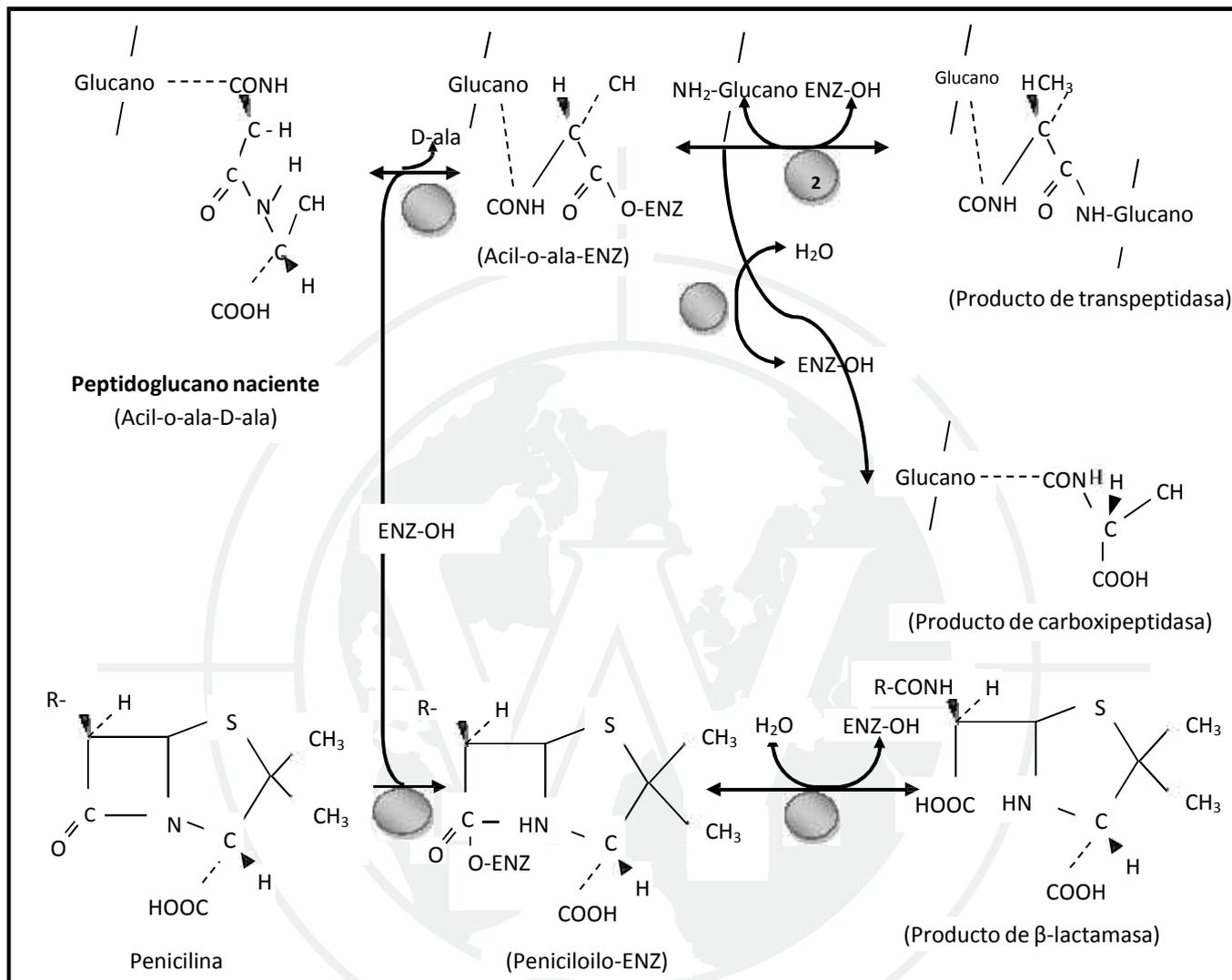


Figura 3. Procesos de transpeptidación y su inhibición por β -lactámicos. En 1, la subunidad de peptidoglucano polimerizado naciente se une a la transpeptidasa (ENZ-OH) para acilar el sitio activo, que es un residuo de serina (acil-o-ala-ENZ), y liberar el terminal D-ala. En 2, la unión del terminal N en el grupo aceptor con la subunidad del peptidoglucano adyacente origina la formación de enlace cruzado y la liberación de ENZ-OH. En 3, la reacción es de una carboxipeptidasa. Los antibióticos β -lactámicos (reacción 4) actúan como donantes análogos del sustrato, fijándose y acilando el residuo de serina, para producir peniciloilo-ENZ. La reacción 5 corresponde a la hidrólisis por β -lactamasa, que regenera la enzima.

Fuente: *Farmacología humana*. Jesús Flórez, Juan Armijo, África Mediavilla⁹.

Farmacología

Los betalactámicos, con ciertas restricciones, se diseminan por todo el organismo, con excepción del líquido cefalorraquídeo (LCR), el líquido sinovial y el humor acuoso; sin embargo, cuando las membranas que contienen estos líquidos se encuentran inflamadas, el antibiótico puede atravesarlas en mayor proporción, como en casos de meningitis o de meningoencefalitis.

Las penicilinas, por lo general, no se metabolizan ampliamente en el hígado: se eliminan de la circulación a través de los riñones, por secreción activa del túbulo renal y por filtrado glomerular. Es posible retardar su eliminación en este paso por medio de probenecid. En situación de insuficiencia renal, se requiere ajustar las dosis, en la mayoría de las penicilinas.

Para insuficiencia hepática, las dosis de penicilinas antipseudomonas y antiestafilocócicas se deben ajustar, debido a su eliminación extrarenal¹².

Después de administrarse la penicilina G por vía oral (VO), la mayor parte de ella es destruida por el bajo pH gástrico. Esto no sucede con los derivados resistentes al pH ácido: penicilinas V, ampicilina, dicloxacilina y amoxicilina.

2.2.2. Amoxicilina

La amoxicilina es un antibiótico semisintético derivado de la penicilina (aminopenicilina), sintetizado a partir de sustancias de origen natural y relacionado estructuralmente a la ampicilina. Este antibiótico es de espectro moderado, activo contra una amplia gama de bacterias grampositivas y contra una limitada gama de organismos gramnegativos.

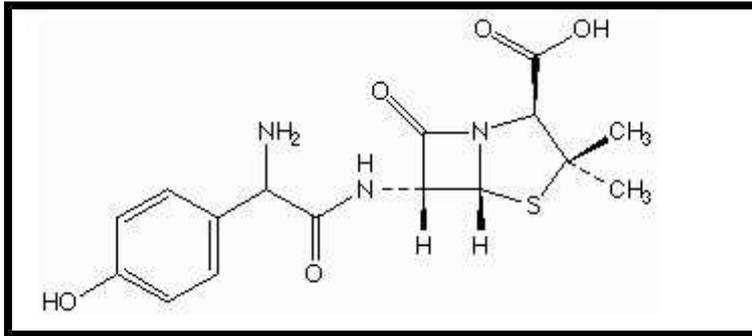


Figura 4. Estructura química de amoxicilina.

Nomenclatura: Ácido (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-(-)-2-amino-2-(p-hidroxifenil)acetamino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptano-2-carboxílico.

Peso Molecular: 365,41.

Presentaciones

Suspensión 125 mg/5 mL y 250 mg/5 mL.

Tableta 250 y 500 mg.

Indicaciones

Infecciones causadas por (1) bacterias grampositivas sensibles a la penicilina, (2) otitis media, (3) sinusitis, (4) infecciones del tracto respiratorio, (5) infecciones cutáneas, (6) infecciones no complicadas del tracto urinario (usada para organismos susceptibles), (7) gonorrea no complicada, (8) infecciones por micoplasma y clamidea durante el embarazo, (9) profilaxis de endocarditis bacteriana, (10) erradicación de *Helicobacter pylori* en la úlcera péptica en terapia combinada.

Espectro

Son sensibles:

Gram (+): *Streptococcus grupo A, B, C, G, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus milleri, Enterococcus faecali.*

Anaerobios: *Actinomyces, Prevotella melaninogénica, Clostridium (no difficilei), Peptostreptococcus.*

Gram (-): *Neisseria meningitidis, gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Pasteurella multocida.*

Pueden ser sensibles:

Gram (+): *Streptococcus viridians, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus epidermidis.*

Gram (-): *Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Salmonella sp, Shigella sp.*

No son sensibles:

Gram (+): *Staphylococcus aureus* (amplia resistencia). Muchas cepas de *Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella sp.,* y *Shigella sp.* Pueden ser resistentes como resultado de la producción de betalactamasa.

Dosis

Duración promedio de un tratamiento convencional: siete días.

Adultos: Infección bacteriana ótica, cutánea, genitourinaria o sinusitis: 250 mg c/8 h VO. Casos severos: 500 mg c/8 h. Respiratoria baja: 250-500 mg c/8 h. Infección respiratoria purulenta, recurrente o severa: 3 g c/12 h. Profilaxis para endocarditis bacteriana: dosis única de 2 g, una hora antes del procedimiento (dental, oral, tracto respiratorio o esofágico). Úlcera péptica por *Helicobacter pylori*: 500 mg c/6 h VO.

Niños: Neonato y menor de tres meses: 30 mg/kg/d dividida c/12 h. Mayor de tres meses: infección bacteriana ótica, sinusal, cutánea: 20 mg/kg/d dividida c/8 h. Casos severos: 40 mg/kg/d dividida c/8 h. Respiratoria baja: 40 mg/kg/d dividida c/8 h. Profilaxis para endocarditis bacteriana: 50 mg/kg, una dosis una hora antes del procedimiento (dental, oral, tracto respiratorio o esofágico). Con peso mayor o igual a 40 kg: se administra la misma dosis que a un adulto. En insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 10 y 50 mL/min: administrar c/8 a 12 h). En insuficiencia renal avanzada (depuración de creatinina menor 10 mL/min): administrar c/24 h. En hemodiálisis se requiere dosis suplementaria.

Un régimen de dosis altas de 3 g dos veces al día puede usarse en pacientes con infecciones del tracto respiratorio severas o recurrentes. Se pueden dar, si es necesario, 750 mg dos veces al día por dos días a niños de 3 a 10 años con otitis media.

Farmacocinética

Es absorbida en un 75 a 90 % en el TGI, produciendo concentraciones elevadas a nivel de plasma y tejido. Por su buena distribución, penetra en líquidos pleural, peritoneal y sinovial, incluyendo LCR. Asimismo, a secreciones sinomaxilares, bronquiales y oído medio. Atraviesa la barrera placentaria. Se une en un 17-20 % a las proteínas plasmáticas. A diferencia de la ampicilina, su absorción no es afectada por la presencia de alimentos.

Se excreta sin cambio un 80 % de la dosis oral después de 6 horas de su administración, menor en neonatos¹³.

Modo de acción

La amoxicilina es bactericida (mata a las bacterias). Funciona mediante la inhibición de la síntesis de las paredes celulares de las bacterias durante la multiplicación.

Inhibe la tercera y la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, uniéndose preferentemente a las proteínas de unión a penicilina (PBP específicas) que se encuentran dentro de la pared celular bacteriana. Esto da lugar a una formación defectuosa de la pared celular y a una muerte celular.

Debido a la presencia de un grupo amino libre dentro de la estructura de las aminopenicilinas, son capaces de penetrar en bacterias gramnegativas más fácilmente que las penicilinas naturales¹⁴.

Precauciones

Embarazo: atraviesa la barrera placentaria. No se ha establecido el uso seguro de amoxicilina durante la gestación, en estudios adecuados o controlados; sin embargo, tampoco existe evidencia de reacciones adversas en fetos, por lo que la amoxicilina debe ser usada con precaución y solo cuando sea realmente necesaria.

Lactancia: se distribuye en leche materna, puede sensibilizar al lactante. Durante la terapia se recomienda un método de lactancia alternativo.

Pediatría: los estudios realizados no han documentado problemas. Los neonatos y lactantes menores pueden tener una eliminación renal retardada, que debe considerarse para su dosificación.

Geriatría: dada la secreción tubular renal disminuida, la vida media del fármaco puede prolongarse.

Insuficiencia hepática: no requiere reajustes de dosis.

Insuficiencia renal: ajustar dosis, en las formas moderada y severa. Historia de alergia, asma, rinitis alérgica o urticaria: la hipersensibilidad es más frecuente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad amoxicilina, penicilina o algún componente de su formulación.

Reacciones adversas

Frecuentes: reacciones alérgicas, eritema multiforme que pueda llegar a síndrome de Stevens-Johnson, diarrea, náusea y vómito.

Poco frecuentes: hipersensibilidad, incluidas urticaria, angioedema y anafilaxia. Anemia hemolítica, colitis pseudomembranosa, neutropenia, necrosis epidérmica tóxica.

Raras: hepatotoxicidad, candidiasis oral y vaginal, nefritis intersticial, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, desordenes en el SNC, incluidas convulsiones, reacción de Coombs positiva, colitis por antibiótico.

Tratamiento de sobredosis y de efectos adversos graves

Los signos clínicos de sobredosis incluyen sensibilidad neuromuscular o convulsiones. Luego de una ingestión reciente (cuatro horas o menos), limpiar el estómago, induciendo emesis o lavado gástrico, seguido de carbón activado para reducir la absorción. El fármaco puede ser removido por hemodiálisis.

Interacciones

Medicamentos

Antibióticos como cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas, tetraciclinas: podrían interferir con el efecto bactericida de amoxicilina (significado clínico no bien documentado).

Anticonceptivos orales: disminución de su eficacia (riesgo de embarazo).

Probenecid: incrementa niveles plasmáticos y prolonga la vida media de amoxicilina al disminuir su secreción tubular.

Alopurinol: en pacientes con hiperuricemia incrementa el rash.

Anticoagulantes: INR alterado.

Citotóxicos: reducen la excreción de metotrexate (incrementan el riesgo de toxicidad).

Aminoglucósidos: incompatibilidad. Administrar por separado, mínimo con una hora de diferencia.

Alimentos

Puede disminuir la absorción de amoxicilina. Sin embargo, otros datos sugieren que no es significativo.

Almacenamiento y estabilidad

Mantener entre 15 y 30 °C. Suspensión oral: antes de su reconstitución, mantener también a temperatura menor de 30 °C. Después de reconstituidas, las suspensiones retienen su potencia por siete días a temperatura ambiente, y hasta por 14, refrigeradas.

Información básica para el paciente

La suspensión oral puede ser administrada directamente, mezclada con otros líquidos, pero siempre en el tiempo recomendado. Se debe reportar la diarrea rápidamente e instruir al paciente para que complete su tratamiento.

Advertencia complementaria

Puede ser administrada en estómago vacío o lleno, e incluso con fórmulas, leche, jugo de frutas, aguas gaseosas o bebidas frías¹³.

2.2.3. Medicamentos de dudosa procedencia y de procedencia fiable

Medicamentos de dudosa procedencia

Los medicamentos de procedencia dudosa son aquellos que no cumplen con los reglamentos establecidos por la Digemid. Estos medicamentos son expendidos en establecimientos no autorizados, a un precio menor en comparación con los medicamentos adquiridos en establecimientos autorizados. Pueden presentar un almacenamiento inadecuado o incumplimiento de los criterios de aceptación establecidos por el ente regulador.

Medicamentos de procedencia fiable

Los medicamentos de procedencia fiable son aquellos que cumplen con los reglamentos establecidos por la Digemid.

A continuación se muestran extractos del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (Decreto Supremo N.º 016-2011/SA) y del Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos (Decreto Supremo N.º 014-2011/SA).

TÍTULO III: DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
CAPÍTULO II: DE LOS MEDICAMENTOS
SUBCAPÍTULO I: DEL REGISTRO SANITARIO DE ESPECIALIDADES
FARMACÉUTICAS

Artículo 39º-Registro sanitario de especialidades farmacéuticas

El registro sanitario de especialidades farmacéuticas se otorga por nombre, forma farmacéutica, cantidad de Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA (expresado en unidad de dosis o concentración), fabricante y país, tomando en cuenta lo previsto en la Ley.

Las formas parenterales de los productos que contengan aminoácidos, carbohidratos, lípidos, vitaminas, minerales u oligoelementos se registran como especialidad farmacéutica.

Artículo 44º-Rotulado del envase inmediato de las especialidades farmacéuticas y de los envases mediatos de las especialidades farmacéuticas cuya condición de venta es con receta médica.

El rotulado de los envases inmediatos de las especialidades farmacéuticas y de los envases mediatos de las especialidades farmacéuticas cuya condición de venta es con receta médica debe contener la siguiente información:

Nombre de la especialidad farmacéutica, seguido de la cantidad de Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s) y forma farmacéutica. Si la especialidad farmacéutica contiene hasta 3 Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s) se debe incluir la Denominación Común Internacional (DCI) o en su defecto, se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, incluyendo la cantidad de Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) de cada uno, debajo del nombre;

a) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s), expresados cualitativamente y cuantitativamente. La cantidad del Ingrediente Farmacéutico

Activo - IFA en la forma farmacéutica puede ser definida por unidad de dosis o como concentración, según el cuadro del Anexo N° 02 del presente Reglamento;

b) Forma farmacéutica y contenido neto, por volumen o por número de dosis del producto;

c) Lista de excipientes de los cuales se conoce una acción o efecto reconocido, según listado actualizado por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Si el producto es inyectable, tópico o solución oftálmica, debe detallar todos los excipientes;

d) Vía de administración;

e) Advertencia que el producto debe ser almacenado fuera del alcance y vista de los niños o manténgase fuera del alcance de los niños;

f) Advertencias especiales relacionadas al uso del producto, cuando corresponda;

g) Fecha de expiración;

i) Condiciones de almacenamiento;

j) Condición de venta;

k) Nombre del director técnico. Para el caso de productos fabricados en el país por encargo de un tercero, se consigna, además, el nombre del director técnico del laboratorio fabricante;

l) Si para el uso del producto se requiere una preparación previa, debe incluirse en el rotulado la información necesaria para tal efecto;

m) Nombre y país del laboratorio fabricante. Tratándose de productos nacionales, debe consignarse además la dirección y el Registro Único del Contribuyente:

1) En el caso de productos fabricados en el extranjero y envasados y acondicionado en el Perú, se debe colocar “Fabricado por... (nombre y país del laboratorio fabricante)... y envasado, acondicionado por... (nombre del laboratorio nacional) para... (titular que registra el producto)”;

Para productos terminados fabricados en el extranjero e importados

al Perú, se debe colocar “Fabricado por... (nombre y país del laboratorio fabricante).., e importado por... (titular que registra el producto)”, en caso de reacondicionamiento se debe colocar reacondicionado por... (nombre del laboratorio nacional).

2) Cuando se trate de productos terminados fabricados en el país o en el extranjero por encargo de un tercero, se debe colocar “Fabricado por... (nombre del laboratorio)... para... (nombre de la empresa que encarga su fabricación)”;

n) Nombre y dirección del titular de registro sanitario;

o) Para productos importados se debe consignar el nombre, dirección, Registro Único del Contribuyente del importador y el nombre del director técnico.

p) La sigla RS N°... (Colocar el número de registro sanitario)” o la frase “Registro Sanitario N°....”

q) Lote N°... (Colocar el número de lote)...o la frase “Lote de fabricación N°...”
Se aceptarán siglas o abreviaturas que hagan referencia a este texto.

Artículo 45º- Información mínima en el rotulado del envase inmediato de la especialidad farmacéutica

Los envases inmediatos de las especialidades farmacéuticas que, por su tamaño no pueden contener toda la información a que se refiere el artículo precedente, deben consignar, cuando menos:

1. En los folios, blíster u otros

a) Nombre de la especialidad farmacéutica;

b) Denominación Común Internacional (DCI), debajo del nombre de la especialidad farmacéutica si se trata de un monofármaco;

c) Número de registro sanitario;

d) Cantidad de Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA (expresado en unidad de dosis o concentración), para el caso de monofármacos.

- e) Razón social, nombre comercial o logotipo que identifica al laboratorio fabricante y/o al titular del registro sanitario,
- f) Número de lote y fecha de vencimiento.

Artículo 48.- Información contenida en el inserto para el paciente

El inserto de las especialidades farmacéuticas debe estar redactado y expresado en términos claros y comprensibles para permitir que los pacientes actúen de forma adecuada, cuando sea necesario con ayuda de los profesionales de la salud.

Es obligatoria la inclusión del inserto en todas las especialidades farmacéuticas cuya condición de venta es con receta médica.

El inserto se elabora de conformidad con la información consignada en la ficha técnica para el profesional de la salud, y debe incluir los siguientes datos:

1. Identificación de la especialidad farmacéutica:
 - a) Nombre de la especialidad farmacéutica, seguido de la cantidad de Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) IFA(s) y forma farmacéutica. Si la especialidad farmacéutica, contiene hasta 3 Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) - IFA(s), se debe incluir la Denominación Común Internacional (DCI), incluyendo la cantidad de Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA (expresado en unidad de dosis o concentración) de cada uno, debajo del nombre.
 - b) Acción farmacológica, en términos fácilmente comprensibles para el paciente.
2. Indicaciones terapéuticas;
3. Información necesaria previa a la toma de la especialidad farmacéutica:
 - a) Contraindicaciones;
 - b) Precauciones de empleo adecuadas;
 - c) Interacciones medicamentosas y otras interacciones (como alcohol, tabaco, alimentos) que puedan afectar a la acción de la especialidad farmacéutica;

d) Advertencias especiales.

d.1 Que deben tener en cuenta la situación particular de ciertas categorías de pacientes (niños, mujeres embarazadas o durante el período de lactancia, ancianos, deportistas o personas con ciertas patologías específicas);

d.2 Mencionar los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas;

d.3 Incluir las advertencias relativas a los excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización segura y eficaz de la especialidad farmacéutica.

4. Instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:

a) Dosis;

b) Forma farmacéutica y vía de administración, y si fuera necesario las instrucciones para la preparación extemporánea de la especialidad farmacéutica con objeto de una correcta administración;

c) Frecuencia de administración, precisando, si fuera necesario, el momento en que debe administrarse la especialidad farmacéutica;

d) Duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada;

e) Medidas que deban tomarse en caso de sobredosis;

f) Medidas que deben tomarse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis;

g) Indicación del riesgo de síndrome de abstinencia, si procede;

h) Recomendación específica de consultar al médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto;

i) Cuando la naturaleza de la especialidad farmacéutica lo requiera, las precauciones que debe tomar el usuario durante su preparación y administración.

5. Descripción de las reacciones adversas que pueden observarse durante el uso de la especialidad farmacéutica y medidas que deben adoptarse. Se indicará expresamente al usuario que debe comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto;

6. Información relacionada a la fecha de expiración que figure en el envase, con:

a) Una advertencia para no sobrepasar esta fecha y, en su caso, otra advertencia para indicar el período de validez máximo de aquellos preparados con una estabilidad reducida después de su dilución, de su reconstitución o después de abrir el envase;

b) Las precauciones especiales de conservación, si hubiera, y, en su caso, las condiciones de conservación para los preparados después de su dilución, su reconstitución, o después de abrir el envase;

c) Advertencias a ciertos signos visibles de deterioro, de ser el caso;

d) Precauciones que deben adoptarse para el desecho de la especialidad farmacéutica no utilizada y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, según corresponda.

7. Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA en forma cualitativa y cuantitativa y excipientes en forma cualitativa, para cada presentación de la especialidad farmacéutica, utilizando la Denominación Común Internacional (DCI) o, en su defecto, si un Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA no tiene asignada la Denominación Común Internacional (DCI), se debe consignar el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, debiendo sustituirlo por la correspondiente Denominación Común Internacional (DCI) en cuanto ésta le sea otorgada;

8. Forma farmacéutica y el contenido neto en peso, en volumen, o en unidades de administración, para cada presentación de la especialidad farmacéutica;

9. Nombre del fabricante y/o logo del Titular del Registro Sanitario¹⁵.

REGLAMENTO DE ESTABLECIMIENTOS FARMACÉUTICOS DECRETO SUPREMO N° 014-2011/SA

Establecimiento farmacéutico dedicado a la fabricación, comercialización, importación, exportación, almacenamiento, distribución, dispensación o expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios. Debe contar con autorización sanitaria de funcionamiento.

TÍTULO VI DE LAS OFICINAS FARMACÉUTICAS: FARMACIAS Y BOTICAS

CAPÍTULO I ASPECTOS GENERALES

Artículo 33°-Cumplimiento de exigencias

Para que el establecimiento se denomine farmacia debe ser de propiedad de un profesional Químico Farmacéutico. El Químico Farmacéutico puede ser propietario de una o más farmacias, bajo la misma denominación, debiendo cumplir con los requisitos exigidos para estos.

Las farmacias o boticas deben certificar en Buenas Prácticas de Dispensación, Almacenamiento y farmacovigilancia. Si dicho establecimiento implementa el seguimiento farmacoterapéutico debe certificar en buenas prácticas de seguimiento farmacoterapéutico y si implementa la comercialización a domicilio debe certificar en buenas prácticas de distribución y transporte.

Artículo 34°-Certificación de Buenas Prácticas de Oficina Farmacéutica

La certificación de Buenas Prácticas de Oficina Farmacéutica 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.

CAPÍTULO II

DE LA INFRAESTRUCTURA, EQUIPAMIENTO, Y DOCUMENTACIÓN OFICIAL

Artículo 36°-Equipamiento e infraestructura

Los locales e instalaciones de las farmacias o boticas deben contar con un equipamiento e infraestructura de material que garantice las condiciones adecuadas para las actividades que realiza, en cumplimiento de la normatividad vigente.

Artículo 37°-Ambientes

Los locales deben contar con un área de recepción de productos, de dispensación y/o expendio destinada a la atención al público, de almacenamiento, de productos controlados, de baja o rechazados y otras debidamente separadas e identificadas, directamente proporcional al volumen, frecuencia de adquisiciones, rotación de productos y condiciones especiales de almacenamiento, conforme se establecen en los manuales de Buenas Prácticas.

Adicionalmente, los establecimientos que elaboren preparados farmacéuticos deben contar con un área exclusiva y autorizada para ello.

Si la farmacia o botica brinda el servicio de seguimiento farmacoterapéutico, debe contar con un área para tal fin.

En lugar visible del área de dispensación deben exhibirse la copia legible del título profesional del director técnico del establecimiento y la Autorización Sanitaria de Funcionamiento. Asimismo, debe exhibirse el nombre del Director Técnico y profesionales Químicos Farmacéuticos asistentes con su respectivo horario de atención.

Las farmacias o boticas que se autoricen como “Oficina Farmacéutica Especializada” deben consignarlo en un lugar visible.

Artículo 40°-Funcionamiento de farmacias o boticas dentro de locales que realizan otras actividades o negocios

Las farmacias o boticas que funcionan dentro de locales en los que se llevan a efecto otras actividades o negocios, deben estar ubicadas en ambientes independientes de aquellos destinados a la realización de dichas actividades y negocios. No pueden ubicarse dentro de mercados de abasto, ferias, campos feriales, grifos, ni en predios destinados a casa habitación.

CAPÍTULO III DEL PERSONAL

Artículo 41°-Director técnico de las oficinas farmacéuticas

Las farmacias o boticas funcionan bajo la responsabilidad de un profesional Químico-Farmacéutico, quien ejerce las funciones de director técnico, además pueden contar con Químicos-Farmacéuticos asistentes.

El director técnico debe permanecer en el establecimiento durante las horas de funcionamiento del mismo, Salvo ausencia debidamente justificada y registrada en el libro de ocurrencias, y en situaciones de caso fortuito o fuerza mayor. Su ausencia no constituye una infracción, si durante la misma se encuentra presente el Químico-Farmacéutico asistente, sin perjuicio de las responsabilidades que lo alude la Ley N° 29459 y el presente Reglamento.

Sólo debe existir un director técnico por establecimiento farmacéutico el mismo que deberá cumplir con los requisitos del Artículo 12° del presente reglamento.

Artículo 43°-Competencias del personal

El personal técnico en farmacia que labora en las farmacias y boticas debe contar con título que lo acredite como tal. El personal técnico en farmacia está impedido, bajo responsabilidad del director técnico y del propietario

del establecimiento, de realizar actos correspondientes a la dispensación de productos farmacéuticos de venta bajo receta médica o de ofrecer al usuario alternativas al medicamento prescrito.

El director técnico y el propietario del establecimiento responden solidariamente por la competencia técnica del o los profesionales Químicos Farmacéuticos asistentes y del personal técnico.

CAPÍTULO V DE LAS RECETAS

Artículo 56°-Dispensación de productos farmacéuticos de venta bajo receta médica

En las farmacias y boticas sólo pueden dispensarse productos farmacéuticos de venta bajo receta médica cuando la receta contenga como mínimo, en forma clara, la siguiente información:

- a) Nombre y número de colegiatura del profesional que la prescribe, así como nombre y dirección del establecimiento de salud. Dichos datos deben figurar en forma impresa o sellada
- b) Nombre, apellido y edad del paciente
- c) Denominación Común Internacional (DCI) y, opcionalmente, el nombre de marca, si lo tuviere. Para el caso de productos compuestos por más de un ingrediente farmacéutico activo y de aquellos que no tienen Denominación Común Internacional (DCI), se prescribe de acuerdo a lo que establezca la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) en la regulación respectiva
- d) Concentración del principio activo
- e) Forma farmacéutica
- f) Unidad de dosis, indicando el número de unidades por toma y día, así como la duración del tratamiento
- g) Vía de administración

h) Indicaciones

i) Información dirigida al profesional Químico Farmacéutico que el facultativo estime pertinente

j) Lugar, fecha de expedición, vigencia de la receta y firma del facultativo que prescribe.

Cuando se tenga que prescribir un dispositivo médico la receta debe consignar además de los literales a), b), c), j), el nombre o denominación del dispositivo médico. Adicionalmente si el facultativo estime pertinente marca, modelo, código u otras características específicas.

En caso de entrega parcial de los productos prescritos, en el reverso de la receta se colocarán las unidades dispensadas por el establecimiento, sello del establecimiento y firma del profesional Químico Farmacéutico.

La prescripción de productos farmacéuticos debe realizarse teniendo en consideración las Buenas Prácticas de Prescripción que apruebe la Autoridad Nacional de Salud (ANS) a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM)¹⁶.

TÍTULO XIII

ESTABLECIMIENTOS NO FARMACÉUTICOS

Establecimiento no farmacéutico son aquellos que entre algunas de sus actividades almacena, distribuye, comercializa o expende productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios y que no se encuentra obligado a contar con autorización sanitaria de funcionamiento. Se incluyen dentro de estos establecimientos no farmacéuticos a los almacenes aduaneros y establecimientos comerciales. Se rigen por las disposiciones del presente Reglamento en lo que les corresponda.

Artículo 132°-Expendio de productos o dispositivos en establecimientos comerciales

Los establecimientos comerciales, sólo pueden expender los productos farmacéuticos, o dispositivos médicos de muy bajo riesgo sanitario, cuya condición de venta es sin receta médica autorizados para su comercialización en este tipo de establecimientos, así como productos sanitarios.

Para la comercialización de estos productos, los establecimientos comerciales deben observar lo siguiente:

a) Deben proveerse de productos provenientes de laboratorios o droguerías con autorización sanitaria de funcionamiento.

b) Los productos deben contar con Registro Sanitario, certificado de registro sanitario o notificación sanitaria obligatoria, y sólo pueden expenderse directamente al usuario final. El expendio de productos en forma fraccionada envasados en blíster o folios, se sujeta a la disposición del Artículo 48° de este Reglamento.

c) El área donde se encuentren los productos debe ser proporcional al volumen que comercializa. Debe cumplirse con las especificaciones técnicas de temperatura y humedad de cada producto; el área debe estar limpias libres de polvo, con una iluminación y ventilación adecuadas.

d) Los productos deben ubicarse en anaqueles, o vitrinas, separados de otros productos de naturaleza distinta que comercialicen, debiendo, protegerlos de la luz solar y de condiciones extremas de temperatura y humedad.

Asimismo, deben cumplir con las exigencias de conservación y almacenamiento establecidas por el laboratorio fabricante del producto.

e) No se pueden tener en existencia productos sin registro sanitario, certificado de registro sanitario o notificación sanitaria obligatoria, con fecha de expiración vencida, en mal estado de conservación, muestras médicas, productos donados, con rotulado adulterado, presuntamente falsificados, productos provenientes de instituciones públicas o de procedencia

desconocida. En el caso de detectar productos presuntamente falsificados debe comunicar este hecho a la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), al Órgano Desconcentrado de la Autoridad Nacional de Salud (OD) o la Autoridad Regional de Salud (ARS), a través de la Autoridad de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios de nivel regional (ARM)

f) En sus instalaciones no debe realizarse canjes de envases, rifas, sorteos, premios, ofertas u otras actividades que fomenten el uso irracional de productos farmacéuticos o dispositivos médicos. Cumplir las demás disposiciones de las Buenas Prácticas de Almacenamiento que sean aplicables a este tipo de establecimientos¹⁷.

2.2.4. Cromatografía

Las técnicas de separación cromatografía son métodos de separación de múltiples etapas, en los que los componentes de una muestra se distribuyen entre dos fases: una estacionaria y otra móvil. La fase estacionaria puede ser un sólido, un líquido absorbido sobre un sólido o un gel. Esta fase puede estar empacada en una columna, extendida como una capa, distribuida como una película o aplicada mediante otras técnicas. La fase móvil puede ser gaseosa o líquida o un flujo supercrítico. La separación puede basarse tanto en adsorción, distribución de masa (partición) o intercambio iónico, como en diferencias entre las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, tales como tamaño, masa o volumen.

Los tipos de cromatografía útiles en el análisis cualitativo y cuantitativo que se emplean en los procedimientos cromatográficos de la USP son cromatografía en columna, de gases, en papel, en capa delgada (incluyendo la cromatografía en capa delgada de alta resolución) y de líquidos presurizados (comúnmente llamada *cromatografía líquida de alta presión o de alta resolución*).

Cromatografía de líquidos (HPLC)

El término *cromatografía de líquidos* es sinónimo de cromatografía líquida de alta presión y de cromatografía líquida de alta resolución. La cromatografía de líquidos es una técnica de separación basada en una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida.

Fase estacionaria. Las separaciones se logran por procesos de partición, adsorción o intercambio iónico, según el tipo de fase estacionaria empleada. Las fases estacionarias más comunes son la sílice modificada o las microperlas de polímero. La microperlas se modifican agregando hidrocarburos de cadena larga. El tipo de relleno específico necesario para completar un análisis se indica mediante la designación “L” en la monografía individual. A menudo, el tamaño de las microperlas también se describe en la monografía.

Columna cromatográfica. El término *columna* incluye columnas de acero inoxidable, de acero inoxidable con recubrimiento interno y poliméricas, rellenas con una fase estacionaria. La longitud y el diámetro de la columna afectan la separación y, por lo tanto, las dimensiones típicas de la columna se incluyen en la monografía individual.

Fase móvil. La fase móvil es un disolvente o mezcla de disolventes, según se define en la monografía individual.

Aparato. Un cromatógrafo de líquidos consta de un recipiente que contiene la fase móvil, una bomba para forzar el paso de la fase móvil a través del sistema de alta presión, un inyector para introducir la muestra en la fase móvil, una columna cromatográfica, un detector y un dispositivo de recolección de datos.

Definiciones e Interpretación de cromatogramas

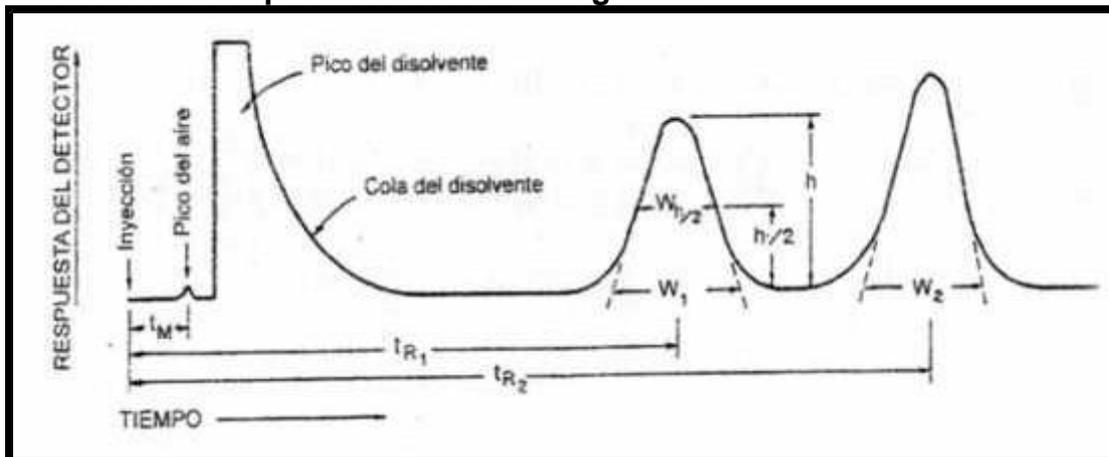


Figura 5. Separación cromatográfica de las dos sustancias.

Fuente: Capítulos Generales, Cromatografía <621>. USP-35²¹.

Cromatograma. Un cromatograma es una representación gráfica de la respuesta del detector, concentración del analito en el efluente u otra cantidad usada como una medida de concentración del efluente en función del volumen de efluente o del tiempo.

La figura 5 representa una separación cromatográfica típica de dos sustancias, 1 y 2; t_{R1} y t_{R2} son los tiempos de retención respectivos, y h es la altura, $h/2$ la mitad de la altura y $wh/2$ el ancho de la mitad de la altura, para el pico 1. $W1$ y $W2$ son los anchos de los picos 1 y 2, respectivamente, en la línea base.

Los picos de aire corresponden al frente de la fase móvil en la cromatografía de líquidos. El tiempo de retención de estos picos de aire o componentes no retenidos se denomina t_M .

Volumen de residencia (D). Es el volumen entre el punto en el que se encuentran los eluyentes y la entrada de la columna.

Tiempo Muerto (tM). El tiempo muerto es el tiempo requerido para la elución de un componente no retenido (ver figura 1), mostrado como un pico de aire o de componente no retenido, con la escala de la línea base en minutos.

Volumen muerto (VM). El volumen muerto es el volumen de la fase móvil requerido para eluir un componente no retenido. Se puede calcular a partir del tiempo muerto y la velocidad de flujo F, ml/min:

$$VM = TM \times F$$

Número de platos teóricos (N). N es una medida de eficiencia de columna, para los picos gaussianos. Se calcula por la siguiente ecuación:

$$N = 16(TR/W)^2$$

En donde TR es el tiempo de retención de la sustancia y W es el ancho del pico de su base, que se obtiene extrapolando los lados relativamente rectos del pico hasta la línea base.

El valor de N depende de la sustancia cromatografiada, así como de las condiciones operativas, tales como la velocidad de flujo y la temperatura de la fase móvil, la calidad del relleno, la uniformidad del relleno dentro de la columna, y, para columnas capilares, el espesor de la película de la fase estacionaria, el diámetro interno y la longitud de la columna.

Cuando se usan integradores electrónicos, puede ser conveniente determinar el número de platos teóricos, por la ecuación siguiente:

$$N = 5,54 \left(\frac{tR}{W_{h/2}} \right)^2$$

Donde $W_{h/2}$ es el ancho del pico a la mitad de la altura. Sin embargo, en caso de discrepancias, solo se deben usar las ecuaciones basadas en el ancho del pico en la línea base.

Pico. El pico es la porción del cromatograma que registra la respuesta del detector cuando un componente individual eluye de la columna. Si la separación es incompleta, se puede registrar la elución de dos o más componentes como un pico no resuelto.

Relación pico/valle (p/v). La p/v se pueden emplear como un criterio de aptitud del sistema en una prueba de sustancias relacionadas cuando no se logra la separación entre dos picos en la línea base.

La figura 7 representa una separación incompleta de dos sustancias, donde H_p es la altura del pico menor por encima de la línea base extrapolada y H_v es la altura en el punto más bajo de la curva que separa los picos menor y mayor por encima de la línea base extrapolada:

$$p/v = H_p/H_v$$

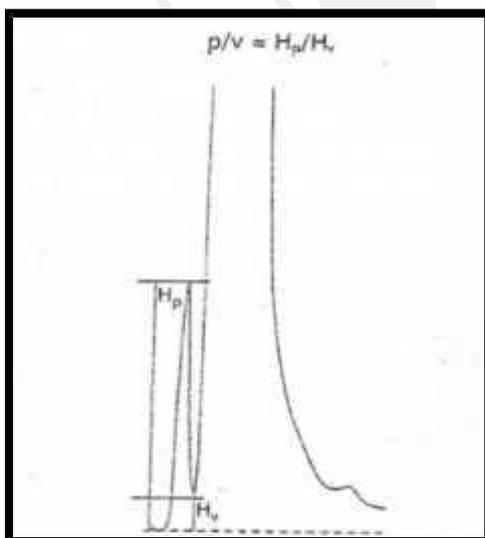


Figura 6. Determinación de la relación pico/valle.

Fuente: Capítulos Generales, Cromatografía <621>. USP-35²¹.

Retención relativa (r). Es el cociente entre el tiempo de retención ajustado de un componente y el de otro usado como referencia, obtenido en condiciones idénticas.

$$r = t_{R2} - t_M / t_{R1} - t_M$$

Donde t_{R2} es el tiempo de retención medido desde el punto de inyección del compuesto de interés; t_{R1} es el tiempo de retención medido a partir del punto de inyección del compuesto usado como referencia; y t_M es el tiempo de retención de un marcador no retenido definido en el procedimiento; todos determinados en condiciones experimentales idénticas en la misma columna.

Tiempo de retención relativo (RPT). También conocido como *tiempo relativo no ajustado*. Las comparaciones en USP normalmente se realizan en términos de retención relativa no ajustada, a menos que se indique de otro modo.

$$RPT = t_{R2} / t_{R1}$$

Desviación estándar relativa porcentual (%RSD)

$$\%RSD = \frac{100}{X} \left(\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1} \right)^{1/2}$$

Tiempo de retención (t_R). El tiempo de retención, t_R , se define como el tiempo transcurrido entre la inyección de la muestra y la aparición de la respuesta máxima. Se puede usar t_R como un parámetro para identificación. Los tiempos de retención cromatográficos son característicos de los compuestos que representan, pero no son únicos. La coincidencia de los tiempos de retención de una muestra y de una sustancia de referencia puede usarse como un criterio parcial en la construcción de un perfil de identidad. Los tiempos de retención absolutos de un compuesto dado varían de un cromatograma al siguiente.

Volumen de retención (VR). El volumen de retención es el volumen de fase móvil requerido para la elución de un componente. Se puede calcular a partir del tiempo de retención y de la velocidad de flujo en mL/min.

$$VR = tR \times F$$

Resolución (Rs). La resolución es la separación de dos componentes en una mezcla, calculada del siguiente modo:

$$Rs = 2(tR2 - tR1) / (W1 + W2)$$

Donde $tR2$ y $tR1$ son los tiempos de retención de los dos componentes; y $W2$ y $W1$ son los anchos correspondientes a las bases de los picos obtenidos, extrapolando los lados relativamente rectos de los picos hasta la línea base. Cuando se usan integradores electrónicos, puede ser conveniente determinar la resolución, mediante la siguiente ecuación:

$$Rs = 1,18 (tR2 - tR1) / (W1h/2 + W2h/2)$$

Factor de simetría (AS). También conocido como *factor de asimetría* de un pico (ver la figura 7). Se calcula del siguiente modo:

$$As = W_{0,05} / 2f$$

Donde $W_{0,05}$ es el ancho del pico al 5 % de la altura, y f es la distancia del máximo del pico hasta el borde inicial del pico, midiendo la distancia en un punto ubicado al 5 % de la altura desde la línea base¹⁸.

Factor de asimetría (T). Ver factor de simetría.

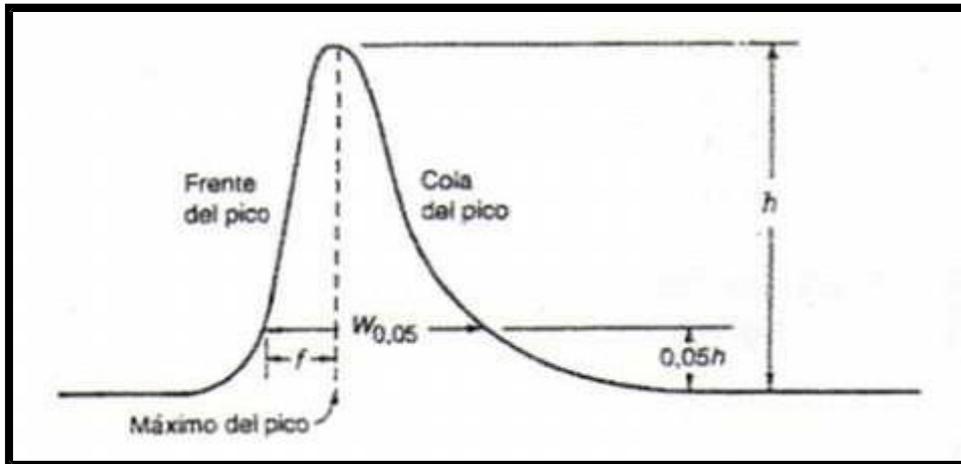


Figura 7. Pico cromatográfico asimétrico

Fuente: Capítulos Generales, Cromatografía <621>. USP-3²¹.

2.2.5. Técnicas farmacopeicas para la valoración de amoxicilina

Procedimiento: amoxicilina, tabletas

Definición. Las tabletas de amoxicilina contienen no menos de 90 % y no más de 120 % de la cantidad declarada de amoxicilina (C₁₆H₁₉N₃O₅S).

Identificación

A. El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra. Corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en la valoración.

Valoración

Procedimiento

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con una solución de hidróxido de potasio al 45% (p/p) a un pH de 5,0 - \pm 0,1.

Fase móvil: Acetonitrilo y solución amortiguadora (1:24).

Solución estándar: 1,2 mg/mL de ER Amoxicilina USP en solución amortiguadora (usar esta solución dentro de las 6 horas).

Solución muestra: colocar no menos de 5 tabletas en el vaso de vidrio de un mezclador de alta velocidad que contenga solución amortiguadora suficiente para obtener una concentración de 1 mg/mL de amoxicilina anhidra. Mezclar durante 4 ± 1 minutos, dejar en reposo durante 5 minutos, y centrifugar una porción de la mezcla (si el volumen de la solución amortiguadora requerida excediera los 500 ml, colocar 5 tabletas en un matraz volumétrico de capacidad tal que, cuando se diluya finalmente a volumen, se obtenga una concentración de 1 mg de amoxicilina anhidra por mililitro, agregar un volumen de solución amortiguadora equivalente a tres cuartos de la capacidad del matraz volumétrico y someter a ultrasonido durante 5 minutos. Diluir con solución amortiguadora a volumen, agregar una barra mezcladora magnética y mezclar durante 30 minutos. Centrifugar una porción de esta solución). Pasar una porción del sobrenadante transparente a través de un filtro adecuado (usar esta solución dentro de las 6 horas).

Sistema cromatográfico

Modo: HPLC.

Detector: UV 230 nm.

Columna: 4mm x 25 cm; relleno L1 de 10 μ m.

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min.

Volumen de inyección: 10 μ L.

Aptitud Del Sistema: Muestra: solución estándar.

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: no más de 2,5.

Desviación estándar relativa: no más de 2,0 %.

Estándares de referencia USP: ER Amoxicilina USP¹⁹.

2.2.6. Uniformidad de unidades de dosificación

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

Para suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis únicas destinadas a administración externa o cutánea no se aplica la especificación de uniformidad de unidades de dosificación. El término *uniformidad de unidades de dosificación* se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. Por lo tanto, los requisitos del capítulo <905> son aplicables a cada fármaco incluido en unidades de dosificación que contengan uno o más fármacos, a menos que se especifique algo diferente en otra parte de la farmacopea.

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos: uniformidad de contenido o variación de peso (ver la tabla 2). La prueba de uniformidad de contenido para preparaciones que se presentan en unidades de dosificación se basa en la valoración individual del contenido de uno o de varios fármacos en un número de unidades de dosificación, para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados. Este método se puede aplicar en todos los casos. La prueba de variación de peso, por su parte, es aplicable para las siguientes formas farmacéuticas.

Tabla 2. Aplicación de la prueba de variación de peso

(W1)	Soluciones contenidas en envases de dosis única y en cápsulas blandas;
(W2)	Sólidos (incluidos los polvos, gránulos y sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que no contienen sustancias activas o inactivas agregadas;
(W3)	Sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios, con o sin sustancias activas o inactivas agregadas, que hayan sido preparados por liofilización a partir de soluciones verdaderas en sus envases finales y que declaren este método de preparación; y
(W4)	Cápsulas duras, tabletas sin cubierta o tabletas recubiertas con películas que contengan 25 mg o más de un fármaco que corresponda al 25% o más, en peso, de la unidad de dosificación o, en el caso de cápsulas duras, el contenido de las cápsulas, excepto que se demuestre la uniformidad de otros fármacos presentes en proporciones menores en cumplimiento de los requisitos de Uniformidad de Contenido.

Fuente: Capítulos Generales, Uniformidad de Unidades de Dosificación <905>. USP-35²⁰.

La prueba de uniformidad de contenido es requerida para todas las formas farmacéuticas que no cumplan las condiciones enumeradas anteriormente para la prueba de variación de peso.

Variación de peso

Llevar a cabo una valoración de los fármacos en una muestra representativa del lote usando un método analítico apropiado. Este valor es el resultado A, expresado como porcentaje de la cantidad declarada (ver cálculo del valor de aceptación). Se debe asumir que la concentración (peso del fármaco por peso de unidad de dosificación) es uniforme. Seleccionar no menos de 30 unidades de dosificación y proceder según se indica a continuación, para la forma farmacéutica designada.

Tabletas sin cubierta o recubiertas con película

Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente. Calcular el contenido, expresado como porcentaje de la cantidad declarada, a partir del peso de la tableta individual y del resultado de la valoración. Calcular el valor de aceptación.

TABLA 3. Aplicación de las pruebas de uniformidad de contenido (UC) y variación de peso (VP) para formas farmacéuticas

Forma Farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y Proporción de Fármaco	
			≥ 25 mg y ≥ 25 %	< 25 mg o < 25%
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	Recubiertas	Película	VP	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Duras		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
	Varios Componentes	Solución liofilizada en envase final	VP	VP
		Otros	UC	UC
Soluciones en envases de dosis única y en cápsulas blandas			VP	VP
Otros			UC	UC

Fuente: Capítulos Generales, Uniformidad de Unidades de Dosificación <905>.USP-35²⁰.

Cálculo del valor de aceptación

Calcular el valor de aceptación, por la fórmula

$$|M - \bar{X}| + Ks$$

Los términos se definen en la tabla 4²⁰.

TABLA 4. Términos para el cálculo del valor de aceptación

Variabes	Definición	Condiciones	Valor
\bar{x}	Media de los contenidos individuales (X1, X2, ... Xn), expresados como el porcentaje de la cantidad declarada.		
x1, x2, ..., xn	Contenido individual de las unidades analizadas, expresado como porcentaje de la cantidad declarada		
N	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)		
K	Constante de aceptabilidad	Si n = 10, entonces k =	2,4
		Si n = 30, entonces k =	2,0
S	Desviación estándar de la muestra		$\left(\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}\right)^{1/2}$
RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como porcentaje de la media)		$100s/\bar{x}$
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \frac{\bar{x}}{X} \leq 101,5\%$, entonces	$M = \frac{\bar{x}}{X}$ AV = Ks)
		Si $\frac{\bar{x}}{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ (AV = $98,5 - \frac{\bar{x}}{X} + Ks$)
		Si $\frac{\bar{x}}{X} > 101,5\%$, entonces	$M = \frac{\bar{x}}{X} \%$ (AV = $\frac{\bar{x}}{X} - 101,5 + Ks$)

M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \frac{M}{N} \leq T$, entonces	$M = \frac{N}{T} \cdot V = Ks$
		Si $\frac{M}{N} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5 \cdot \frac{N}{100}$ ($AV = 98,5 \cdot \frac{N}{100} + Ks$)
		Si $\frac{M}{N} > T$, entonces	$M = \frac{N}{T} \cdot V$ ($AV = \frac{N}{T} \cdot V + Ks$)
Valor de aceptación (Av)			Fórmula al: $M = \frac{N}{T} \cdot V$ $ M - \frac{N}{T} \cdot V + Ks$ (Más arriba se especifican cálculos para cada uno de los casos)
L1	Máximo valor de aceptación permitido		L1= 15,0 a menos que se especifique algo diferente
L2	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación analizada a partir del valor calculado de M.	Para los valores inferiores, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor de $[1-(0,01)(L2)]M$, mientras que para los valores superiores, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor de $[1+(0,01)(L2)]M$. (Esto está basado en un valor de L2 de 25,0)	L2 = 25,0 a menos que se especifique algo diferente.
T	Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. A menos que se indique de otro modo, T es 100% o T es el contenido deseado aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.		

Fuente: Capítulos Generales, Uniformidad de Unidades de Dosificación <905>.USP-35²⁰.

2.2.7. Estabilidad de medicamentos

A. Finalidad

Garantizar que los medicamentos que circulan en el mercado reúnan las condiciones de calidad, seguridad y eficacia durante su período de vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas.

B. Diseño del estudio de estabilidad

Condiciones de Almacenamiento del Estudio

Tabla 5. Condiciones generales de almacenamiento

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis Mínimo
Estabilidad Acelerada	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 Meses	0, 3 y 6 meses o 0,2,4 y 6 meses
Estabilidad a Largo Plazo	30°C ± 2°C / 65% ± 5% HR	12 Meses (*)	(**)

Fuente: Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos²¹.

(*) La frecuencia de análisis de los estudios de estabilidad a largo plazo será, como mínimo, de la siguiente manera:

- Productos que contienen principios activos estables: tiempo inicial y cada seis meses durante el primer año (0, 6 y 12 meses), y después una vez al año hasta el tiempo de vida útil propuesto.
- Productos que contienen principios activos inestables declarados por el fabricante: cada 3 meses el primer año, cada 6 meses el segundo año y, después, una vez al año hasta el tiempo de vida útil propuesto.

Ensayos generales por forma farmacéutica

El estudio de estabilidad de un producto debe incluir los ensayos para las características mencionadas a continuación en cada una de las formas farmacéuticas. Cuando el estudio de estabilidad no incluya alguno de los ensayos indicados, se deberá sustentar técnicamente su exclusión.

Tabla 6. Ensayos para sólidos

ENSAYOS PARA SÓLIDOS						
	Tableta	Cápsula	Polvo para reconstituir de uso oral	Polvo para reconstituir de uso parenteral	Polvo para uso tópico	Polvo para inhalación
Aspecto	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Valoración	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Desintegración	Si (3)	Si (3)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Disolución	Si	Si	Si (2)	N.A.	N.A.	N.A.
Humedad	Si (2)	Si (2)	Si	Si	Si	Si
pH	N.A.	Si (1)	Si (5)	Si (5)	N.A.	N.A.
Productos de degradación o sustancias relacionadas	Si (2,6)	Si (2,6)	Si (2,6)	Si (2,6)	N.A.	Si (2,6)
Tamaño de partícula	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Si
Límite microbiano	Si (4)	Si (4)	Si (4)	N.A.	Si (4)	Si (4)
Esterilidad	N.A.	N.A.	N.A.	Si (4)	N.A.	N.A.
Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicio y final)	N.A.	N.A.	N.A.	Si (4)	N.A.	N.A.

Fuente: Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos²¹.

- (1) Cuando la capsula sea de gelatina blanda y el contenido sea líquido acuoso.
- (2) De acuerdo con lo autorizado en su Registro Sanitario. Si la referencia es una farmacopea, debe ser la vigente según la técnica de inicio del estudio.

- (3) Cuando la disolución no es requerida.
- (4) Por lo menos al inicio y al final del estudio.
- (5) En el caso de polvos para reconstituir, una vez reconstituidos se deberán realizar los ensayos correspondientes a soluciones o suspensiones, según sea el caso, durante el período y las condiciones de uso indicados en los rotulados.
- (6) Cuando los estudios de estabilidad acelerados tengan resultados conformes, se exigirá esta prueba para los estudios de largo plazo a partir de los 24 meses.

N. A. No aplica.

Cambios significativos que invalidan los estudios de estabilidad acelerados

Los cambios significativos que invalidan los estudios de estabilidad acelerados son los siguientes:

1. Pérdida de más de 5 % de concentración de principio activo. Otros valores pueden aplicarse a ciertos productos si se justifica por la naturaleza de los principios activos, tales como multivitamínicos o algún otro producto sensible a un envejecimiento acelerado.
2. Alteraciones de pH fuera del rango especificado.
3. Disminución de la disolución fuera de límites especificados en la farmacopea que se acoja o en la técnica propia.
4. Aumento de concentración de los productos de degradación o de sustancias relacionadas más allá de los límites establecidos.
5. Alteraciones importantes de la apariencia del producto (cambio de color, dureza, precipitaciones, separación de fases, pérdida de la capacidad de redispersión).
6. Sobrepasar los límites establecidos para los ensayos microbiológicos y biológicos cuando corresponda²¹.

III. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de investigación

Según estrategia aplicada: de campo.

Según el nivel y el alcance de sus resultados: descriptivo.

Según su tendencia o enfoque: cuantitativo.

Según su propósito u orientación: aplicada.

3.2. Formulación de hipótesis

- Las tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de procedencia fiable cumplen con los criterios de aceptación (aspecto, valoración, identificación y uniformidad de unidades de dosificación).
- Las tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg de dudosa procedencia no cumplen con los criterios de aceptación (aspecto, valoración, identificación y uniformidad de unidades de dosificación).
- Las tabletas de amoxicilina 500mg de procedencia fiable cumplen con los criterios de aceptación de aspecto, uniformidad de unidades de dosificación y valoración (no se degrada en más de 5 % del contenido inicial) después de haber sido sometidas a condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial.
- Las tabletas de amoxicilina 500mg de dudosa procedencia no cumplen con los criterios de aceptación de aspecto, uniformidad de unidades de dosificación y valoración (no se degrada en más de 5 % del contenido inicial) después de haber sido sometidas a condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial.
- El establecimiento farmacéutico cumple con los criterios de aceptación del Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, Decreto Supremo N.º 014-2011/SA.
- El establecimiento no farmacéutico no cumple con los criterios de aceptación

del Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, Decreto Supremo N.º 014-2011/SA.

- El rotulado del envase mediato e inmediato y la información del inserto de amoxicilina 500 mg tabletas recubiertas de procedencia fiable cumple con los requerimientos del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Decreto Supremo N.º 016-2011/SA.
- El rotulado del envase mediato e inmediato y la información del inserto de amoxicilina 500 mg tabletas recubiertas de dudosa procedencia no cumple con los criterios de aceptación del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Decreto Supremo N.º 016-2011/SA.

3.3. Variables

- **Variable independiente 1.** La procedencia de las tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg.
- **Variable dependiente 1.** Los criterios de aceptación de aspecto, valoración, identificación y uniformidad de unidades de dosificación; y el marco legal vigente.
- **Variable independiente 2.** Las condiciones de estabilidad acelerada parcial.
- **Variable dependiente 2.** Los criterios de aceptación (aspecto, uniformidad de unidades de dosificación y valoración) de amoxicilina 500 mg tabletas recubiertas.

3.4. Diseño de investigación

El diseño de la investigación es observacional transversal descriptivo comparativo.

3.5. Criterios de inclusión y de exclusión

- **Inclusión.** Establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos del Cercado de Lima.
- **Exclusión.** Establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos del departamento de Lima, con excepción de los establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos del Cercado de Lima.

3.6. Población y muestra

- **Población.** Se tomó como población a los establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos del Cercado de Lima.
- **Muestra.** La muestra consta de 240 tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg, de las cuales 60 unidades serán de procedencia fiable y 180 de procedencia dudosa.

3.7. Métodos

- Ficha de cotejo de los requerimientos para la evaluación de las condiciones y ambientes físicos, según Decreto Supremo N.º 014- 11/SA.
- Ficha de cotejo de los requerimientos para la evaluación del rotulado de envase inmediato, envase mediato e información del inserto, según Decreto Supremo N.º 016-11/SA.
- Análisis organoléptico del aspecto de las tabletas recubiertas de amoxicilina según USP-35, Capítulo General Formas Farmacéuticas <1151>.
- Técnica farmacopeica para el análisis de amoxicilina tabletas recubiertas según USP-35 (Monografía Oficial de Amoxicilina Tabletadas y el capítulo General <905>).

Estudios de estabilidad acelerada a tiempo parcial, según Directiva Sanitaria N.º 031-MINSA/DIGEMID, que reglamenta los estudios de estabilidad de

medicamentos. La muestra es amoxicilina 500 mg tableta recubierta, escogida por ser un antibiótico de amplio espectro registrado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

La cantidad de muestras tomadas para las pruebas de aspecto, identificación, contenido y uniformidad de unidades de dosificación del principio activo debe ser de 30 tabletas según el Instituto Nacional de Salud²²; por ende, se tomaron 60 tabletas recubiertas de un establecimiento farmacéutico (muestras de procedencia fiable). Ellas fueron el producto de referencia, y se compararon con 180 tabletas recubiertas de tres diferentes marcas adquiridas en un establecimiento no farmacéutico (muestras de dudosa procedencia).

De las 60 tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg tomadas como referencia, la mitad fue analizada en condiciones normales. La otra mitad lo fue en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial.

De las 180 tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg adquiridas en el establecimiento no farmacéutico, la mitad fue analizada en condiciones normales; y la otra mitad, en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial.

Para evaluar la procedencia de las muestras se emplearon los siguientes métodos:

Ficha de cotejo de los requerimientos para la evaluación de las condiciones y de los ambientes físicos, según Decreto Supremo N.° 014-11/SA

Se evaluaron los establecimientos bajo los requerimientos enumerados en las tablas 14 y 15, que fueron elaboradas según el Título VI (De las oficinas farmacéuticas) y el Título XIII (Establecimientos no farmacéuticos) del Decreto Supremo N.° 014-11/SA.

Ficha de cotejo de los requerimientos para la evaluación del rotulado de envase inmediato, envase mediano e información del inserto, según Decreto Supremo N.° 016-11/SA

Se evaluó el rotulado de los envase mediano, inmediato y de la información del inserto, bajo los requerimientos enumerados en las tablas 11, 12 y 13, que fueron elaboradas según el Título III (De los productos farmacéuticos) del Decreto Supremo N.° 016-11/SA.

Para el análisis fisicoquímico se emplearon los siguientes métodos:

Análisis organoléptico del aspecto de las tabletas recubiertas de amoxicilina según USP-35, Capítulo General Formas Farmacéuticas <1151>

Para la evaluación del aspecto se tuvo en cuenta que las tabletas presenten uniformidad de color, integridad de la tableta (no *capping*, no rajaduras y no astilladuras) y ausencia de material extraño, tomando como referencia el Capítulo General <1151>.

Técnica farmacopeica para el análisis de amoxicilina tabletas recubiertas según USP-35 (Monografía Oficial de Amoxicilina Tabletas y Capítulo General <905>).

Para la identificación y la cuantificación de amoxicilina en tabletas recubiertas se utilizó la Monografía Amoxicilina Tabletas de la USP-35. Para el análisis se utilizó un estándar secundario trazado con un estándar primario de amoxicilina USP. Las muestras se analizaron en las mismas condiciones de trabajo, mediante el sistema de cromatografía líquida de alta presión o resolución.

Para el análisis de uniformidad de unidades de dosificación se utilizó el capítulo general <905> de la USP-35.

Los resultados obtenidos tendrán que cumplir con los criterios de aceptación establecidos en la USP-35.

Estudios de estabilidad acelerada a tiempo parcial según Directiva Sanitaria N.° 031-MINSA/DIGEMID, que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos.

Las muestras se sometieron a condiciones de estabilidad acelerada ($40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\%\text{HR} \pm 5\%\text{HR}$) por tres meses, luego de los cuales se evaluaron el aspecto, la valoración de contenido y la uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso.

Para la evaluación del aspecto se contrastó el aspecto de las tabletas en condiciones normales frente a las tabletas que fueron sometidas a condiciones de estabilidad acelerada parcial. Se tuvo en cuenta que las tabletas presenten uniformidad de color, integridad de la tableta (no *capping*, no rajaduras y no astilladuras) y ausencia de material extraño.

Para la valoración y uniformidad de unidades de dosificación de amoxicilina en tabletas recubiertas se utilizó la Monografía Amoxicilina Tabletadas y el Capítulo General <905> de la USP- 35. Se empleó un estándar secundario trazado con un estándar primario de amoxicilina USP. Las muestras fueron analizadas bajo las mismas condiciones de trabajo, mediante el sistema de cromatografía líquida de alta presión o resolución.

Los resultados obtenidos tendrán que cumplir con la Directiva Sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos, que establece que el contenido del IFA en las muestras analizadas no debe disminuir en más del 5 % del contenido inicial.

IV. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

4.1. Técnicas de recolección de datos

Los datos analíticos se recolectaron según las siguientes técnicas:

- Ficha de cotejo de los requerimientos para la evaluación de las condiciones y de los ambientes físicos, según Decreto Supremo N.° 014-11/SA.
- Ficha de cotejo de los de requerimientos para la evaluación del rotulado de envase inmediato, envase mediato e información del inserto, según Decreto Supremo N.° 016-11/SA.
- Análisis organoléptico del aspecto de las tabletas recubiertas de amoxicilina según USP-35, Capítulo General Formas Farmacéuticas <1151>.
- Técnica farmacopeica para el análisis de amoxicilina tabletas recubiertas según USP-35 (Monografía Oficial de Amoxicilina Tabletadas y el capítulo General <905>).
- Estudios de estabilidad acelerada a tiempo parcial según Directiva Sanitaria N.° 031-MINSA/DIGEMID, que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos.

4.2. Procesamiento de datos

El procesamiento de datos se desarrolló de la siguiente manera:

- Tabulación de resultados obtenidos conforme a la ficha de cotejo de los requerimientos para la evaluación de las condiciones y ambientes físicos, según Decreto Supremo N.° 014-11/SA.

- Tabulación de resultados obtenidos conforme a la ficha de cotejo de los requerimientos para la evaluación del rotulado de envase inmediato, envase mediano e información del inserto, según Decreto Supremo N.º 016-11/SA.
- Tabulación de los resultados obtenidos de acuerdo al análisis organoléptico del aspecto de las tabletas recubiertas de amoxicilina según USP-35, Capítulo General Formas Farmacéuticas <1151>.
- Tabulación de los resultados obtenidos de acuerdo a la Monografía Oficial de Amoxicilina Tabletas y el capítulo General <905> de la USP-35. Se reprocesaron las áreas de los picos de amoxicilina, empleando el *software* TotalChrom del cromatógrafo líquido de alta performance PerkinElmer.
- Tabulación de resultados obtenidos conforme a los estudios de estabilidad acelerada a tiempo parcial, según Directiva Sanitaria N.º 031-MINSA/DIGEMID, que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos.

4.3. Análisis de datos

Todos los datos presentados se sometieron a pruebas de estadística descriptiva, usando el programa Microsoft Excel. Se evaluó lo siguiente:

- El grado de cumplimiento de los requerimientos del marco legal vigente N.º 014-11/SA y N.º 016-11/SA.
- Los resultados del análisis organoléptico del aspecto de las tabletas recubiertas de amoxicilina, según USP-35, Capítulo General Formas Farmacéuticas <1151>.
- Los resultados obtenidos en el análisis fisicoquímico, de acuerdo a la USP-35.
- Los resultados obtenidos conforme a los estudios de estabilidad acelerada a tiempo parcial, según Directiva Sanitaria N.º 031-MINSA/DIGEMID.

4.4. Materiales

Recursos humanos

Asesor: Mg. Ana María Chávez Fernández.

Tesistas: Frank Eleazar Santiago Valverde.

Milagros Jacqueline Torres Aguirre.

Equipos

Tabla 7. Equipos usados en el análisis

DESCRIPCIÓN	MARCA	MODELO	SERIE	CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN/INFORME TÉCNICO
Balanza Analítica	SARTORIUS	ME-235S	22403792	Certificado de Calibración N°094-2012
Cromatógrafo líquido de alta resolución HPLC	PERKIN ELMER	SERE 200	293N7051702A	LM00015C
Equipo ultrasonido (Baño Ultrasonico)	JEIO TECH	BDH53065/UC-20(P)	JT-10AB-117-Z	L10.1426
Agitador Magnético	VELP SCIENTIFICA	ARE-F20520162	194371	BIO.0178

Materiales

Tabla 8. Materiales usados en el análisis fisicoquímico

DESCRIPCIÓN	MARCA	CALIDAD O TIPO	LOTE
Columna Cromatográfica LICHROART 250cmx4mm	LICHROSPHER 100	RP 18 (5um)	HX128137
Fiola 25mL	Fortuna	Clase "A"	-
Fiola 50mL	Fortuna	Clase "A"	-
Fiola 100mL	Fortuna	Clase "A"	-
Fiola 500mL	Fortuna	Clase "A"	-
Pipeta Volumétrica 2mL	Witeg	Clase "A"	-
Pipeta Volumétrica 5mL	Witeg	Clase "A"	-
Probeta Graduada 500mL	BOECO	Clase "A"	-
Membrana de nylon 0.20um	MILLIPORE	0.20 um GN nylon	H5KN09502
Viales HPLC de 2mL con tapas roscas	S/M	Vidrio Ambar	1810061319
Septas de silicona	LA-PHA-PACK	PTFE/SILICONA	8020039

Estándar

Tabla 9. Datos del estándar secundario

DESCRIPCIÓN	TIPO	LOTE	POTENCIA	VENCIMIENTO
Estandar de Amoxicilina Trihidrato	Secundario	651111034	88.01%	2015-11

Reactivos

Tabla 10. *Datos de reactivos*

DESCRIPCIÓN	MARCA	CALIDAD/TIPO
Acetonitrilo	Merck	HPLC
Fosfato monobásico de potasio	J. T. Baker	Para Análisis
Agua Purificada	BBRAUN	Destilada
Hidróxido de potasio	Merck	Para Análisis

Muestra problema

Amoxicilina 500 mg tabletas recubiertas (240 tabletas).

V. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1. Tabulación de resultados

Tabla 11. *Evaluación del envase mediato del producto según Decreto Supremo N.° 016-2011/SA**

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	AMOXICILINA 500 mg MPF	AMOXICILINA 500 mg MPD1	AMOXICILINA 500 mg MPD2	AMOXICILINA 500 mg MPD3
ROTULADO DEL ENVASE MEDIATO				
a. Nombre del Producto	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
b. Denominación Común Internacional	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
c. Concentración por dosis posológica	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
d. Forma Farmacéutica	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
e. Vía de Administración	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
f. Contenido Neto por envase	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
g. Condición de Venta si es bajo receta médica	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
h. Nombre, RUC y Dirección del Laboratorio Fabricante	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
i. Nombre del Laboratorio Fabricante y del Laboratorio para el cual se Fabrica	N.A	CUMPLE	N.A	N.A
j. Nombre del D.T.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
k. Presencia de Leyenda "Manténgase alejado de los niños"	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
l. Número del Registro Sanitario	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
m. Número del lote y fecha de expiración del producto	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
n. Presencia de condiciones especiales de almacenamiento si fuera necesario	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
o. No se podrá adherir etiquetas para corregir o agregar información	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
p. Presencia del inserto de productos expendidos bajo receta Médica	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Los requerimientos nombrados en la presente tabla fueron escogidos por ser convenientes para el desarrollo de la investigación.				
MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3				

*Ficha de cotejo elaborada por los autores de la investigación.

Tabla 12. Evaluación del envase inmediato del producto según Decreto Supremo N.° 016-2011/SA*

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	AMOXICILINA 500 mg MPF	AMOXICILINA 500 mg MPD1	AMOXICILINA 500 mg MPD2	AMOXICILIN A 500 mg MPD3
ROTULADO DEL ENVASE INMEDIATO				
a. Nombre del Producto y DCI	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
b. N° de Registro Sanitario	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
c. Concentración del P.A.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
d. Nombre, razón social o logotipo del Laboratorio Fabricante	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
e. Número de Lote y Fecha de vencimiento	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Los requerimientos nombrados en la presente tabla fueron escogidos por ser convenientes para el desarrollo de la investigación. MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3				

*Ficha de cotejo elaborada por los autores de la investigación.

Tabla 13. Evaluación de la información del inserto según Decreto Supremo N.º 016-2011/SA*

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	AMOXICILINA 500 mg MPF	AMOXICILINA 500 mg MPD1	AMOXICILINA 500 mg MPD2	AMOXICILINA 500 mg MPD3
INSERTOS				
a. Nombre del Producto Farmacéutico, concentración y forma farmacéutica.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
b. DCI	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
c. Duración del tratamiento	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
d. Composición	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
e. Acción Farmacológica	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
f. Indicaciones	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
g. Frecuencia y duración del tratamiento	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
h. Medidas a tomar en caso de omisión de una o varias dosis y recomendación de consultar al Médico o Farmacéutico según proceda.	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
i. Interacciones con otros Medicamentos y Alimentos	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
j. Contraindicaciones	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
k. Precauciones	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
l. Reacciones Adversas	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
m. Advertencias	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
n. Dosis y Vía de administración	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
o. Tratamiento en caso de sobredosis	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
p. Información de excipientes si en caso es necesario	N.A	N.A	N.A	N.A
q. Nombre y logo del laboratorio Fabricante	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Los requerimientos nombrados en la presente tabla fueron escogidos por ser convenientes para el desarrollo de la investigación. MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3				

*Ficha de cotejo elaborada por los autores de la investigación.

Tabla 14. Evaluación de los requerimientos de condiciones y ambientes físicos de establecimientos farmacéuticos según Decreto Supremo N.º 014-2011/SA*

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	AMOXICILINA 500 mg MPF	AMOXICILINA 500 mg MPD1	AMOXICILINA 500 mg MPD2	AMOXICILINA 500 mg MPD3
1. ESTABLECIMIENTOS FARMACÉUTICOS				
a. Buenas condiciones de conservación, higiene y funcionamiento	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
b. Emisión de Comprobante de Venta	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
c. Se prohíbe tener en los anaqueles de venta productos farmacéuticos con observaciones sanitarias y falsificados	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
d. Cumplimiento de Buenas Prácticas de Dispensación	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
e. Cumplimiento de Buenas Prácticas de Almacenamiento	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
f. Los locales deben contar con área de recepción, dispensación, almacenamiento, productos controlados, productos rechazados.	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
g. Debe exhibirse el nombre del D.T.	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
h. El D.T. debe permanecer en el establecimiento durante las horas de funcionamiento del mismo	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
i. Todo el personal debe contar con el TÍTULO que lo acredite	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
j. La venta de medicamentos bajo receta médica debe hacerse con la presentación de la receta respectiva	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
k. Los productos sanitarios expirados deben identificarse y almacenarse en lugares especialmente destinados	CUMPLE	N.A	N.A	N.A
Los requerimientos nombrados en la presente tabla fueron escogidos por ser convenientes para el desarrollo de la investigación. MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3				

*Ficha de cotejo elaborada por los autores de la investigación.

Tabla 15. Evaluación de los requerimientos de condiciones y ambientes físicos de establecimientos no farmacéuticos según Decreto Supremo N.° 014-2011/SA*

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	AMOXICILINA 500 mg MPF	AMOXICILINA 500 mg MPD1	AMOXICILINA 500 mg MPD2	AMOXICILINA 500 mg MPD3
ESTABLECIMIENTOS NO FARMACÉUTICOS				
a. Solo se les permite la venta de productos farmacéuticos sin receta medica	N.A	NO CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
b. Para su comercialización los productos deben contar con registro sanitario	N.A	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
c. Las áreas deben ser adecuadas para la cantidad de productos que comercializan	N.A	NO CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
d. El área debe cumplir con las condiciones de T° y Humedad de cada producto	N.A	NO CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
e. El área debe estar limpia con iluminación y ventilación adecuada	N.A	NO CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
f. No se puede tener en existencia productos con observaciones sanitarias, con fecha de expiración vencida, en mal estado de conservación, muestras medicas, rotulado adulterado, presuntamente falsificados	N.A	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Los requerimientos nombrados en la presente tabla fueron escogidos por ser convenientes para el desarrollo de la investigación. MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3				

*Ficha de cotejo elaborada por los autores de la investigación.

Tabla 16. Evaluación del aspecto de las tabletas de amoxicilina en condiciones normales

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	AMOXICILINA 500 mg MPF	AMOXICILIN A 500 mg MPD1	AMOXICILINA 500 mg MPD2	AMOXICILINA 500 mg MPD3
1.- Uniformidad de color	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
2.- Integridad de la Tableta (no capping, no rajaduras, sin astilladuras)	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
3.- Ausencia Material Extraño	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3				

Tabla 17. Evaluación de la identificación de amoxicilina en tabletas de amoxicilina 500 mg en condiciones normales

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	AMOXICILINA 500 mg MPF	AMOXICILINA 500 mg MPD1	AMOXICILINA 500 mg MPD2	AMOXICILINA 500 mg MPD3
El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar según se obtiene en la valoración.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3				

Tabla 18. Peso promedio de tabletas de amoxicilina 500 mg en condiciones normales

	MPF (mg/Tab)	MPD1 (mg/Tab)	MPD2 (mg/Tab)	MPD3 (mg/Tab)
M1	889.10	818.37	898.62	896.59
M2	900.97	814.69	898.16	895.12
M3	902.94	833.48	897.58	906.94
M4	887.53	833.46	899.10	892.98
M5	925.19	834.27	880.72	887.84
M6	893.51	849.70	887.50	889.24
M7	896.16	830.96	890.63	894.63
M8	881.63	832.11	881.06	900.97
M9	893.17	844.31	894.87	901.42
M10	897.19	859.94	885.41	913.17
M11	900.14	833.67	904.19	900.52
M12	891.11	817.82	903.74	889.46
M13	895.12	829.55	902.50	902.66
M14	903.73	819.67	889.87	889.39
M15	885.02	814.37	886.56	900.07
M16	889.75	824.36	901.25	896.70
M17	890.34	850.05	903.89	882.81
M18	882.04	845.65	881.70	904.47
M19	898.07	790.79	891.25	893.23
M20	904.24	826.23	890.80	886.45
PROMEDIO	895.35	830.17	893.47	896.23
MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3				

Tabla 19. Aptitud del sistema del estándar de amoxicilina en condiciones normales

AMOXICILINA ESTANDAR		TIEMPO DE RETENCIÓN (Minutos)
ST-1	6611854.89	3.10
ST-1	6631893.55	3.11
ST-1	6639197.93	3.12
ST-1	6649769.08	3.12
ST-1	6627038.51	3.11
PROMEDIO	6631950.792	3.11
%RSD	0.21	0.27
SIMETRIA DEL PICO	0.98	

Tabla 20. Resultados de contenido de amoxicilina en tabletas de amoxicilina 500 mg en condiciones normales

PROCEDENCIA DE LA MUESTRA	PORCENTAJE DE AMOXICILINA (%)	CONTENIDO EN MILIGRAMOS POR TABLETA (mg/Tab)
MPF	96.6%	483.03
MPD 1	103.7%	518.72
MPD 2	99.2%	496.10
MPD 3	98.0%	489.81

MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1
MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3

Tabla 21. Uniformidad de unidades de dosificación MPF en condiciones normales

MPF= 483.03mg/Tab		Contenido Estimado Individual (%)	
96.606%			
Peso Individual (mg/tab)			
Tableta 1	889.10	95.78	
Tableta 2	900.97	97.06	
Tableta 3	902.94	97.27	
Tableta 4	887.53	95.61	
Tableta 5	925.19	99.67	
Tableta 6	893.51	96.26	
Tableta 7	896.16	96.54	
Tableta 8	881.63	94.98	
Tableta 9	893.17	96.22	
Tableta 10	897.19	96.65	
Promedio (x):	896.74	(X) ▶ 96.61	%
		S ▶ 1.28	
		DSR ▶ 1.32	%
	X<98.5%		
	K = 2.4		
	KS= 3.06		
	M = 98.50	%	AV= 5.0%
	AV = 4.95		
MPF= Muestra de procedencia Fiable		L ₁ = 15%	MÁXIMO VALOR PERMITIDO

Tabla 22. Uniformidad de unidades de dosificación MPD1 en condiciones normales

MPD1 = 518.72mg/Tab		Contenido Estimado Individual (%)	
103.744%			
	Peso Individual (mg/tab)		
Tableta 1	818.37	101.66	
Tableta 2	814.69	101.20	
Tableta 3	833.48	103.54	
Tableta 4	833.46	103.54	
Tableta 5	834.27	103.64	
Tableta 6	849.70	105.55	
Tableta 7	830.96	103.23	
Tableta 8	832.11	103.37	
Tableta 9	844.31	104.88	
Tableta 10	859.94	106.83	
Promedio (x):	835.13	103.74	%
		S	1.68
		DSR	1.62
			%
	X > 101.5%		
	K = 2.4		
	KS= 4.03		
	M = 101.5%	AV=	6.3%
	AV = 6.27		
MPD1= Muestra de procedencia Dudosa 1		L ₁ = 15%	MÁXIMO VALOR PERMITIDO

Tabla 23. Uniformidad de unidades de dosificación mpd2 en condiciones normales

MPD 2= 496.10mg/Tab		Contenido Estimado Individual (%)	
99.22%			
	Peso Individual (mg/tab)		
Tableta 1	898.62	100.03	
Tableta 2	898.16	99.98	
Tableta 3	897.58	99.91	
Tableta 4	899.10	100.08	
Tableta 5	880.72	98.04	
Tableta 6	887.50	98.79	
Tableta 7	890.63	99.14	
Tableta 8	881.06	98.07	
Tableta 9	894.87	99.61	
Tableta 10	885.41	98.56	
Promedio (x):	891.37	99.22	%
		S	0.81
		DSR	0.82
			%
	98.5% ≤ X ≤ 101.5%		
	K = 2.4		
	KS= 1.95		
	M = 99.2	%	AV= 2.0%
	AV = 1.95		
MPD2= Muestra de procedencia Dudosa 2		L ₁ = 15%	MÁXIMO VALOR PERMITIDO

Tabla 24. Uniformidad de unidades de dosificación mpd3 en condiciones normales

Peso Individual (mg/tab)		Contenido Estimado Individual (%)	
Tableta 1	896.59	97.82	
Tableta 2	895.12	97.66	
Tableta 3	906.94	98.95	
Tableta 4	892.98	97.43	
Tableta 5	887.84	96.87	
Tableta 6	889.24	97.02	
Tableta 7	894.63	97.61	
Tableta 8	900.97	98.30	
Tableta 9	901.42	98.35	
Tableta 10	913.17	99.63	
Promedio (x):	897.89	97.96	%
		0.86	
		0.88	%

MDP 3 = 489.81mg/Tab
97.962%

$X < 98.5\%$

$K = 2.4$
 $KS = 2.06$
 $M = 98.5 \%$
 $AV = 2.60$

$AV = 2.6\%$

MPD3= Muestra de procedencia Dudosa 3

$L_1 = 15\%$ **MÁXIMO VALOR PERMITIDO**

(X) ▶
S ▶
DSR ▶

Tabla 25. Evaluación del aspecto de las tabletas de amoxicilina en condiciones de estabilidad acelerada parcial

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	AMOXICILINA 500 mg MPF	AMOXICILINA 500 mg MPD1	AMOXICILINA 500 mg MPD2	AMOXICILINA 500 mg MPD3
1.- Uniformidad de color	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
2.- Integridad de la Tableta (no capping, no rajaduras, sin astilladuras)	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
3.- Ausencia Material Extraño	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3

Tabla 26. Peso promedio de tabletas de amoxicilina 500 mg en condiciones de estabilidad acelerada parcial

	MPF (mg/Tab)	MPD1 (mg/Tab)	MPD2 (mg/Tab)	MPD3 (mg/Tab)
M1	890.13	819.08	878.50	891.93
M2	885.81	836.64	879.03	883.11
M3	867.34	823.44	893.74	908.60
M4	882.91	826.78	904.72	891.03
M5	913.15	797.64	895.86	885.74
M6	914.15	811.60	901.40	899.95
M7	902.51	845.05	899.57	891.40
M8	884.22	801.56	882.76	886.56
M9	904.03	831.02	888.53	886.25
M10	883.67	840.67	886.05	906.00
M11	896.56	809.51	894.05	883.99
M12	890.95	833.03	902.37	900.92
M13	884.97	832.00	894.13	897.26
M14	915.83	838.51	890.08	895.84
M15	879.76	829.64	890.23	902.24
M16	886.38	860.60	888.12	882.63
M17	895.72	829.62	893.01	894.97
M18	886.60	851.07	888.70	894.30
M19	874.89	797.54	908.85	907.50
M20	883.25	841.70	889.64	895.20
PROMEDIO	891.14	827.84	892.47	894.27

MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3

Tabla 27. Aptitud del sistema del estándar de amoxicilina en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial

AMOXICILINA ESTANDAR		TIEMPO DE RETENCIÓN (Minutos)
ST-1	9727305	2.99
ST-1	9696245	2.99
ST-1	9752152	3.00
ST-1	9719480	2.99
ST-1	9712125	3.01
PROMEDIO	9721461	3.00
%RSD	0.21	0.30
SIMETRIA DEL PICO	1.01	

Tabla 28. Resultados de contenido de amoxicilina en tabletas de amoxicilina 500 mg en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial

PROCEDENCIA DE LA MUESTRA	PORCENTAJE DE AMOXICILINA (%)	CONTENIDO EN MILIGRAMOS POR TABLETA (mg/Tab)
MPF	97.8%	489.02
MPD 1	104.2%	521.08
MPD 2	99.9%	499.61
MPD 3	97.1%	485.47

MPF= Muestra de procedencia Fiable MPD 1= Muestra de procedencia Dudosa 1 MPD 2= Muestra de procedencia Dudosa 2 MPD 3= Muestra de procedencia Dudosa 3

Tabla 29. Uniformidad de unidades de dosificación MPF en condiciones de estabilidad acelerada parcial

MPF = 489.02mg/Tab (97.804%)		Peso Individual (mg/tab)	Contenido Estimado Individual (%)
Tableta 1	890.13	97.51	
Tableta 2	885.81	97.04	
Tableta 3	867.34	95.02	
Tableta 4	882.91	96.72	
Tableta 5	913.15	100.03	
Tableta 6	914.15	100.14	
Tableta 7	902.51	98.87	
Tableta 8	884.22	96.86	
Tableta 9	904.03	99.04	
Tableta 10	883.67	96.80	
Promedio (x):	892.79	97.80 %	
		S ▶ 1.65 %	
		DSR ▶ 1.69 %	

X < 98,5%	
K = 2.4	
KS = 3.97	
M = 98.50	%
AV = 4.66	

AV = 4.7%	
MÁXIMO VALOR PERMITIDO	

MPF= Muestra de procedencia Fiable L₁ = 15%

Tabla 30. Uniformidad de unidades de dosificación MPD1 en condiciones de estabilidad acelerada parcial

MPD1= 521.08mg/Tab (104.216%)		Contenido Estimado Individual (%)	
	Peso Individual (mg/tab)		
Tableta 1	819.08		103.68
Tableta 2	836.64		105.90
Tableta 3	823.44		104.23
Tableta 4	826.78		104.65
Tableta 5	797.64		100.96
Tableta 6	811.60		102.73
Tableta 7	845.05		106.96
Tableta 8	801.56		101.46
Tableta 9	831.02		105.19
Tableta 10	840.67		106.41
Promedio (x):	823.35	(X) ▶	104.22 %
		S ▶	2.03
		DSR ▶	1.95 %

X > 101.5%			
K =	2.4		
KS=	4.87		
M =	101.5	%	AV= 7.6%
AV =	7.58		

MPD1= Muestra de procedencia Dudosa 1 L₁ = 15% **MÁXIMO VALOR PERMITIDO**

Tabla 31. Uniformidad de unidades de dosificación MPD2 en condiciones de estabilidad acelerada parcial

MPF = 499.61mg/Tab (99.922%)		Contenido Estimado Individual (%)	
Peso Individual (mg/tab)			
Tableta 1	878.50	98.52	
Tableta 2	879.03	98.58	
Tableta 3	893.74	100.23	
Tableta 4	904.72	101.46	
Tableta 5	895.86	100.47	
Tableta 6	901.40	101.09	
Tableta 7	899.57	100.88	
Tableta 8	882.76	99.00	
Tableta 9	888.53	99.64	
Tableta 10	886.05	99.37	
Promedio (x):	891.02	99.92	%
		S	▶ 1.06
		DSR	▶ 1.06 %

$98.5\% \leq X \leq 101.5\%$	
K =	2.4
KS =	2.54
M =	99.9 %
AV =	2.54
	AV = 2.5%

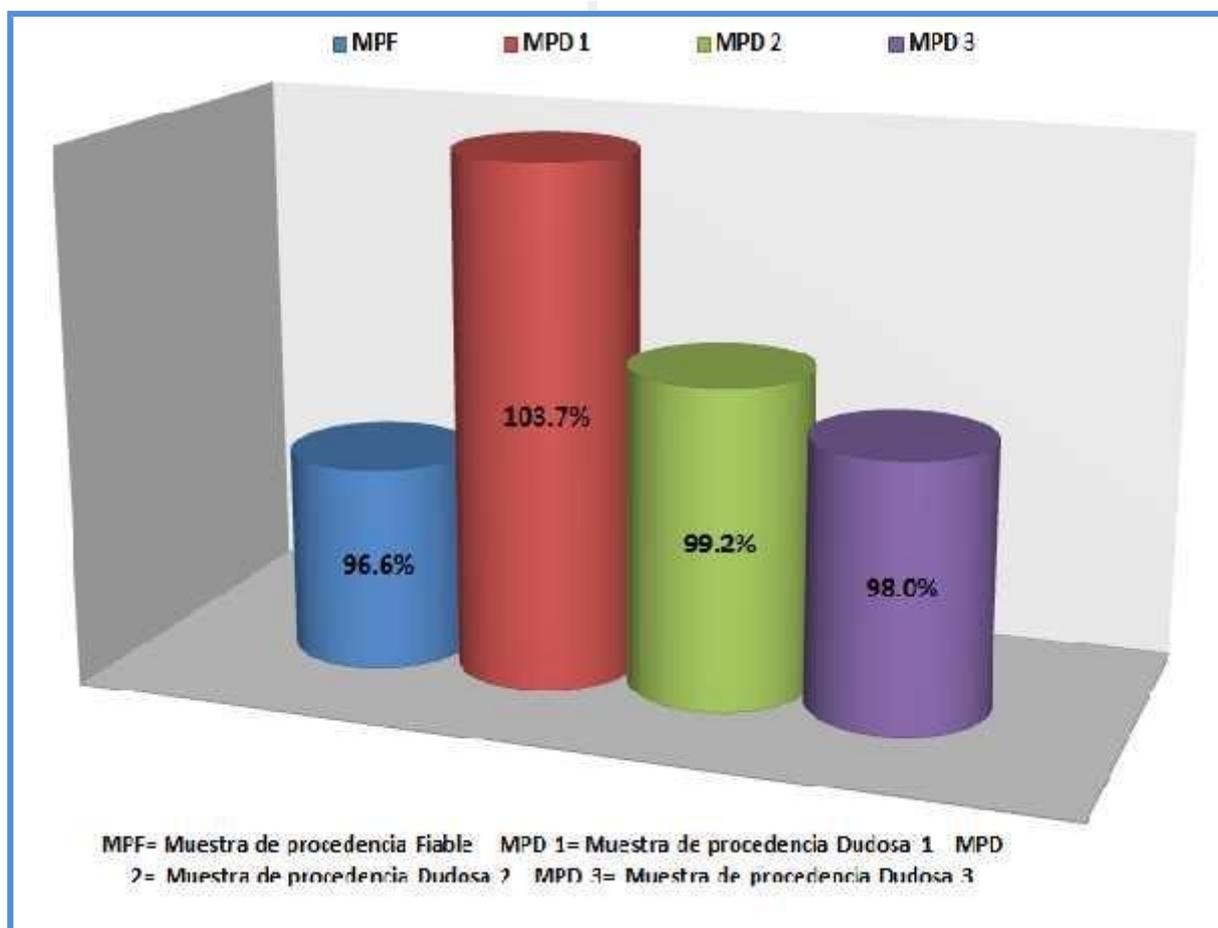
MPD2= Muestra de procedencia Dudosa 2 $L_1 = 15\%$ **MÁXIMO VALOR PERMITIDO**

Tabla 32. Uniformidad de unidades de dosificación MPD3 en condiciones de estabilidad acelerada parcial

MPD3= 485.47 (97.094%)		Contenido Estimado Individual (%)	
Peso Individual (mg/tab)			
Tableta 1	891.93	96.97	
Tableta 2	883.11	96.01	
Tableta 3	908.60	98.78	
Tableta 4	891.03	96.87	
Tableta 5	885.74	96.30	
Tableta 6	899.95	97.84	
Tableta 7	891.40	96.91	
Tableta 8	886.56	96.39	
Tableta 9	886.25	96.35	
Tableta 10	906.00	98.50	
Promedio (x):	893.06	(X) ▶ 97.09	%
		S ▶ 0.96	
		DSR ▶ 0.99	%
	X < 98.5%		
K =	2.4		
KS=	2.31		
M =	98.5	%	AV= 3.7%
AV =	3.72		
MPD3= Muestra de procedencia Dudosa 3		L ₁ = 15%	MÁXIMO VALOR PERMITIDO

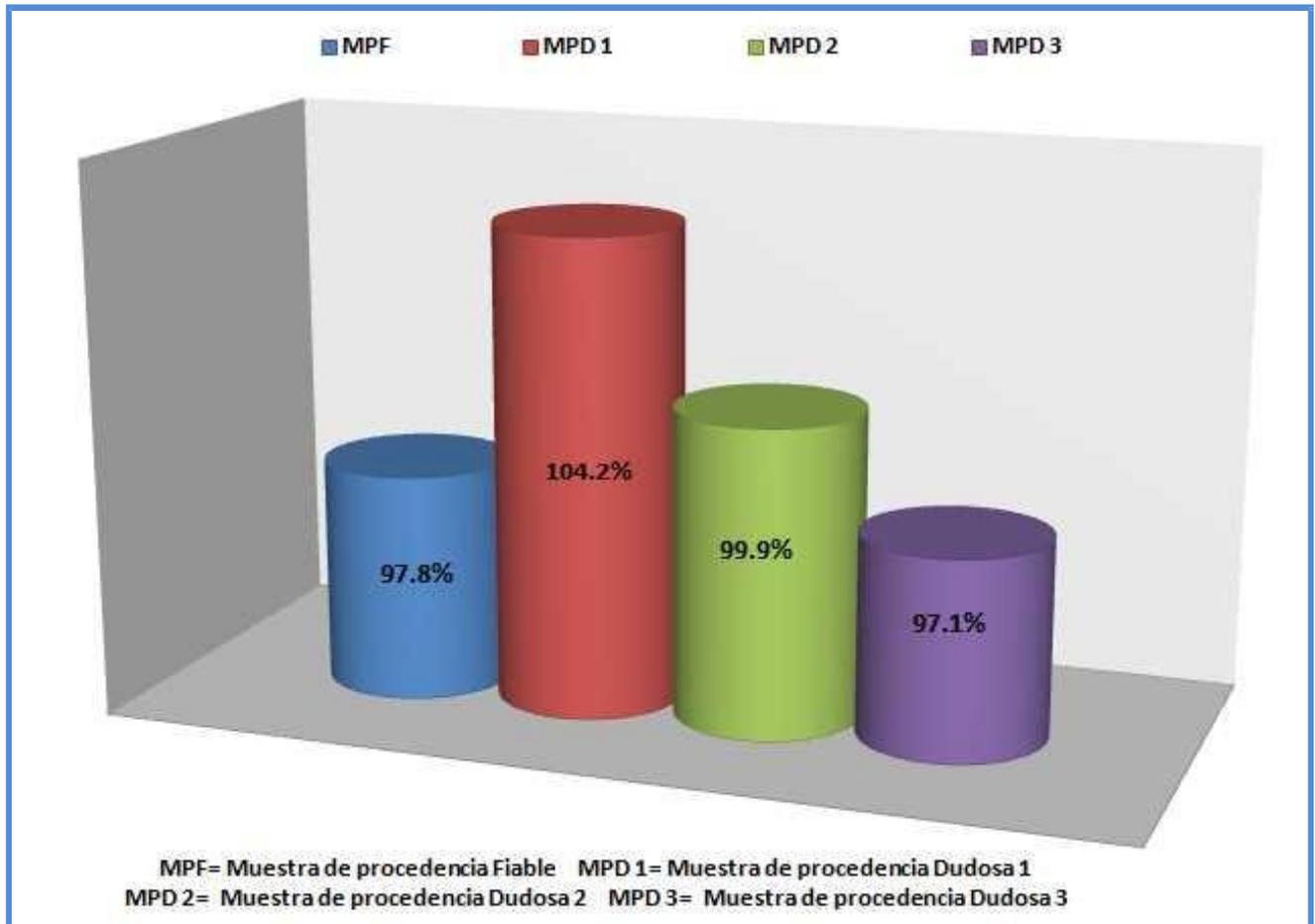
5.2. Gráficos e interpretación de resultados

Determinación de contenido de amoxicilina en condiciones normales



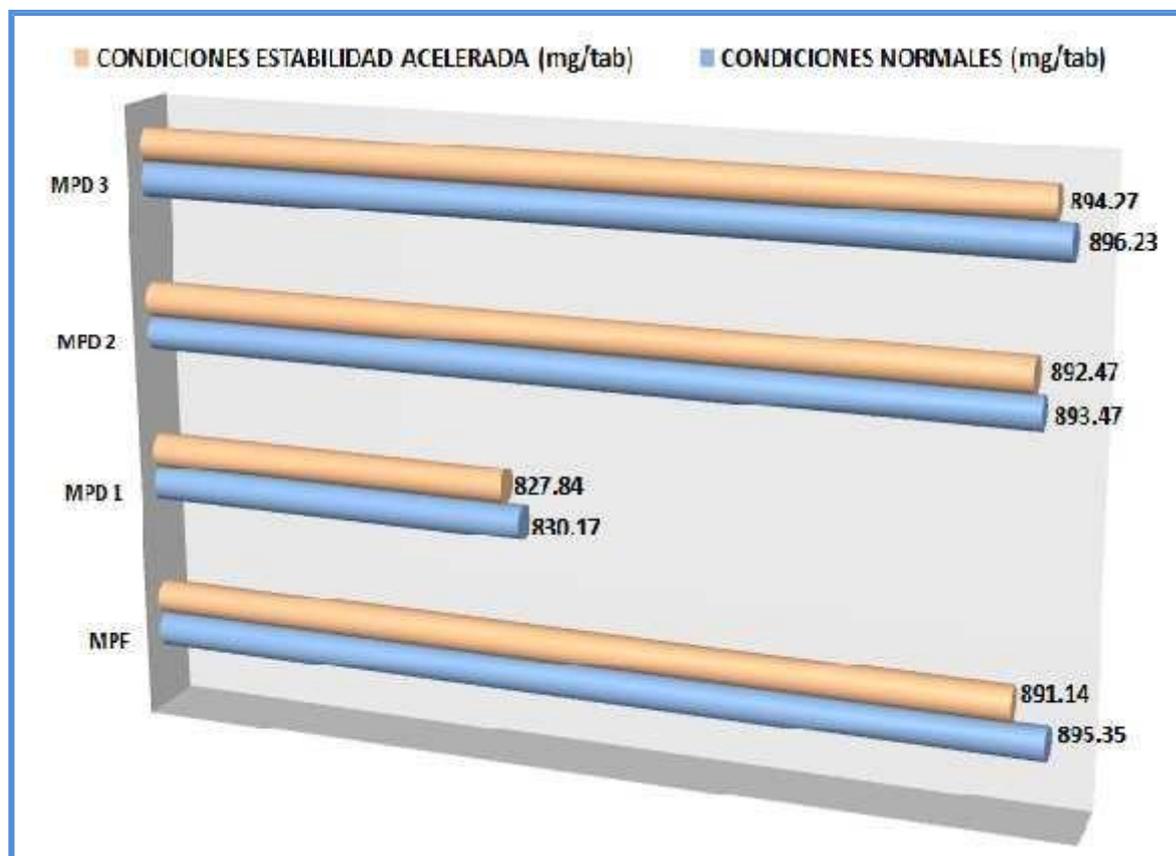
Los resultados obtenidos en la prueba de determinación de contenido fueron de 96,6 % para MPF, 103,7 % para MPD 1, 99,2 % para MPD 2 y 98 % para MPD 3 en condiciones normales.

Determinación de contenido de amoxicilina en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial



Los resultados obtenidos en la prueba de determinación de contenido fueron de 97,8 % para MPF, 104,2 % para MPD 1, 99,9 % para MPD 2 y 97,1 % para MPD 3 en condiciones de estabilidad acelerada parcial.

Comparación de pesos promedios de tabletas de amoxicilina en condiciones normales frente a tabletas en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial



MPF = muestra de procedencia fiable.

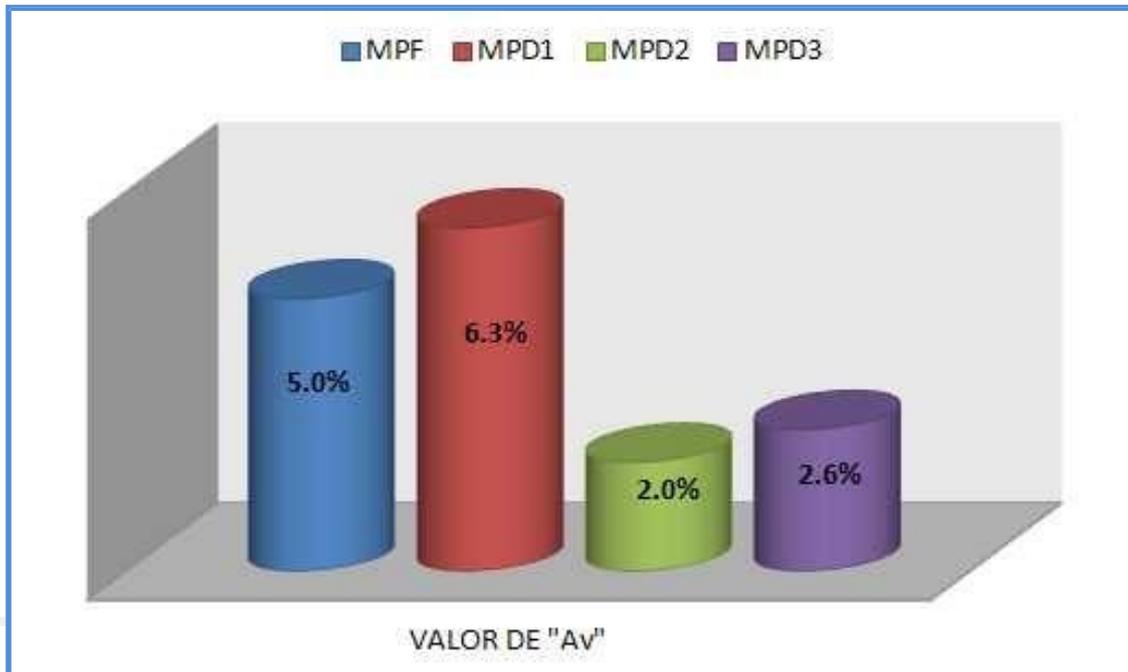
MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

MPD 2 = muestra de procedencia dudosa 2.

MPD 3 = muestra de procedencia dudosa 3.

Los pesos promedio de las muestras que fueron sometidas a condiciones de estabilidad acelerada parcial frente a los pesos de las muestras que estuvieron en condiciones normales no muestran una variación significativa.

**Resultados de uniformidad de unidades de dosificación (variación de peso):
muestras ensayadas en condiciones normales, criterio de aceptación
 $av \leq L1 = 15 \%$**



MPF = muestra de procedencia fiable.

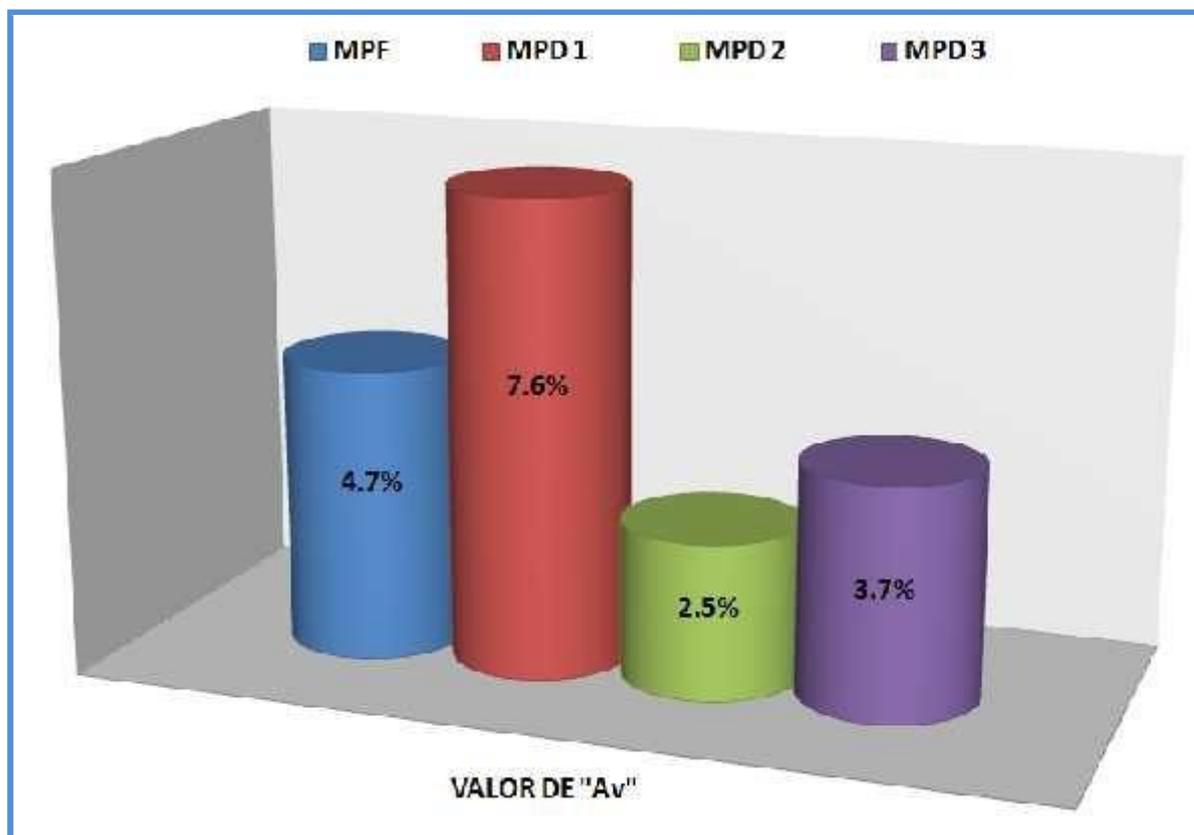
MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

MPD 2 = muestra de procedencia dudosa 2.

MPD 3 = muestra de procedencia dudosa 3.

Los resultados obtenidos en la prueba de uniformidad de unidades de dosificación de las muestras de procedencia dudosa y de procedencia fiable que estuvieron en condiciones normales cumplieron con el criterio de aceptación $Av \leq L1 = 15 \%$.

**Resultados de uniformidad de unidades de dosificación (variación de peso):
muestras ensayadas en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial,
criterio de aceptación $av \leq l1 = 15 \%$**



MPF = muestra de procedencia fiable.

MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

MPD 2 = muestra de procedencia dudosa 2.

MPD 3 = muestra de procedencia dudosa 3.

Los resultados obtenidos en la prueba de uniformidad de unidades de dosificación de las muestras de procedencia dudosa y de procedencia fiable que estuvieron en condiciones de estabilidad acelerada parcial cumplieron con el criterio de aceptación $Av \leq L1 = 15 \%$.

Comparación de uniformidad de unidades de dosificación (variación de peso) de tabletas de amoxicilina en condiciones normales frente a tabletas de amoxicilina en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial, criterio de aceptación $av \leq 11 = 15 \%$



MPF = muestra de procedencia fiable.

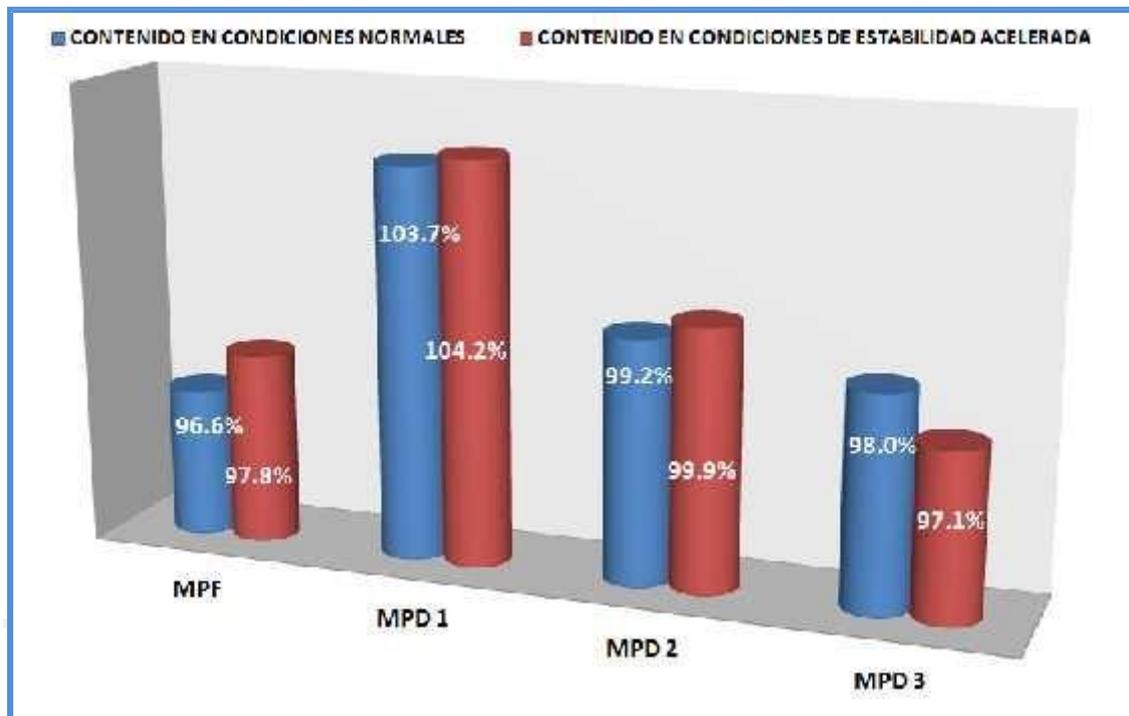
MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

MPD 2 = muestra de procedencia dudosa 2.

MPD 3 = muestra de procedencia dudosa 3.

Los resultados obtenidos en la prueba de uniformidad de unidades de dosificación de las muestras que fueron sometidas a condiciones de estabilidad acelerada parcial frente a las muestras que estuvieron en condiciones normales cumplen con el criterio de aceptación y no presentan un cambio significativo.

Comparación de contenido de amoxicilina en tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg en condiciones normales frente a tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial



MPF = muestra de procedencia fiable.

MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

MPD 2 = muestra de procedencia dudosa 2.

MPD 3 = muestra de procedencia dudosa 3.

El porcentaje de contenido de las muestras que fueron sometidas condiciones de estabilidad acelerada parcial frente al porcentaje de las muestras que estuvieron en condiciones normales no sufrió degradación, cumpliendo así con el criterio de aceptación.

Porcentaje de cumplimiento y no cumplimiento de los requerimientos para el rotulado del envase inmediato, según Decreto Supremo N.° 016-2011/SA,

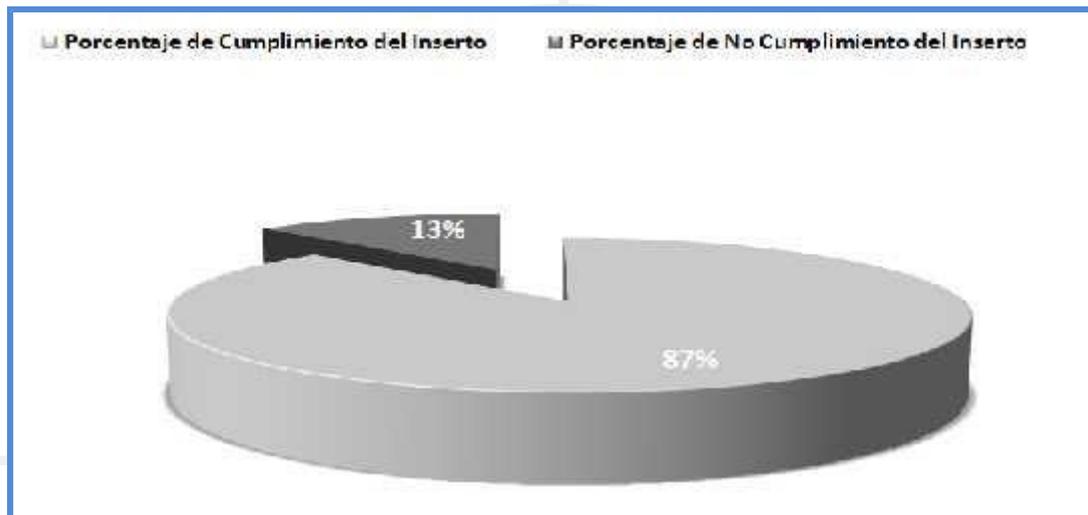
MPD1



MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

El rotulado del envase inmediato de la MPD 1 cumplió en un 80 % los requerimientos del Decreto Supremo N.° 016-2011/SA.

Porcentaje de cumplimiento y no cumplimiento de los requerimientos para la información del inserto según Decreto Supremo N.° 016-2011/SA, MPD1



MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

La información del inserto de la MPD 1 cumplió en un 87 % los requerimientos del Decreto Supremo N.° 016-2011/SA.

Porcentaje de cumplimiento y no cumplimiento de los requerimientos de condiciones y ambientes físicos para el establecimiento no farmacéutico según Decreto Supremo N.° 014-2011/SA, MPD1, MPD2 y MPD3



MPF = muestra de procedencia fiable.

MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

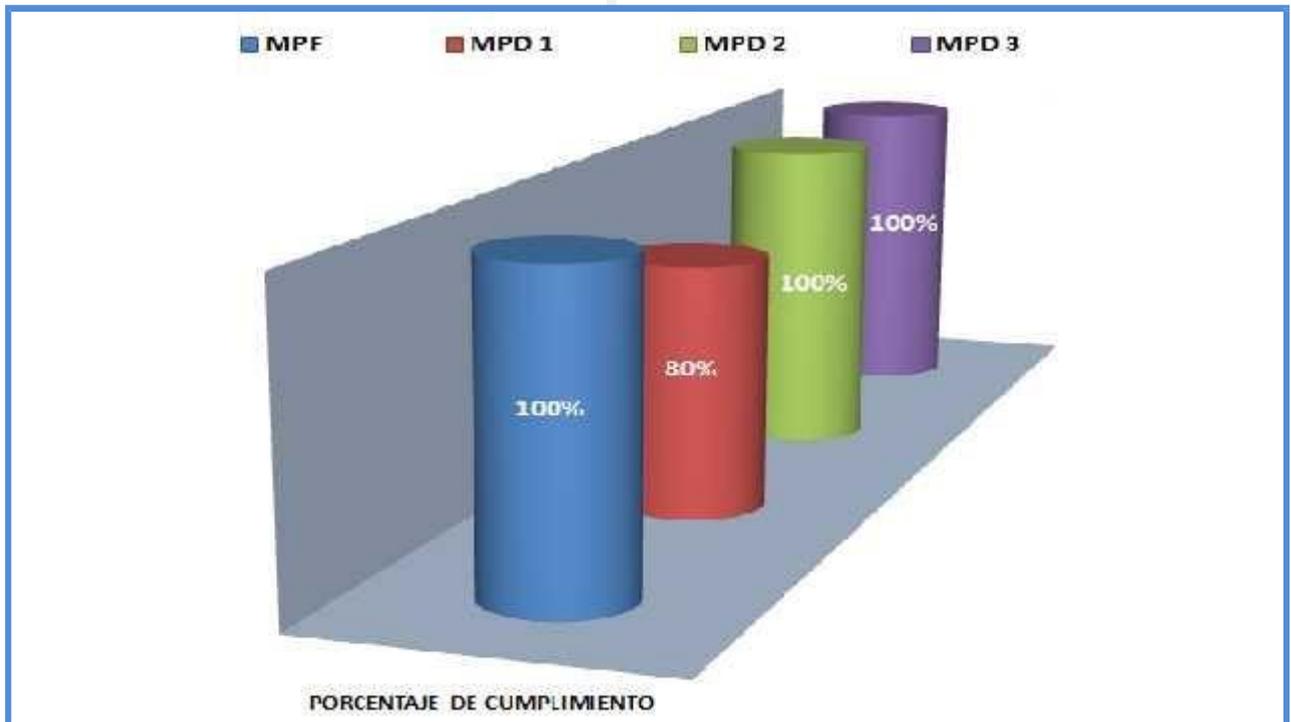
MPD 2 = muestra de procedencia dudosa 2.

MPD 3 = muestra de procedencia dudosa 3.

El establecimiento no farmacéutico donde se obtuvieron la MPD 1, la MPD 2 y la MPD 3 cumplió en un 33 % los requerimientos del Decreto Supremo N.° 014-2011/SA.

Comparación del cumplimiento de los requerimientos para el rotulado del envase inmediato según Decreto Supremo N.° 016-2011/SA.

MPF frente MPD 1, MPD 2 y MPD 3



MPF = muestra de procedencia fiable.

MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

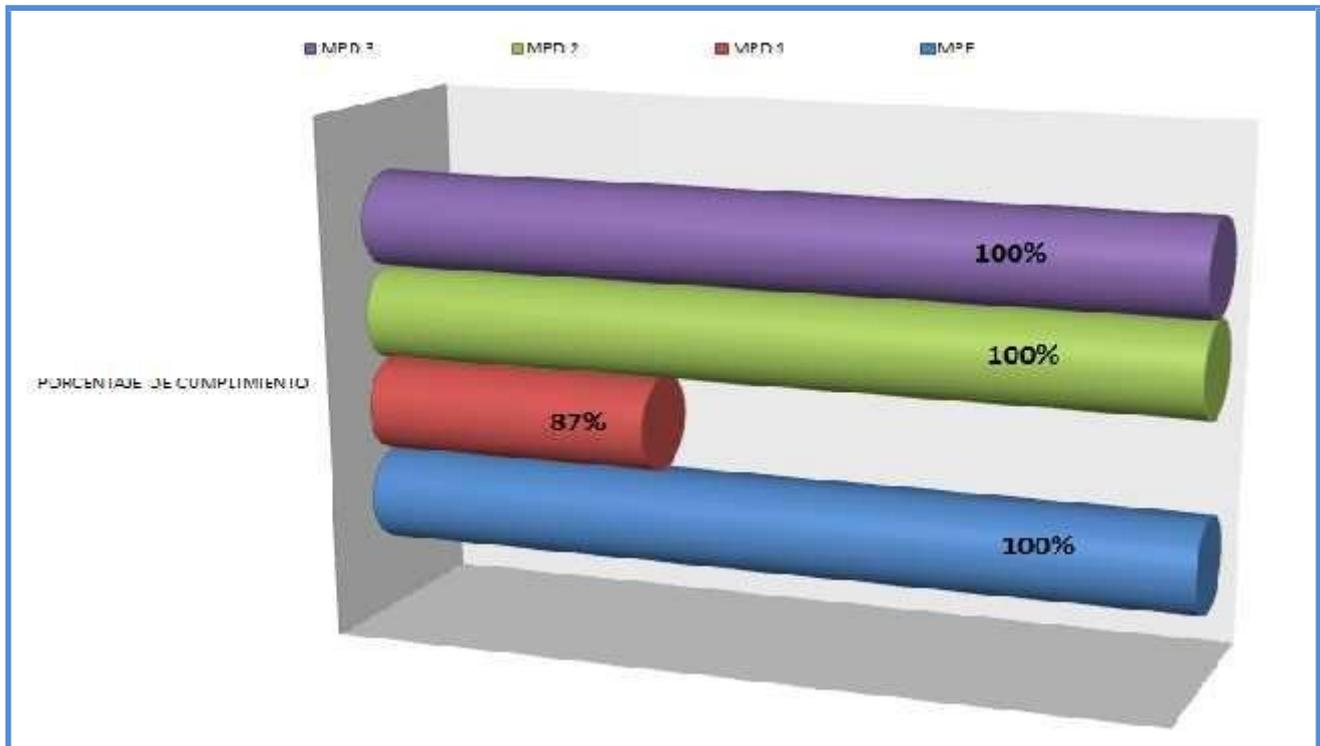
MPD 2 = muestra de procedencia dudosa 2.

MPD 3 = muestra de procedencia dudosa 3.

El rotulado del envase inmediato de la MPF, la MPD 2 y la MPD 3 cumple con todos los requerimientos, mientras que el de la MPD 1 solo cumple en un 80 % los requerimientos del Decreto Supremo N.° 016-2011/SA.

Comparación del cumplimiento de los requerimientos para la información del inserto según Decreto Supremo N.° 016-2011/SA.

MPF frente MPD 1, MPD 2 y MPD 3



MPF = muestra de procedencia fiable.

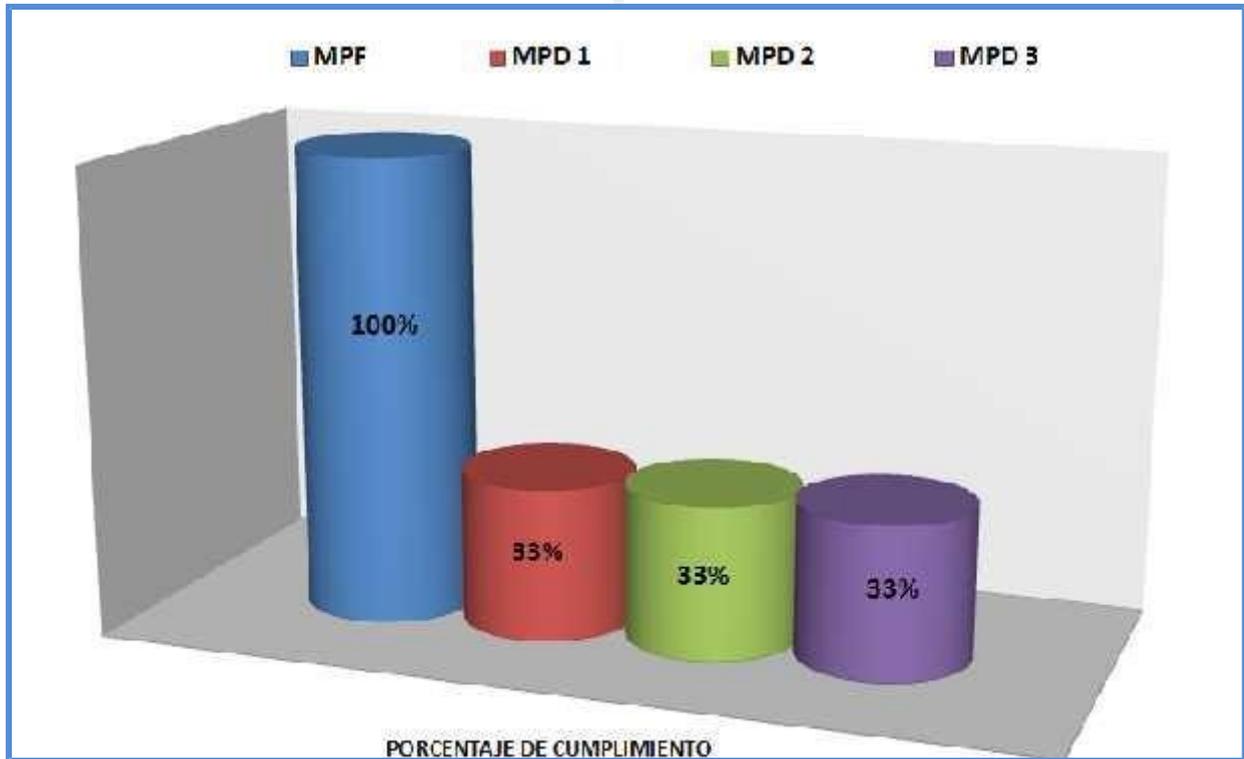
MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

MPD 2 = muestra de procedencia dudosa 2.

MPD 3 = muestra de procedencia dudosa 3.

La información de los insertos de la MPF, MPD2 y MPD3 cumplen con todos los requerimientos mientras que la MPD1 solo cumple en un 87 % los requerimientos del Decreto Supremo N.° 016-2011/SA.

Comparación del cumplimiento de los requerimientos de condiciones y ambientes físicos para el establecimiento farmacéutico (MPF) frente al establecimiento no farmacéutico (MPD1, MPD2 y MPD3) según Decreto Supremo N.° 014-2011/SA



MPF = muestra de procedencia fiable.

MPD 1 = muestra de procedencia dudosa 1.

MPD 2 = muestra de procedencia dudosa 2.

MPD 3 = muestra de procedencia dudosa 3.

El establecimiento farmacéutico donde se obtuvo la MPF cumple con todos los requerimientos, mientras que el establecimiento no farmacéutico donde se obtuvieron la MPD1, la MPD2 y la MPD3 solo cumplieron en un 33 % los requerimientos del Decreto Supremo N.° 014-2011/SA.

5.3. Discusión de resultados

Los análisis se realizaron en una muestra de referencia de procedencia fiable frente a tres muestras diferentes de procedencia dudosa.

Evaluación de los ensayos fisicoquímicos

Se trabajó con un estándar secundario de amoxicilina trihidrato, trazado con un estándar primario de amoxicilina USP. Se analizaron las muestras utilizando el método HPLC. La solución estándar cumplió con los requisitos de aptitud del sistema cromatográfico, factor de asimetría: no más de 2,5; y desviación estándar relativa: no más de 2,0 %. Se demostró que el sistema cromatográfico es óptimo para realizar el análisis.

Los resultados de los análisis fisicoquímicos de aspecto, identificación, valoración y uniformidad de unidades de dosificación demostraron que tanto la muestra de procedencia fiable como las tres muestras de procedencia dudosa cumplieron con los criterios de aceptación establecidos por la USP-35. Los resultados de identificación evidenciaron que el tiempo de retención de las muestras de amoxicilina corresponde al tiempo de retención del estándar amoxicilina. El aspecto de las tabletas cumplió con los criterios de aceptación planteados en la tabla 16. Luego de ser sometidas a condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial, mantuvieron su aspecto original.

Los resultados obtenidos de la valoración de amoxicilina trabajada a condiciones normales cumplieron con el criterio de aceptación (90,0 %-120,0%), de acuerdo con la USP-35, obteniéndose los siguientes resultados:

Muestra de procedencia fiable (MPF) = 96,6 %.

Muestra de procedencia dudosa 1 (MPD 1) = 103,7 %.

Muestra de procedencia dudosa 2 (MPD 2) = 99,2 %.

Muestra de procedencia dudosa 3 (MPD 3) = 98,0%.

Esto es similar a lo reportado por Mazariegos Jaime, quien investigó la *Evaluación de la valoración y disolución de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500 mg distribuida por las farmacias del PROAM versus amoxicilina de marca comercial distribuida en la ciudad capital de Guatemala*⁴.

Las muestras analizadas a condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial (tres meses), al igual que las muestras analizadas en condiciones normales, cumplieron con el criterio de aceptación, con los siguientes resultados: MPF = 97,8 %, MPD 1 = 104,2 %, MPD 2 = 99,9 % y MPD 3 = 97,1 %. Se demostró que la molécula de amoxicilina es estable en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial (tres meses), pues no se degradó en más de 5 % del contenido inicial.

Los resultados del ensayo de uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso cumplieron con el criterio de aceptación de la USP-35 ($AV \leq L1=15.0\%$), tanto para las muestras trabajadas en condiciones normales (MPF = 5,1 %, MPD 1 = 6,3 %, MPD 2 = 2,0 % y MPD 3 = 2,6 %) como para las muestras analizadas en condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial (MPF = 4,7 %, MPD 1 = 7,6 %, MPD 2 = 2,5 % y MPD 3 = 3,7 %), lo cual indica que existe uniformidad de contenido de amoxicilina entre las unidades de dosificación (tabletas) para todas las muestras analizadas, y que las condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial a las que fueron sometidas las muestras no afectan significativamente la uniformidad de las unidades de dosificación.

Evaluación de las condiciones y ambientes físicos de los establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos

Al evaluar los resultados del cumplimiento de los requerimientos de condiciones y ambientes físicos establecidos para los establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos de donde se obtuvieron las muestras, se encontró que el establecimiento farmacéutico del que se obtuvo la MPF cumplió en su totalidad con los requerimientos establecidos en la tabla 14, mientras que el establecimiento no farmacéutico de donde se obtuvieron las muestras de dudosa procedencia solo cumplió los requerimientos establecidos en la tabla 15 en un 33 %. Sus faltas fueron las siguientes: venta de medicamentos éticos sin tener autorización; áreas de dispensación y de almacenamiento inadecuadas para la cantidad de medicamentos que comercializaban. Además, las condiciones ambientales de temperatura y humedad no eran controladas, y tanto la ventilación como la iluminación eran inadecuadas, incumpliendo con el Decreto Supremo N.º 014-2011/SA.

Evaluación del rotulado de envase inmediato, envase mediato e información del inserto

De los resultados que se obtuvieron al evaluar los requerimientos del rotulado de envase mediato, inmediato e información del inserto, estipulados por el Decreto Supremo N.º 016-2011/SA, se encontró que las MPF, MPD 2 y MPD 3 cumplieron con los requerimientos establecidos en las tablas 11, 12 y 13, mientras que la MPD 1, fabricada en el extranjero para un laboratorio nacional, cumplió en 100 % para el rotulado del envase mediato, en 80 % para el rotulado del envase inmediato y en 87 % para la información del inserto. Sin embargo, los resultados de esta última muestra son de carácter informativo, pues puede tratarse de un incumplimiento del producto de origen.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

1. La evaluación de aspecto, la identificación, la uniformidad de unidades de dosificación y la valoración de amoxicilina tabletas recubiertas, tanto de procedencia fiable como dudosa, a condiciones normales, cumplieron con los criterios de aceptación de la United States Pharmacopeia 35.
2. La evaluación de aspecto, la uniformidad de unidades de dosificación y la valoración de amoxicilina tabletas recubiertas, tanto de procedencia fiable como dudosa, a condiciones de estabilidad acelerada a tiempo parcial, cumplieron con los criterios de aceptación de la United States Pharmacopeia 35 y de la Directiva Sanitaria N.º 031-MINSA/DIGEMID, que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos.
3. De las cuatro muestras evaluadas, la muestra de procedencia fiable y las muestras de dudosa procedencia 2 y 3 cumplieron con el Decreto Supremo N.º 016-2011/SA, mientras que la muestra de procedencia dudosa 1 no lo hizo. Sin embargo, los resultados de esta última muestra son de carácter informativo, pues puede tratarse de un incumplimiento del producto de origen. Además, el establecimiento farmacéutico de donde se obtuvo la muestra de procedencia fiable cumple con los requerimientos referidos a las condiciones y a ambientes físicos, según Decreto Supremo N.º 014-2011/SA. Los establecimientos no farmacéuticos de donde se obtuvieron las muestras de dudosa procedencia no cumplieron.

6.2. Recomendaciones

Se recomienda lo siguiente:

- Llevar a cabo la prueba de disolución en tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg, para poder garantizar la liberación del principio activo.
- Continuar la investigación en condiciones de estabilidad acelerada, cumpliendo con el período de tiempo máximo, para garantizar la estabilidad del producto farmacéutico.
- Seguir realizando trabajos de investigación comparativos de medicamentos de procedencia fiable y dudosa, para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos que se comercializan en la capital.
- Al ente regulador: realizar operativos más estrictos en los establecimientos no farmacéuticos, para evitar la comercialización de medicamentos de mala calidad.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Farmacias del PROAM. Establecimientos farmacéuticos que pertenecen al Programa de Accesibilidad a Medicamentos en Guatemala, el cual es un sistema de salud encargado de ampliar la cobertura de servicios básicos, sobre todo a las comunidades rurales pobres²³.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). Es un marco científico para clasificar los principios activos en base a su solubilidad acuosa y a su permeabilidad intestinal, considerando tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal, que gobiernan la velocidad y la cantidad de absorción del principio activo desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata²⁴.

INR. Siglas de Razón Normalizada Internacional (en inglés, International Normalized Ratio), término adoptado por la Organización Mundial de la Salud para expresar el resultado de la determinación del tiempo de protrombina en todo el mundo. El INR es el cociente (razón, fracción o quebrado) entre el tiempo de protrombina del paciente y un tiempo de protrombina control, y esa fracción elevada a un exponente ISI (índice de sensibilidad internacional), que puede ser igual o distinto para cada tromboplastina²⁵.

Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM). Es el organismo encargado, a nivel nacional, de inscribir, reinscribir, modificar, denegar, suspender o cancelar el registro sanitario de los productos comprendidos en la Ley y en el DS 016-2011, así como de realizar el control y la vigilancia sanitaria de los mismos²⁶.

Órganos Desconcentrados de la Autoridad Nacional de Salud (OD), Autoridad Regional de Salud (ARS) y Autoridad de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios de Nivel Regional (ARM). Autoridades encargadas de otorgar la autorización sanitaria de funcionamiento a los establecimientos farmacéuticos, así como de realizar el control y la vigilancia sanitaria de los mismos, para las actividades de fabricación, comercialización, importación, exportación, almacenamiento, distribución, dispensación y expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios²⁷.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alerta Digemid N.º 2. (2012). *Establecimientos no farmacéuticos que comercializan productos farmacéuticos falsificados*. Perú: Digemid. [Citado el 20/10/2012]. Disponible en http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/ALERTA_02-12_FALSIFICADOS.pdf.
2. OMS (2011). *Perú ocupa primer lugar en América Latina en ingresos de medicamentos "bamba"*. Perú: OMS. [Citado el 20/10/2012]. Disponible en http://www.rpp.com.pe/2011-08-10-peru-ocupa-primer-lugar-en-al-en-ingreso-de-medicamentos-bamba-noticia_393113.html
3. Minsa (2010). *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud*. Perú. [Citado el 20/10/2012]. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RM062-2010-MINSA.pdf>
4. Mazariegos Galindo J. (2011). *Evaluación de la valoración y disolución de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500 mg distribuida por las farmacias del PROAM versus amoxicilina de marca comercial distribuida en la ciudad capital de Guatemala*. (Tesis). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 57 pp.
5. López Igor de Gandarias. (2008). *Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500 mg en cápsulas producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución*. (Tesis). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 49 pp.
6. Ashnagar A. & Gharib Naseri N. (2007). Análisis de tres antibióticos de la penicilina (ampicilina, amoxicilina y cloxacilina) de varias compañías farmacéuticas iraníes mediante HPLC. *Journal of Chemistry*, 4(4).

7. Mei-Chich Hsu y Pei-Wen Hsu. (1992). *Agentes antibacterianos y quimioterapia. Método cromatográfico líquido de alto rendimiento (HPLC) para la determinación de la potencia de la amoxicilina y para los estudios de estabilidad*; 36(6).
8. Patrick Owusu-Danso. (2011). *Desarrollo del método HPLC para la cuantificación y estudios de estabilidad de amoxicilina y ácido clavulánico en formulaciones líquidas orales*. (Tesis). Ghana: Universidad de Ciencia y Tecnología Kwame Nkrumah Kumasi. Facultad de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas; 131 pp.
9. Flórez J.; Armijo J. & Mediavilla Á. (2008). *Farmacología humana*. (5.^a ed.). Barcelona: Elsevier Masson; 1521 pp.
10. Katzung B., Masters S. & Trevor A. (2009). *Farmacología básica y clínica*. (11.^a ed.). México: Mc Graw-Hill; 1218 pp.
11. Mensa Pueyo J. (2008). *Guía de terapéutica antimicrobiana*. (18.^a ed.). Barcelona: Elsevier Masson; 617 pp.
12. Hernández G., Trejo S. & Dueñas A. (2010). *Fundamentos de farmacología*. México: Trillas; 992 pp.
13. Ministerio de Salud. (2008). *Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales*. (2.^a ed.). Lima: Minsa; 815 pp.
14. eMedExpert. (2008). Amoxicilina. Texas. [Actualizado el 12/04/2012. Fecha de la cita: 25/08/2012]. Disponible en <http://translate.google.com.pe/translate?hl=es&langpair=en|es&u=http://www.emedexpert.com/facts/amoxicillin-facts.shtml>
15. Digemid. (1997). *Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios*. Decreto Supremo N.º 016-2011/SA. Título III. De los productos farmacéuticos. Perú: Digemid. [Actualizado el 27/07/2011. Fecha de la cita: 04/10/2012]. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS016-2011-MINSA.pdf#page=6&zoom=auto,0,818>

16. Digemid. (2011). Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos. Decreto Supremo N.º 014-2011/SA. Título VI. De las oficinas farmacéuticas: farmacias o boticas. Perú: Digemid. [Actualizado el 22/01/2012. Fecha de la cita: 04/10/2012]. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS014-2011-MINSA.pdf>
17. Digemid. (2011). Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos. Decreto Supremo N.º 014-2011/SA. Título XIII. Establecimientos no farmacéuticos. Perú: Digemid. [Actualizado el 22/01/2012. Fecha de la cita: 4/10/2012]. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS014-2011-MINSA.pdf>
18. Cromatografía. Capítulos Generales. (2012). *United State Pharmacopoeia*. Vol. I. Estados Unidos. USP 35. pág. 280.
19. Amoxicilina Tabletas. Monografías Generales. (2012). *United State Pharmacopoeia*. Estados Unidos. Vol. II. USP 35; pág. 2430.
20. Capítulos Generales. Uniformidad de Unidades de Dosificación. (2012). *United State Pharmacopoeia*. Estados Unidos. Vol. I. USP 35; pág. 456.
21. Digemid. (2012). Directiva Sanitaria 031-MINSA/DIGEMID que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos. [Actualizado el 25/11/2009. Fecha de la cita: 18/11/2012]. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/rm80509.pdf>
22. INS. (2012). Listado general de cantidades de muestra para control de calidad de productos farmacéuticos, según lo indicado en el Protocolo de Análisis. Perú [Fecha de la cita: 04/10/2012]. Disponible en http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/8/zop/zona_central_3/RJ%20N%C2%BA%20222-2011%20Listado%20de%20Muestras%20para%20Control%20de%20calidad. Pdf

23. Becerril V. & López L. (2011). Sistema de Salud de Guatemala [Internet]. Cuernavaca (México): Salud Pública de México. [Fecha de la cita: 20/11/2012]. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0036-36342011000800015&script=sci_arttext
24. Martínez A. (2009). *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución*. [Internet]. Guatemala: Concyt, Fonacyt y Senacyt. [Fecha de la cita: 20/11/2012]. Disponible en <http://glifos.concyt.gob.gt/digital/fodecyt/fodecyt%202007.32.pdf>
25. Aguilera Vaquero R. (2008). *Razón normalizada internacional* [Internet]. Granada: Asociación de Pacientes Anticoagulados de Granada. [Fecha de la cita: 20/11/2012]. Disponible en http://www.apam-malaga.org/uploads/5/6/9/3/569318/lo_que_debemos_saber_del_inr.pdf
26. Digemid. (1997). Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Decreto Supremo N.º 016-2011/SA. Título I. Perú: Digemid. [Actualizado: 27/07/2011. Fecha de la cita: 20/11/2012]. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS016-2011-MINSA.pdf#page=6&zoom=auto,0,818>
27. Digemid. (2012). Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos. Decreto Supremo N.º 014-2011/SA .Título II. [Actualizado: 22/01/2012. Fecha de la cita: 20/11/2012]. Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS014-2011-MINSA.pdf>