

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**“APLICACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA
POR ESPECTROSCOPIA NIR PARA
CUANTIFICAR DICLOXACILINA EN
CÁPSULAS POR 500 mg”**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTOR

Rosa Jackeline Córdova Bautista

ASESOR

Norma Carlos Casas

Lima – Perú

2015

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos mi Alma Mater por la formación recibida.

A mis padres Oscar y Rosa quienes me han apoyado incondicionalmente en todas las etapas de mi vida, y se han esforzado para que sea profesional, gracias por el ejemplo de perseverancia, honestidad y responsabilidad que me han dado. A mis hermanos por su apoyo y cariño incondicional en especial a Hember que a lo largo de mi desarrollo personal me ha ayudado, aconsejado y apoyado en cada etapa de mi vida.

A mis padrinos Diomedes y Augusta por estar presente en los momentos más importantes de mi vida, gracias por el cariño brindado.

A mi asesora la Dra. Norma Carlos Casas por la enseñanza recibida, por el apoyo, el respaldo y la asesoría en la presentación de este trabajo.

A mi co-asesor el Dr. Nelson Bellido, gracias por el apoyo recibido en la presentación de este trabajo.

A Laboratorios IQ Farma por ser el lugar donde desarrolle el presente trabajo, a la Dra. Juana Huayhua y al Dr. Jhonny Olortegui por el apoyo y las facilidades brindadas en la realización del presente trabajo, al Dr Gerver Rivas muchas gracias por sus enseñanzas, consejos y apoyo.

A todos los profesores de la facultad por los valores y enseñanza impartida que son el pilar de mi formación profesional.

Asimismo mi agradecimiento a los miembros del Jurado Examinador y Calificador por sus valiosas recomendaciones y por su tiempo brindado:

Presidente: Dr. Carlos Bell Cortéz

Miembros:

QF. Alfredo Castillo Calle

QF. Paul Gutiérrez Elescano

QF. Denis García Mayta

DEDICATORIA

A mis padres Oscar Córdova y Rosa Bautista que son mi apoyo constante los logros que consiga serán siempre por ustedes, para ustedes y gracias a ustedes los quiero mucho.

A mi hermano Hember quien ha sido mi ejemplo a seguir desde mi niñez.

RESUMEN

El objetivo de la tesis realizada fue aplicar la técnica analítica por espectroscopia infrarrojo cercano para cuantificar Dicloxacilina 500mg cápsulas. Se evaluaron 3 lotes distintos de dicloxacilina cápsulas mediante esta técnica cuyos resultados fueron comparados, empleando el programa estadístico Minitab 16, con los resultados obtenidos por la técnica oficial por HPLC según la farmacopea USP37 NF32; para lo cual se aplicó la prueba estadística t de student en donde se obtuvo un P-valor > 0.05 para los tres lotes; concluyéndose que los resultados obtenidos de ambas técnicas son equivalentes a un 95% de confianza. Asimismo se evaluaron parámetros de validación para la técnica analítica por espectroscopía de infrarrojo cercano: **Selectividad, Linealidad, Precisión y Exactitud**. Se demuestra mediante los procedimientos estadísticos utilizados, que la técnica analítica propuesta para cuantificación de Dicloxacilina es selectiva, porque no se evidencian que los excipientes interfieran en la identificación del espectro del principio activo, es lineal porque se obtiene un coeficiente de correlación $r = 0,994$; es precisa ya que para la repetibilidad se obtiene una RSD de 0,96%; y para la precisión intermedia se obtiene una RSD de 0,89%; y finalmente es exacto porque se obtiene un porcentaje de recuperación de 99.93%. Cumpliendo los parámetros de validación establecidos, se comprobó la validez para la aplicación de la técnica analítica de espectroscopía por infrarrojo cercano.

Palabras clave:

Infrarrojo cercano, cuantificar, parámetros de validación, selectividad, exactitud, precisión, dicloxacilina.

SUMMARY

The objective of this thesis was to apply the analytical technique near infrared spectroscopy to quantify Dicloxacillin 500mg capsules. Three different batches of dicloxacillin capsules were evaluated by this technique and the results were compared using the Minitab 16 statistical software, with the results obtained by the HPLC technique according official pharmacopoeia USP37 NF32; for which statistics student t test applied in which a P-value > 0.05 for all three batches was obtained; it concluded that the results of both techniques are equivalent to a 95% confidence. Validation parameters for the analytical technique were also evaluated by near infrared spectroscopy: selectivity, linearity, precision and accuracy. It has demonstrated by the statistical procedures, that proposed analytical technique for quantifying Dicloxacillin is selective, because it has not shown that the excipients interfere with the identification of the spectrum of the active ingredient, is linear because a correlation coefficient $r = 0.994$ has obtained; it is required for repeatability because RSD of 0.96% has obtained; and intermediate precision RSD of 0.89% has obtained; and finally it is accurate because a recovery rate of 99.93% has obtained. Compliance with validation parameters set, the validity for the application of the technique of near-infrared spectroscopy was proved.

Keywords:

Near infrared, quantify, validation parameters, selectivity, accuracy, precision, dicloxacillin.

INDICE GENERAL

RESUMEN	I
SUMMARY	II
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Objetivo General	3
1.2 Objetivos Específicos	3
1.3 Hipótesis	4
II. GENERALIDADES	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Definiciones generales	8
2.3 Cromatografía de Alta Performance	10
2.4 Espectroscopía por Infrarojo cercano	10
2.5 Validación de Métodos analíticos	18
III. PARTE EXPERIMENTAL	24
IV. RESULTADOS	36
V. DISCUSIÓN	58
VI. CONCLUSIONES	62
RECOMENDACIONES	64
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
VIII. ANEXOS	68

INDICE DE FIGURAS

Fig. N° 1: Regiones del espectro electromagnético	11
Fig. N° 2: Esquema de la penetración de la luz en la muestra.....	13
Fig. N°3 : Fuente de radiación y detector del equipo Phazir.....	14
Fig.N°4: Tabla de asignación de bandas en la región NIR.....	17
Fig.N°5: Esquema general del procedimiento para crear método en el equipo phazir.....	25
Fig. N°6: Programa Polycromix generador de método para crear la curva de calibración.....	29
Fig. N°7: Curva de calibración de muestras de Dicloxacilina.....	37
Fig. N°8: Curva de calibración del 60% al 105% generada en el programa del equipo phazir.....	38
Fig. N°9: Pre-procesamiento de datos en el programa generador de método para la Curva de calibración de Dicloxacilina.....	39
Fig. N°10: Procesamiento de datos en el programa generador de método para la Curva de calibración de Dicloxacilina.....	40
Fig. N°11: Creación del método de Cuantificación de Dicloxacilina en el programa del equipo.....	41
Fig. N°12: Comparación entre el promedio obtenido por la técnica por HPLC y la técnica NIR lote 11027044.....	44
Fig. N°13: Informe de t de 2 muestras para la media de NIR y HPLC lote 11027044.....	44

Fig. N°14: Comparación entre el promedio obtenido por la técnica por HPLC y la técnica NIR lote 11027364.....	46
Fig. N°15: Informe de t de 2 muestras para la media de NIR y HPLC lote 11027364.....	46
Fig. N°16: Comparación entre el promedio obtenido por la técnica por HPLC y la técnica NIR lote 11025444.....	48
Fig. N°17: Informe de t de 2 muestras para la media de NIR y HPLC lote 11025444.....	48
Fig. N°18: Gráfica del espectro de Dicloxacilina: Parámetro de selectividad.....	49
Fig. N°19: Gráfica del espectro de dióxido de silicio: Parámetro de selectividad.....	50
Fig. N°20: Gráfica del espectro de estearato de magnesio: Parámetro de selectividad.....	50
Fig. N°21: Gráfica del espectro de la mezcla de excipientes: Parámetro de selectividad.....	51
Fig. N°22: Gráfica del espectro del contenido de cápsulas de dicloxacilina: Parámetro de selectividad.....	51
Fig. N°23: Comparación entre el promedio obtenido por la técnica por HPLC y la técnica NIR en dicloxacilina 100%.....	53
Fig. N°24: Distribución de los datos de repetibilidad de dicloxacilina al 100%.....	54
Fig. N°25: Muestra para curva de Concentración de Dicloxacilina del 60% al 75%.....	95

Fig. N°26: Muestra para curva de Concentración de Dicloxacilina del 80% al 105%.....	95
Fig. N°27: Muestra para Dicloxacilina Producto Terminado.....	96
Fig. N°28: Muestra para curva de Dicloxacilina Producto Terminado.....	96
Fig. N°29: Viales con muestra de Dicloxacilina Producto Terminado.....	97
Fig. N°30: Equipo HPLC	97
Fig. N°31: Equipo Phazir.....	98
Fig. N°32: Escaneo en el equipo NIR de mezcla de excipientes.....	98

INDICE DE TABLAS

Tabla N°1: División de la región infrarrojo.....	11
Tabla N°2: Parámetros de calidad a evaluar en la validación de distintos ensayos analíticos.....	19
Tabla N°3: Proporción de los componentes de las muestras preparadas para la curva de calibración.....	27
Tabla N°4: Concentraciones de las muestras de la curva de calibración obtenidas del análisis por HPLC.....	36
Tabla N°5.1: Áreas obtenidas del análisis por HPLC de las muestras de la curva de calibración (60% al 80%).....	36
Tabla N°5.2: Áreas obtenidas del análisis por HPLC de las muestras de la curva de calibración (85% al 105%).....	37
Tabla N°6: Coeficiente de correlación de la curva de calibración por HPLC.....	37
Tabla N°7: Coeficiente de correlación de la curva de calibración por NIR.....	40

Tabla N°8: Resultados obtenidos de la cuantificación de Dicloxacilina lotes por la técnica NIR y HPLC.....	42
Tabla N°9: Resultados obtenidos de la cuantificación de Dicloxacilina al 100% por la técnica NIR y HPLC: Ensayo de precisión.....	52
Tabla N°10: Resultados obtenidos de la cuantificación de Dicloxacilina al 100% por técnica NIR: Ensayo de Repetibilidad.....	54
Tabla N°11: Promedio, desviación estándar y coeficiente de variación de la prueba de repetibilidad en Dicloxacilina al 100%.....	55
Tabla N°12: Resultados obtenidos de la cuantificación de Dicloxacilina al 100% por técnica NIR: Ensayo de Precisión Intermedia.....	55
Tabla N°13: Promedio, desviación estándar y coeficiente de variación de la prueba de Precisión intermedia en Dicloxacilina al 100%.....	56
Tabla N°14: Resultados obtenidos de la cuantificación de Dicloxacilina por técnica NIR: Ensayo de Exactitud.....	56
Tabla N°15: Promedio, desviación estándar y coeficiente de variación del ensayo de Exactitud en Dicloxacilina.....	57

I. INTRODUCCIÓN

Los antibióticos betalactámicos son medicamentos de gran utilidad que se prescriben a menudo, comparten una estructura común y el mismo mecanismo de acción, inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana formada por peptidoglucanos. La dicloxacilina es una penicilina semisintética con acción bactericida contra gérmenes grampositivos, incluyendo estafilococos productores de betalactamasa, siendo éste su principal uso clínico¹.

La aplicación de la técnica NIR en los últimos años ha venido a ser considerada como una alternativa de cuantificación ya sea en el ámbito de las nuevas tecnologías aplicadas a la industria farmacéutica o en el ámbito de la química verde ya que en la cuantificación por infrarrojo cercano no se emplean reactivos ni se destruye la muestra.

La Tecnología Analítica de Procesos es un nuevo enfoque de trabajo que consiste en la sustitución del control del producto final por la vigilancia durante todo el proceso de producción de los parámetros de control con el fin de identificar cualquier debilidad y garantizar la calidad en el producto. Uno de los principales objetivos de esta iniciativa es mejorar la calidad de los productos finales y aumentar la eficiencia de los procesos de producción para conseguir de esta manera construir la calidad en todo el proceso. El objetivo de la tecnología analítica de procesos es un conocimiento más profundo de los procesos de fabricación, por lo tanto se busca obtener información en tiempo real de todos los puntos críticos del proceso para guiar los procesos a través de un control y asegurar que el siguiente paso se dirija a su estado

deseado y de esta manera garantizar la calidad del producto final y posiblemente, permitiendo la liberación en tiempo real².

La mayor parte de las recientes aplicaciones de la espectroscopia NIR dentro del marco del PAT en la industria farmacéutica se ve resumida en cinco fases: estudios de viabilidad, calidad mediante el diseño (QbD) , antes de un proceso de fabricación, durante un proceso de fabricación y después de un proceso de fabricación³.

En este trabajo de aplicación de la técnica analítica de espectroscopía por infrarrojo cercano, se ha considerado la cuantificación de este medicamento debido a que presenta un alto porcentaje de principio activo respecto a sus excipientes en su formulación, lo cual facilita la cuantificación por espectroscopía de Infrarrojo cercano, además al realizar el análisis por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) de Dicloxacilina el tiempo de retención por inyección de la muestra es de 22 minutos aproximadamente, un tiempo considerado alto, por lo cual se ha elegido este medicamento para ser cuantificado por la técnica de espectroscopía por infrarrojo cercano.

Además cabe mencionar que la cuantificación de este medicamento es el inicio para el desarrollo de otras aplicaciones de cuantificación, por espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR), en otros productos en el laboratorio donde se ha desarrollado el presente trabajo.

1.1 Objetivo General

- Aplicar una técnica de análisis Cuantitativo mediante IR cercano para la valoración de Dicloxacilina 500 mg cápsulas como producto en proceso (granel del polvo a encapsular) y producto terminado (cápsulas limpias, ya envasadas).

1.2 Objetivos Específicos

- 1.- Determinar la longitud de onda óptima para la cuantificación de Dicloxacilina granel mediante barrido.
- 2.- Comparar la técnica desarrollada por IR cercano con la técnica oficial por HPLC, para ello se determinarán parámetros de validación como exactitud, precisión intermedia, repetibilidad, selectividad y linealidad, de la técnica por espectroscopía de infrarrojo cercano, y luego se correlacionarán los resultados.
- 3.- Determinar la exactitud, precisión, selectividad y linealidad de la Técnica desarrollada.
- 4.- Correlacionar los resultados y en base a ello determinar la confiabilidad de los resultados obtenidos.
- 5.- Aplicar la técnica para determinar el contenido “valoración” del Ingrediente Farmacéutico Activo de un producto en proceso y en producto terminado.

1.3 Hipótesis

Empleando la Técnica Analítica por IR cercano, para cuantificar Dicloxacilina cápsulas, en productos en proceso y producto terminado, se obtienen resultados confiables equivalentes a los obtenidos por la Técnica Oficial de la Farmacopea (análisis por HPLC).

II GENERALIDADES

2.1 Antecedentes:

La espectroscopia infrarrojo cercano viene desarrollándose lentamente desde hace algunas décadas en la industria farmacéutica sobretodo en el ámbito cualitativo asimismo se ha empleado la técnica para determinar algunas especificaciones de formas farmacéuticas sólidas como tabletas tales como dureza, humedad y contenido; obteniéndose resultados satisfactorios en algunos diseños realizados⁴.

Los estudios de imagen por infrarrojo cercano se han agrupado en tres aplicaciones implementadas con mayor éxito en las áreas de: 1) formulación, proceso y calidad por diseño; 2) garantía de calidad y solución de problemas; y 3) investigación de los productos falsificados.

Durante el proceso de producción las imágenes infrarrojo cercano pueden ser muy útiles al evaluar la criticidad de la distribución de los ingredientes es por ello que es considerada como una de las tecnologías analíticas por proceso (PAT)⁵.

En un estudio sobre el control en los procesos de producción de una forma farmacéutica sólida como son las tabletas de paracetamol se desarrolla la técnica analítica por espectroscopia infrarrojo cercano como una alternativa a las técnicas tradicionales por espectroscopia UV/VIS y HPLC, se plantea que la técnica desarrollada podría ser usada en el laboratorio de control de calidad así como en el control y monitoreo del proceso productivo.

La concentración de las muestras fue obtenida de los pesos de sus componentes, el contenido de principio activo de una forma farmacéutica sólida como las tabletas y gránulos de producción fue determinado por HPLC con UV/Vis; los espectros de la espectroscopia infrarrojo cercano recibieron tratamiento basados en SNV y factores PLS⁶.

En otro estudio sobre detección rápida de la concentración de elementos en sedimento acuático se presentan diferentes modelos de calibración para las mediciones de muestras con diferentes componentes y distintas propiedades químicas, encontrándose que dependiendo del modelo de calibración disponible, la técnica por espectroscopia infrarrojo cercano ofrece rápidas mediciones alternativas de los múltiples componentes de sedimento simultáneamente, con una gran ventaja respecto al tiempo y un bajo costo⁷.

En otro estudio sobre diseños de calibración robusto en espectroscopia infrarrojo cercano se realiza un set de calibración en donde el contenido es determinado por un método de referencia como el HPLC; el modelo de calibración fue desarrollado correlacionando los espectros del infrarrojo cercano con el contenido de principio activo usando técnicas de regresión multivariable⁸.

En un estudio de cuantificación rápida por espectroscopia infrarrojo cercano se desarrolló una ecuación de calibración para predecir el contenido del aminoácido triptófano en maíces colombianos. El método de cuantificación directo de la concentración de triptófano en el grano de maíz fue por HPLC; de acuerdo con la prueba del Xi-cuadrado, los valores de predicción por

espectroscopia infrarrojo cercano se ajustaron a los valores obtenidos por HPLC con un nivel de confianza del 95%⁹.

Se ha realizado un estudio de la aplicación de la espectroscopía NIR a la determinación de parámetros de interés en la industria farmacéutica con el objeto de proponer nuevas metodologías más rápidas y eficaces que sean alternativas reales a los métodos convencionales.

Los estudios desarrollan una amplia variedad de métodos que cubren desde la determinación de principios activos en muestras de proceso o de producto acabado, hasta propiedades físicas de estas mismas muestras en diferentes matrices y niveles de concentración.

Respecto a la metodología PAT, se ha realizado un estudio de la monitorización on-line de un proceso de granulación de una planta de producción mediante el uso de una sonda NIR no invasiva².

El desarrollo de nuevos métodos analíticos basados en la espectroscopía NIR, capaces de ser utilizados para el control de proceso y establecimiento de la calidad de los productos finales, es el principal objetivo del trabajo. Para asegurar la uniformidad de la dosificación de las formas farmacéuticas es necesario asegurar la correcta homogeneización de las mezclas. En este trabajo se ha realizado un estudio crítico de distintos métodos cualitativos y cuantitativos aplicables a la monitorización del proceso de mezclado farmacéutico y la detección de su punto final mediante espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS)¹⁰.

Se ha evaluado la aplicación de la espectroscopía del infrarrojo cercano como herramienta para la Tecnología Analítica de Procesos (PAT) y la calidad

mediante diseño (QbD). En este trabajo se realiza una contribución para promover la implementación de metodologías PAT y QbD en procesos de fabricación farmacéutica.

Se proponen nuevas estrategias para el desarrollo de métodos de análisis en la industria farmacéutica, aplicando la espectroscopía NIR y la técnica de imagen química NIR. Los métodos permitieron determinar los ingredientes activos en diferentes formulaciones farmacéuticas, tales como granulados, pellets, productos liofilizados y formulaciones semisólidas³.

2.2 Definiciones generales:

Buenas Prácticas de Manufactura

Constituyen un conjunto de normas mínimas para la correcta fabricación de productos Farmacéuticos, y establecen los estándares que deben ser observados por la industria farmacéutica para la fabricación de sus productos, de manera que puedan satisfacer los criterios de calidad requeridos, a fin de cautelar la salud de la población usuaria¹¹.

Buenas Prácticas de Laboratorio

Las Buenas Prácticas de Laboratorio es el conjunto de normas que establecen los procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los laboratorios cuando realizan el control de calidad sean confiables¹².

Control de Calidad en la Industria Farmacéutica

El control de la calidad es parte de las BPM y comprende el muestreo, especificaciones y ensayos como también a los procedimientos de la

organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita liberación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

El control de Calidad es indispensable para garantizar que un producto farmacéutico es elaborado con rigurosas exigencias de calidad, con ingredientes farmacéuticos activos y excipientes de una composición cualitativa y cuantitativa establecida para el producto en las condiciones normales de uso y que en la duración del tratamiento pueda ser utilizado con los efectos previstos para preservar o mejorar la salud^{11, 12}.

P-Valor

En las pruebas de significación y diseño de experimentos Fisher utilizó el p-valor (p-value) que es la probabilidad que permite declarar la significación de una prueba. El término significación en los primeros desarrollos de esta idea se usaba para indicar que la probabilidad es suficientemente pequeña como para rechazar la hipótesis planteada. Este es el concepto que aún perdura, Fisher no tenía dudas acerca de la importancia y utilidad del p-valor; para Fisher la hipótesis a contrastar (H_0) es que no existe diferencia entre los tratamientos¹³.

2.3 Cromatografía de Alta Performance

La cromatografía de líquidos es una técnica de separación basada en una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida.

2.3.1 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 comúnmente usadas son la sílice modificada o las microperlas de polímero. El tipo de relleno específico necesario para completar un análisis se indica mediante la designación "L" en la monografía individual¹⁴.

2.4 Espectroscopía en el Infrarrojo Cercano (NIR)

La radiación en la región del NIR fue descubierta en 1800 por William Herschel siendo la primera región del espectro de absorción no visible descubierta.

En la década de los 50', con la aparición de los primeros espectrofotómetros comerciales equipados con detectores fotoeléctricos capaces de registrar espectros en la zona del infrarrojo cercano, se desarrollaron las primeras aplicaciones en las que intervenía esta espectroscopía.

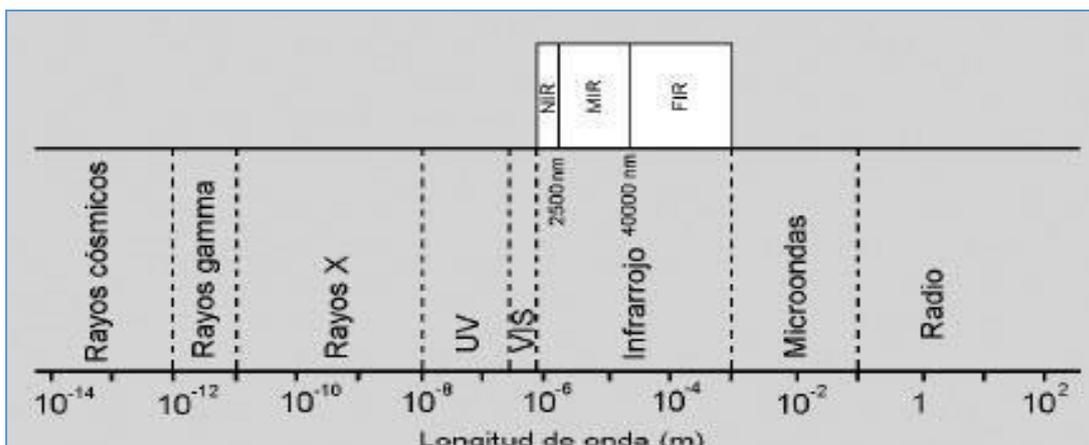


Fig. N°1: Regiones del espectro electromagnético¹⁵.

La región del infrarrojo está comprendida entre las longitudes de onda de 700 a 10^6 nm. Tanto por razones instrumentales como por las características de la interacción de la radiación con la materia, la región del infrarrojo se divide en tres zonas: infrarrojo cercano (NIR); infrarrojo medio (MIR) e infrarrojo lejano (FIR)².

Tabla N°1: División de la región infrarrojo²

Región	Longitud de onda (nm)	Origen de la absorbancia
NIR	700-2500	Sobretonos y bandas de combinación de las vibraciones moleculares fundamentales.
MIR	2500 – 50 000	Vibraciones fundamentales.
FIR	50 000 - 10^6	Rotaciones moleculares.

2.4.1 Fundamentos de la radiación NIR

El espectro NIR es el resultado de sobretonos y bandas de combinación generadas por los diferentes grupos funcionales como son C-H, N-H y O-H.

Sobretonos: Se producen gracias a que el comportamiento de las moléculas se acerca a un modelo del oscilador anarmónico en el que los niveles de energía no están homogéneamente espaciados.

Bandas de combinación: Se producen en moléculas poliatómicas en donde dos o más modos vibracionales pueden interactuar de tal manera que causen cambios de energía simultáneos y así generar bandas de absorción llamadas bandas de combinación. Las frecuencias de estas bandas son la suma de múltiplos de cada una de las frecuencias de interacción. Las bandas de combinación en el espectro infrarrojo aparecen entre 1900 y 2500nm y tienen dos efectos en el espectro NIR¹⁰.

- Las absorciones aparecen en posiciones inesperadas en el espectro NIR.
- Las regiones de absorción aparecen como bandas anchas causadas por el solapamiento de multitud de absorciones diferentes.

2.4.2 Interacción de la radiación NIR con la muestra:

Cuando una radiación interactúa con una muestra, esta radiación puede ser absorbida, transmitida o reflejada. Si la radiación atraviesa la muestra hablamos de medidas de transmisión. Si por el contrario la radiación no atraviesa la muestra y es reflejada, estaremos realizando medidas de

reflectancia. En ambos casos, la señal NIR obtenida consiste en una función compleja de la que hay que extraer la información deseada².

En la espectroscopia de reflectancia en el infrarrojo cercano la muestra sólida finamente pulverizada se irradia con una o más bandas estrechas de radiación de longitudes de onda comprendidas entre 10 000 y 4000 cm^{-1} . Se produce una reflectancia difusa en la que la radiación penetra la capa superficial de las partículas, excita los modos de vibración de las moléculas del analito y luego se dispersa en todas las direcciones. De este modo se produce un espectro de reflectancia R que depende de la composición de la muestra.¹⁶

La reflectancia difusa tiene lugar en todas direcciones como consecuencia de los procesos de absorción y dispersión; predomina cuando los materiales de la superficie reflectante son débilmente absorbentes a la longitud de onda incidente y cuando la penetración de la radiación es grande en relación a la longitud de onda. Este tipo de reflexión es la base de las medidas que se realizan en espectroscopia por reflectancia¹⁵.

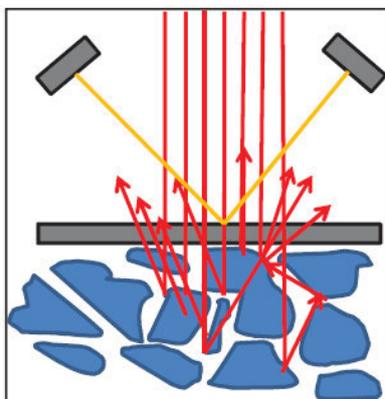


Fig. N°2: Esquema de la penetración de la luz en la muestra¹⁰.

2.4.3 Instrumentación

La instrumentación utilizada en la región del infrarrojo cercano emplea como fuente de radiación una lámpara halógena de filamento de tungsteno con ventana de cuarzo, capaz de proporcionar un espectro continuo en la región de 320-2500 nm; un detector de arseniuro de Indio y Galio (InGaAs)¹⁷.

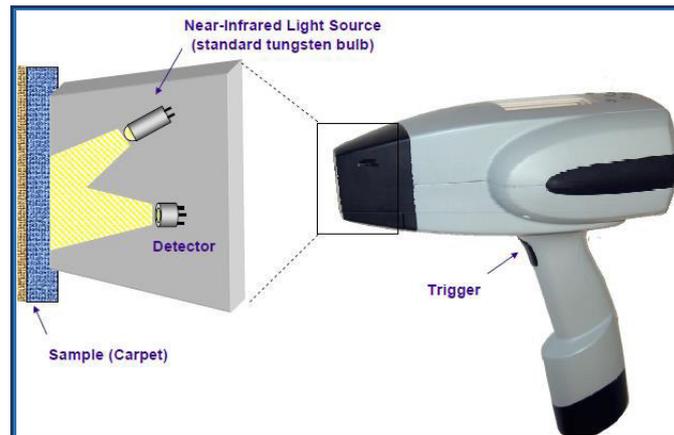


Fig. N°3: Fuente de radiación y detector del equipo Phazir¹⁷.

2.4.4 Ventajas y desventajas de la aplicación de la técnica por espectroscopía infrarrojo cercano (NIR).

Ventajas

- Es una técnica no destructiva y no invasiva.
- Las medidas son rápidas, menor a 1 minuto.
- Representan un bajo costo de análisis por muestra, ya que no requiere reactivos y un mismo operador puede analizar varias muestras.
- No requiere preparación de las muestras.
- Es aplicable en diferentes entornos tales como producción y laboratorio.

- Al ser un instrumento portátil permite obtener espectros y resultados directamente en el lugar de muestreo.

Desventajas

- Se tiene que conectar a una PC con el software instalado para obtener los datos de las lecturas y poder reportar el promedio obtenido.
- Se tiene que preparar muestras para la curva de calibración de una cantidad considerable (65 g aproximadamente) para que pueda realizarse el scaneado con el equipo.
- Para crear el método se deben obtener los resultados de cuantificación de un método referencial en este caso cromatografía líquida de alta eficacia.
- La inversión financiera inicial es alta para la instrumentación de un equipo Phazir.
- El desarrollo de los modelos de calibración requiere un personal capacitado.
- Se requiere capacitar al personal en el uso y manejo del equipo.
- La transferencia del método de un equipo a otro es difícil.
- La calibración de este equipo tiene un costo elevado.
- Baja sensibilidad, sobre todo para determinación de muestras con baja concentración de principio activo.

2.4.5 Métodos de referencia

Se determinan las concentraciones o propiedades de las muestras o bien las identidades de las mismas mediante métodos de referencia adecuados. Estos métodos de referencia deben proporcionar valores precisos y exactos, ya que de ello dependerá la exactitud del modelo multivariable obtenido¹⁵.

2.4.6 Estrategias de calibración NIR

Los espectros NIR incorporan información de la muestra, tanto química como física y la contribución de las características físicas de la muestra puede resultar de utilidad en la determinación de alguna propiedad. Sin embargo, esta contribución introduce nuevas fuentes de variabilidad que conducen a modelos de calibración más complejos y menos robustos.

Para solventar este problema, se suelen aplicar pre-tratamientos espectrales a los espectros NIR que reducen las contribuciones indeseables del espectro, consiguiendo así modelos de calibración más simples. Existen una serie de pretratamientos que podrían denominarse como estándares, porque suelen ser los más utilizados: derivadas, SNV, MSC, además de aparecer nuevos pretratamientos a menudo¹⁵.

2.4.6.1 Cálculo del modelo

La construcción del modelo implica una serie de tratamientos previos de la señal para a continuación hallar la relación más simple entre la señal analítica y la propiedad a determinar, ya sea estableciendo la relación con la concentración de un analito o con parámetros físicos de la muestra.

Los pretratamientos de la señal reducen las contribuciones del ruido. El procesado previo de la señal analítica permite corregir el efecto de los componentes ajenos a la información buscada, mejorando así la exactitud y precisión de los resultados. Ejemplos típicos de tratamientos de señales son la utilización de filtros de transformada de Fourier, correcciones de línea base. En espectroscopia, sobretodo en la zona del infrarrojo cercano, estos pretratamientos son necesarios para corregir además otros efectos indeseados en la señal.

Una vez corregidos los efectos del ruido, el modelo puede ser construido teniendo en cuenta las bases teóricas que explican la relación entre la magnitud física de la señal analítica con la propiedad a medir (Lambert-Beer en absorción, ecuación de Nernst en potenciometría) o bien por relaciones totalmente empíricas. En calibración multivariable para el cálculo del modelo se utilizan gran variedad de algoritmos matemáticos, así como técnicas estadísticas para evaluar la calidad del mismo y optimizarlo¹⁵.

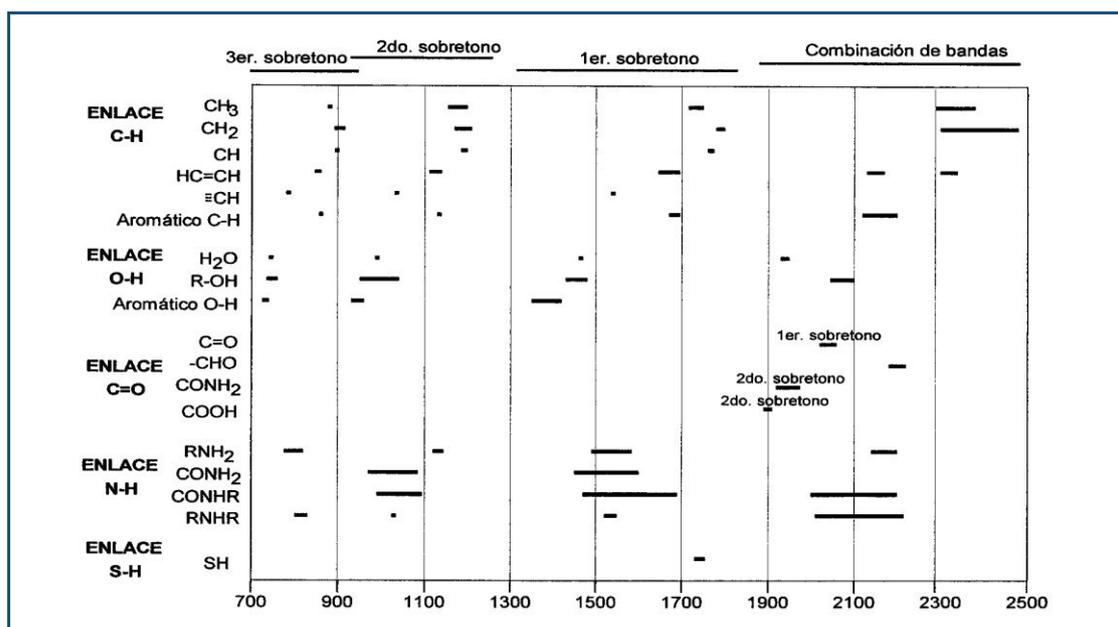


Fig.Nº4: Tabla de asignación de bandas en la región NIR¹⁵.

2.5 Validación de Métodos analíticos

La validación es el establecimiento de la evidencia documental que un procedimiento analítico conducirá con un alto grado de seguridad a la obtención de resultados **precisos** y **exactos** dentro de las especificaciones y atributos de la calidad previamente establecidos¹⁸.

Para la validación de los métodos analíticos debe considerarse, las siguientes categorías¹⁴.

Categoría I: Procedimientos analíticos para la cuantificación de los componentes principales de fármacos a granel o ingredientes activos en productos farmacéuticos terminados.

Categoría II: Procedimientos analíticos para la determinación de impurezas en fármacos a granel o productos de degradación en productos farmacéuticos terminados. Estos procedimientos incluyen análisis cuantitativos y pruebas de límite.

Categoría III: Procedimientos analíticos para la determinación de las características de desempeño (p.ej. disolución, liberación de fármacos, etc.).

Categoría IV: Pruebas de identificación de analito en la muestra.

Tabla N°2: Parámetros de calidad a evaluar en la validación de distintos ensayos analíticos¹⁴.

Parámetro de desempeño analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Análisis Cuantitativos	Pruebas Limite		
Exactitud	Sí	Sí	*	*	No
Precisión	Sí	Sí	No	Sí	No
Especificidad o Selectividad	Sí	Sí	Sí	*	Sí
Límite de Detección	No	No	Sí	*	No
Límite de Cuantificación	No	Sí	No	*	No
Linealidad	Sí	Sí	No	*	No
Intervalo o rango	Sí	Sí	*	*	No

2.5.1 Validación de la Técnica NIR

El objetivo de la validación de un método NIR, como en la validación de cualquier procedimiento analítico, es demostrar que la medición es adecuada para el propósito previsto.

Aunque la espectroscopía NIR difiere levemente de las técnicas analíticas convencionales porque la validación se obtiene generalmente mediante la evaluación de parámetros quimiométricos, estos parámetros aún se pueden relacionar con las características fundamentales de validación requeridas para cualquier método analítico.

El tratamiento previo de los datos es con frecuencia un paso vital en el análisis quimiométrico de los datos espectrales del infrarrojo cercano. El tratamiento previo de los datos se puede definir como la transformación matemática de los datos espectrales del infrarrojo cercano para mejorar las

características espectrales y/o eliminar o reducir las fuentes de variación indeseables antes de usar el espectro. La Calibración es el proceso mediante el cual se desarrolla una relación matemática entre la respuesta espectral NIR y las propiedades de las muestras¹⁴.

Parámetros de Validación:

Las características de desempeño que demuestran la aptitud de los métodos NIR son similares a las requeridas para cualquier procedimiento analítico. Las muestras para la validación deberán ser independientes del set de calibración.

▪ Especificidad:

Quantitativo: Las aplicaciones cuantitativas de la espectroscopía NIR por lo general incluyen el establecimiento de una relación matemática entre la respuesta espectral NIR y una propiedad física o química de interés. La demostración de especificidad con respecto a una propiedad física o química de interés se basa en interpretar tanto los atributos espectrales del NIR como los parámetros quimiométricos en términos de la aplicación prevista y puede incluir lo siguiente:

- La correlación entre regiones espectrales en el modelo de calibración y una respuesta espectral NIR conocida, asociada con la propiedad de interés.
- La verificación de la información espectroscópica relevante que se usa en el modelo matemático, mediante el examen de las longitudes de onda utilizadas por análisis de regresión para la calibración (p.ej., en modelos de regresión lineal múltiple [MLR, por sus siglas en inglés]) o los vectores de carga para cada factor (p.ej., en modelos de cuadrados mínimos parciales [PLS, por sus siglas en inglés] o la regresión de componentes principales [PCR, por sus siglas en inglés])

- La variación en los espectros de las muestras de calibración, los cuales se pueden examinar e interpretar como observaciones espectrales esperadas.
- La demostración de que las variaciones en la composición del material y la matriz de la muestra no tienen un efecto importante sobre la cuantificación de la propiedad de interés en el intervalo especificado para el método¹².

- **Linealidad**

-Los métodos NIR cuantitativos generalmente intentan demostrar una relación lineal entre la respuesta espectral NIR y la propiedad de interés. Aunque no se requiere demostrar una respuesta lineal para todas las aplicaciones NIR, el modelo escogido, sea lineal o no, debe representar apropiadamente la relación.

La validación de la linealidad en los métodos NIR se puede conseguir examinando una gráfica de la respuesta espectral NIR en función de valores reales o aceptados para la propiedad de interés. Se cuenta con muchos métodos estadísticos para la evaluación de la bondad del ajuste de la relación lineal.

El coeficiente de correlación, r , puede no ser una medida informativa de la linealidad. El cuadrado del coeficiente de correlación (Pearson) es una medida de la fracción de la variación de los datos que está adecuadamente modelada por la ecuación. La linealidad depende del error estándar de la ecuación de calibración (y por lo tanto, del método de referencia) y del intervalo de los datos de calibración. Por tanto, aunque los valores muy cercanos a 1,00, tales como 0,99 o mayores, indican por lo general una relación lineal, los valores más bajos no distinguen entre no linealidad y variabilidad alrededor de la línea¹⁴.

- **Exactitud**

-La exactitud en los métodos NIR se demuestra por la proximidad con el valor que se ha aceptado como valor verdadero convencional o un valor de referencia. La exactitud se puede determinar por comparación directa entre los resultados de la validación y los valores de referencia reales o aceptados. La proximidad apropiada entre los valores NIR y de referencia se determina basándose en la capacidad de medición requerida para una aplicación específica. El propósito es demostrar una relación lineal entre los resultados NIR y los valores reales. La exactitud se puede determinar por la proximidad entre el error de predicción estándar (SEP, por sus siglas en inglés) y el error estándar del método de referencia para la validación. El error del método de referencia puede conocerse basándose en los datos históricos, por medio de resultados de validación específicos del método de referencia o por el cálculo del error estándar del laboratorio (SEL, por sus siglas en inglés). La proximidad apropiada entre los valores SEP y SEL se basa en la capacidad de medición requerida para una aplicación específica¹⁴.

- **Precisión**

-La precisión de un método NIR expresa el grado de concordancia entre una serie de mediciones en las condiciones prescritas. Se deben considerar dos niveles de precisión: repetibilidad y precisión intermedia. La precisión de un método NIR se expresa por lo general, como la desviación estándar relativa de una serie de resultados del método NIR y debe ser apta para la aplicación prevista. La demostración de la precisión en los métodos NIR se puede lograr mediante los siguientes enfoques:

Repetibilidad

-La repetibilidad se puede demostrar por:

- Evaluación estadística de un número de mediciones repetidas de la muestra sin reposicionarla entre cada adquisición espectral individual.
- Evaluación estadística de resultados múltiples obtenidos por el método NIR, cada uno de los cuales proviene de un análisis repetido de una muestra después de reposicionarla entre adquisiciones espectrales¹⁴.

Precisión Intermedia

-La precisión intermedia se puede demostrar por:

- Evaluación estadística de un número de mediciones NIR repetidas de las mismas muestras efectuadas por diferentes analistas en días diferentes¹⁴.

▪ Intervalo (Rango)

El intervalo especificado de un método NIR depende de la aplicación específica. El intervalo por lo general se establece confirmando que el método NIR proporciona una capacidad de medición apta (exactitud y precisión) cuando se aplica a muestras dentro de los límites extremos de la medición NIR¹⁴.

III PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Metodología de la investigación:

El tipo de investigación realizado en este trabajo es experimental, transversal y analítico.

La tesis realizada presenta un diseño experimental comparativo entre la técnica oficial de análisis según la USP vigente y una técnica alternativa.

El tamaño de la muestra fue constituido por el contenido de 50 cápsulas de Dicloxacilina 500mg por lote que fueron mezcladas homogéneamente, y se consideraron 3 lotes diferentes.

3.2. Metodología Analítica empleada

Los métodos utilizados para la valoración de Dicloxacilina fueron:

- ✓ Cromatografía líquida de alta performance (HPLC)
- ✓ Espectroscopia Infrarrojo cercano (NIR)

3.3 Fundamento de la técnica analítica desarrollada

El equipo utilizado para realizar la cuantificación por infrarrojo cercano ha sido diseñado para analizar mediciones de reflectancia difusa a partir de sólidos, polvos u otros materiales reflectantes en una amplia gama de aplicaciones a una longitud de onda de 1600-2400nm ($6,250 - 4170 \text{ cm}^{-1}$)¹⁷.

La reflectancia difusa tiene lugar en todas direcciones como consecuencia de los procesos de absorción y dispersión y predomina cuando los materiales de la superficie reflectante son débilmente absorbentes a la longitud de onda incidente y cuando la penetración de la radiación es grande en relación a la longitud de onda. Este tipo de reflexión es la base de las medidas que se realizan en espectroscopia por reflectancia¹⁵.

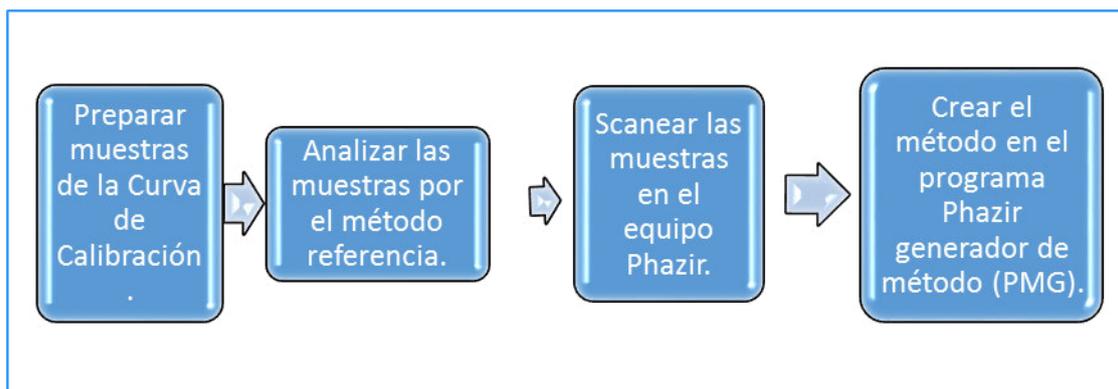


Fig.N°5: Esquema general del procedimiento para crear método en el equipo phazir.

3.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó empleando el programa estadístico Minitab 16 y el programa *Microsoft Office Excel 2007*. Se determinó las medidas de tendencia central (media o promedio) y medidas de dispersión (desviación estándar).

Para la comparación entre medias se aplicó la prueba de t de Student de dos muestras y para la comparación de varianzas se aplicó la prueba F, y se fijó el grado de significación para 0,05 (valor consignado en esta investigación).

3.5 MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS

Materiales:

- Fiola de 20 mL
- Fiolas de 200 mL
- Probeta de 1000 mL
- Bagueta
- Beaker de 100 mL

- Jeringa de 20 mL
- Membranas filtrantes (0,22um x 25mm)
- Porta filtro
- Viales de 2 mL
- Columna cromatográfica C18 250 x 4.6 mm 5 um

Equipos:

Los equipos utilizados en el presente trabajo han sido calibrados y verificados.

- a. Cromatógrafo de alta performance CC-UC-102
(Verificación Operacional Noviembre 2014)
- b. Balanza Analítica Ohaus CC-BL-70
(Calibración semestral setiembre 2014)
- c. Potenciómetro CC-PH-65
(Calibración semestral agosto 2014)
- d. Ultrasonido CC-BU-63
(Mantenimiento semestral)
- e. Bomba de vacío CC-BV-62
(Mantenimiento Semestral)
- f. Purificador de Agua tipo I CC-PA-82
(Mantenimiento Anual)
- g. Pistola de Mano Phazir CC-PM-80
(Verificación Operacional Octubre 2014)

Reactivos:

- Estándar secundario de Dicloxacilina
- Fosfato monobásico de Potasio
- Agua tipo II
- Agua tipo I
- Hidróxido de potasio 8N
- Acetonitrilo grado HPLC LiChrosolv

3.6 PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

3.6.1 Curva de Calibración:

Pesar los excipientes y activo según la proporción indicada en la tabla haciendo un peso total de 66 g aproximadamente por muestra. El rango de concentraciones a preparar para la curva de calibración es de 60% hasta 100% y una muestra final de principio activo puro; se homogenizan las muestras.

Tabla N°3: Proporción de los componentes de las muestras preparadas para la curva de calibración.

	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%	95%	100%	IFA
IFA: Dicloxacilina (g)	39.067	42.341	45.576	48.822	52.084	55.299	58.594	61.894	64.177	66
Dióxido de Silicio (g)	6.822	5.995	5.161	4.350	3.517	2.698	1.864	1.022	0.448	-
Estearato de Magnesio (g)	20.124	17.684	15.225	12.833	10.374	7.961	5.499	3.014	1.321	-

Cuantificación por HPLC:

- Equipo: HPLC Lachrom Cromaster
- Fase Móvil: Buffer fosfato: acetonitrilo (3:1)
- Estándar Secundario: Dicloxacilina
- Código interno del estándar: SS-22
- Potencia del estándar: 90,034 %
- Fecha de Vencimiento del estándar: Mayo 2015

Para la cuantificación por HPLC (Técnica oficial) se realiza el pesado de cada muestra preparada según lo indicado en la farmacopea de aproximadamente 220mg de muestra por triplicado para las 10 concentraciones.

Cuantificación por Espectroscopía Infrarrojo cercano:

Curva de Calibración

La curva de calibración para la técnica NIR se realizó por introducción de datos obtenidos por un método primario para luego correlacionar los valores obtenidos por el método primario y el de espectroscopía infrarrojo cercano.

En caso de la Técnica por NIR para realizar la curva de calibración se enciende el equipo Phazir, asegurarse que el PQ este actualizado, entrar al ítem “seleccionar aplicación” y luego el ítem “Collect Rx” enseguida se empiezan a tomar los 15 scans por muestra (3 scans seguidos por punto en la muestra) en diferentes posiciones.

Posteriormente se conecta el equipo Phazir a la computadora para crear el método en el programa del equipo que está instalado en la computadora; se seleccionan los datos de los espectros que se han tomado para la curva y se

le asignan los valores obtenidos de la cuantificación de las muestras por el método oficial, asignándose en el software del equipo el valor obtenido del análisis por la Técnica oficial en el “grupo y”, en el “grupo x” se coloca el nombre de las muestras con sus concentraciones teóricas; el software procesa los datos introducidos y de esta forma se crea el método de cuantificación en el equipo.

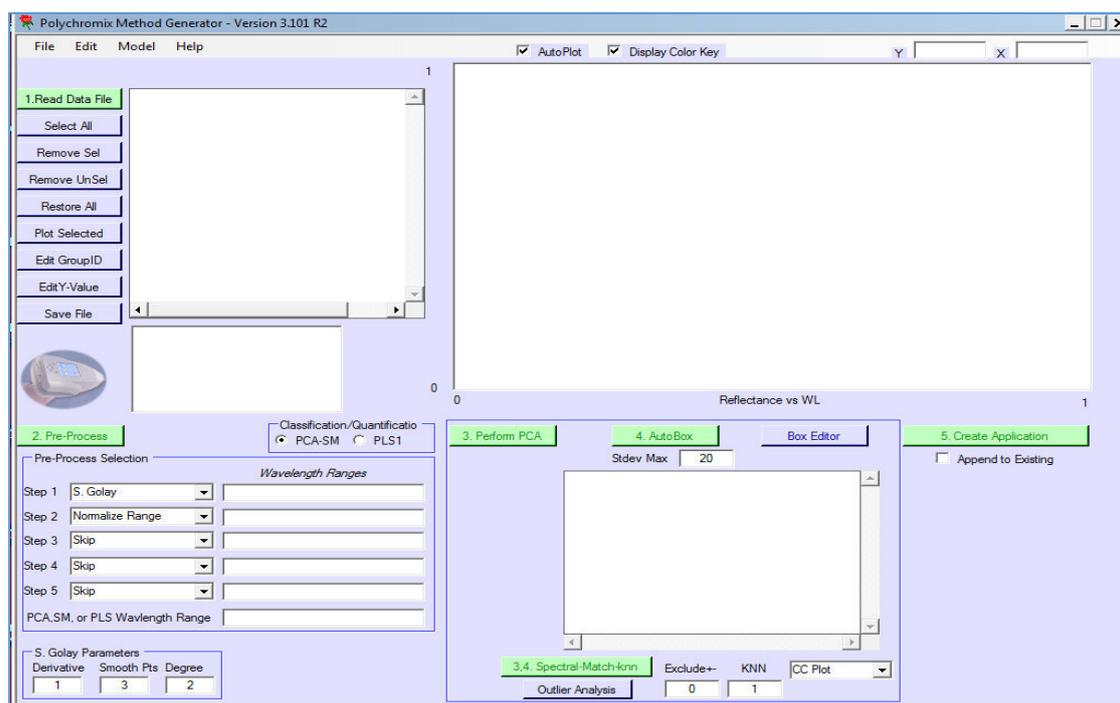


Fig. N°6: Programa Polychromix generador de método para crear la curva de calibración.

3.6.2 Cuantificación de Producto Terminado de Dicloxacilina Cápsulas:

Lotes de dicloxacilina cápsula:

Las muestras que serán evaluadas en el presente estudio es representada por el contenido de 50 cápsulas de dicloxacilina por lote; considerándose tres lotes distintos.

Colocar el contenido de dicloxacilina de cada lote en una bolsa transparente respectivamente; estas muestras serán analizadas por la Técnica de HPLC y la Técnica por infrarrojo cercano.

Para la cuantificación por la técnica de HPLC se pesaran 6 muestras por cada lote; para la cuantificación por la técnica NIR se realizará 20 mediciones (escaneos) por lote directamente en la superficie de la bolsa que contiene la muestra.

3.7 TÉCNICA ANALÍTICA POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE.

Dicloxacilina Sódica Cápsulas

Las Cápsulas de Dicloxacilina Sódica contienen no menos de 90,0 por ciento y no más de, 120,0 por ciento de la cantidad declarada de dicloxacilina. (**C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₅S**).

Valoración

Diluyente: Disolver 5,44 g de fosfato monobásico de potasio en agua para obtener 2000 mL de solución y ajustar con hidróxido de potasio 8 N a un pH de $5,0 \pm 0,1$.

Fase móvil: Preparar una mezcla filtrada adecuada de Diluyente y acetonitrilo (1500:500). Hacer ajustes, si fuera necesario. Si se aumenta la concentración de acetonitrilo, disminuye el tiempo de retención de dicloxacilina.

Preparación estándar: Disolver una cantidad de 22 mg de estándar secundario de Dicloxacilina Sódica pesada con exactitud en una fiola de 20mL, mezclar con ayuda de un agitador magnético, diluir con diluyente para

obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 1,1 mg por mL Filtrar.

Preparación de valoración de las muestras para la curva de calibración:

Transferir aproximadamente 220 mg de Dicloxacilina Sódica, pesados con exactitud, a una fiola de 200 mL, agregar diluyente, mezclar con ayuda de un agitador magnético durante 10 minutos para garantizar la disolución de la muestra, diluir a volumen con diluyente. Filtrar

Preparación de valoración de las cápsulas: Vaciar el contenido de 50 cápsulas de dicloxacilina. Mezclar y transferir una porción del polvo pesada con exactitud, aproximadamente 220 mg de la muestra, transferir a una fiola de 200 mL, diluir a volumen con diluyente y mezclar durante 10 minutos con ayuda de un mezclador magnético.

Filtrar aproximadamente 25 mL de la solución resultante descartando los primeros 5 mL del filtrado. Usar el filtrado transparente como “preparación de valoración”.

Sistema cromatográfico

Equipar el cromatógrafo de líquidos con un detector a 225 nm y una columna de 4,6 mm x 25 cm rellena con material L1.

La velocidad de flujo es de aproximadamente 2 mL por minuto.

Inyectar en el cromatógrafo la “preparación estándar” y registrar el cromatograma. Según, se indica en el Procedimiento: el factor de asimetría, para el pico del analito no es mayor de 2,0; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2,0%.

Procedimiento: Inyectar por separado volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la Preparación estándar y de la Preparación de valoración en el cromatógrafo, registrar los cromatogramas y medir las áreas correspondientes a los picos principales.

Para las muestras de la curva:

Calcular la cantidad, en µg, de dicloxacilina (**C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₅S**) en cada mg de Dicloxacilina Sódica tomada.

Para las cápsulas:

Calcular la cantidad, en mg, de dicloxacilina (**C₁₉H₁₇Cl₂N₃O₅S**) en la porción de contenido de Cápsulas tomada, mediante la fórmula:

$0,2CE (ru / rs)$ en donde los términos son los definidos en ese procedimiento.

3.8 TÉCNICA ANALÍTICA POR ESPECTROSCOPIA INFRAROJO CERCANO

Colocar el contenido de 50 cápsulas del mismo lote en una bolsa y homogenizar.

Seleccionar la aplicación de Cuantificación de Dicloxacilina creada en el equipo Phazir y colocar las muestras frente al equipo de manera que se cubra el haz de luz emitido por el equipo, realizar 20 escaneos por muestra.

En la pantalla del equipo aparecerán los resultados de los escaneos realizados, los mismos que podrán ser reportados una vez que se conecte el equipo Phazir a una PC y se realice la descarga a través del programa para reportar del equipo.

3.9 DESARROLLO DE LOS PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CONSIDERADOS:

De acuerdo al estudio realizado y tomando de referencia los parámetros requeridos para validación de la ICH se han considerado los siguientes parámetros de validación para la técnica NIR realizados respecto a la técnica por HPLC:

-Selectividad

-Precisión (Precisión intermedia y repetibilidad)

-Exactitud

-Linealidad

-Rango

3.9.1 SELECTIVIDAD

Para el ensayo de selectividad se toman los espectros de las muestras siguientes respectivamente:

Muestra 1: Principio activo Dicloxacilina sódica

Muestra 2: Excipiente Dióxido de Silicio

Muestra 3: Excipiente Estearato de Magnesio

Muestra 4: Mezcla de excipientes Dióxido de Silicio + Estearato de Magnesio

Muestra 5: Producto terminado

Considerar los espectros obtenidos para evaluar la selectividad de la técnica por espectroscopía de infrarrojo cercano.

3.9.2 PRECISIÓN

3.9.2.1 Repetibilidad

Realizar 30 scaneos de la muestra de dicloxacilina al 100% teórico, evaluar los resultados obtenidos estadísticamente.

3.9.2.2 Precisión Intermedia

Comparar los resultados de 20 scaneos obtenidos por analistas diferentes, en días diferentes.

3.9.3 EXACTITUD

Comparar los resultados obtenidos de cuantificación por la técnica oficial por HPLC y la técnica desarrollada por NIR de tres concentraciones teóricas del 95%, 100% y 105%. Se consideraron los resultados obtenidos por HPLC como referencia. Determinándose el porcentaje de recuperación; los resultados obtenidos fueron evaluados estadísticamente en el programa Minitab 16.

3.9.4 LINEALIDAD

Realizar 15 scaneados a cada muestra preparada para la curva de calibración de dicloxacilina.

Descargar los datos de los espectros obtenidos en la carpeta de aplicaciones y a través del programa "Polycromix Method Generator".

Crear la curva de calibración considerando en el eje Y las concentraciones obtenidas por el método referencial de cromatografía de alta eficacia.

3.9.5 RANGO/ INTERVALO

Considerar los resultados obtenidos de los parámetros de linealidad, exactitud y precisión para establecer el rango de aplicación de cuantificación de dicloxacilina para la técnica NIR.

IV Resultados

Curva de Calibración HPLC

Se realizó el análisis de valoración obteniéndose los resultados respectivos para cada concentración según tabla adjunta:

Tabla N°4: Concentraciones de las muestras de la curva de calibración obtenidas del análisis por HPLC.

Conc.	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%	95%	100%	105%
M1	54.597	55.291	60.383	66.171	71.547	74.572	78.796	83.244	86.94	87.978
M1	54.605	55.263	60.51	66.129	71.464	74.503	78.892	83.245	86.824	87.965
M2	51.646	57.741	62.516	64.845	72.061	74.683	79.248	82.616	86.196	87.921
M2	51.549	57.837	62.72	64.79	71.82	74.612	78.891	82.485	86.131	88.043
M3	52.599	58.506	62.268	66.343	68.932	74.584	78.559	82.985	86.073	87.963
M3	52.551	58.404	62.053	66.345	68.743	74.227	78.634	82.836	85.866	87.904
PROM	52.925	57.174	61.742	65.771	70.761	74.530	78.837	82.902	86.338	87.962

Tabla N°5.1: Áreas obtenidas del análisis por HPLC de las muestras de la curva de calibración (60% al 80%).

ÁREA	60%	65%	70%	75%	80%
M1	30244973	30638910	33456340	36653290	39634634
M1	30249372	30623314	33526483	36630099	39588550
M2	28608730	32002465	34651817	35920125	39928219
M2	28555173	32055448	34764735	35889736	39794522
M3	29145720	32440492	34528332	36761364	38211478
M3	29119341	32383952	34409144	36762932	38106869
PROM	29320552	31690764	34222809	36436258	39210712

Tabla N°5.2: Áreas obtenidas del análisis por HPLC de las muestras de la curva de calibración (85% al 105%).

ÁREA	85%	90%	95%	100%	105%
M1	41314080	43662127	46122828	48206790	48743501
M1	41275924	43715032	46123109	48142422	48735910
M2	41382696	43935945	45780643	47785473	48722839
M2	41343419	43738185	45708378	47749778	48790208
M3	41337162	43553595	45982981	47721692	48747932
M3	41139594	43595182	45900822	47606806	48715093
PROM	41298813	43700011	45936460	47868827	48742581

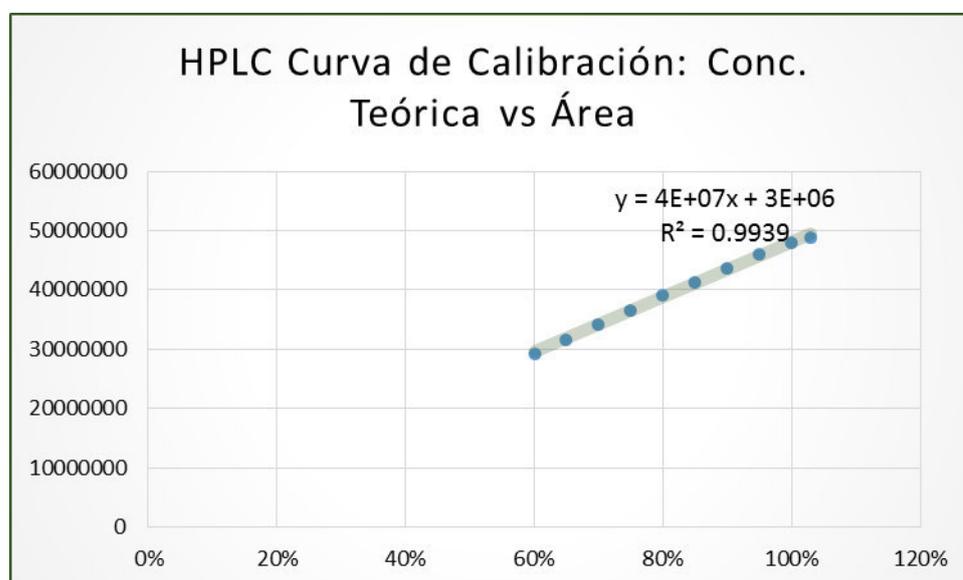


Fig. N°7: Curva de calibración de muestras de Dicloxacilina.

Ecuación de la recta: $y = 44908160.38x + 2793546.1$

Tabla N°6: Coeficiente de correlación de la curva de calibración por HPLC.

Criterio de aceptación $r^2 \geq 0.99$	$r^2 = 0.9939$
Coeficiente de correlación	0.9969

El coeficiente de correlación nos permite medir el grado de asociación de las 2 variables cuantitativas; mientras más se aproxime a 1, es más perfecta la correlación entre las variables.

Curva de Calibración NIR

Los valores de X de la curva de calibración son introducidos en el programa del equipo para generar el método de cuantificación.

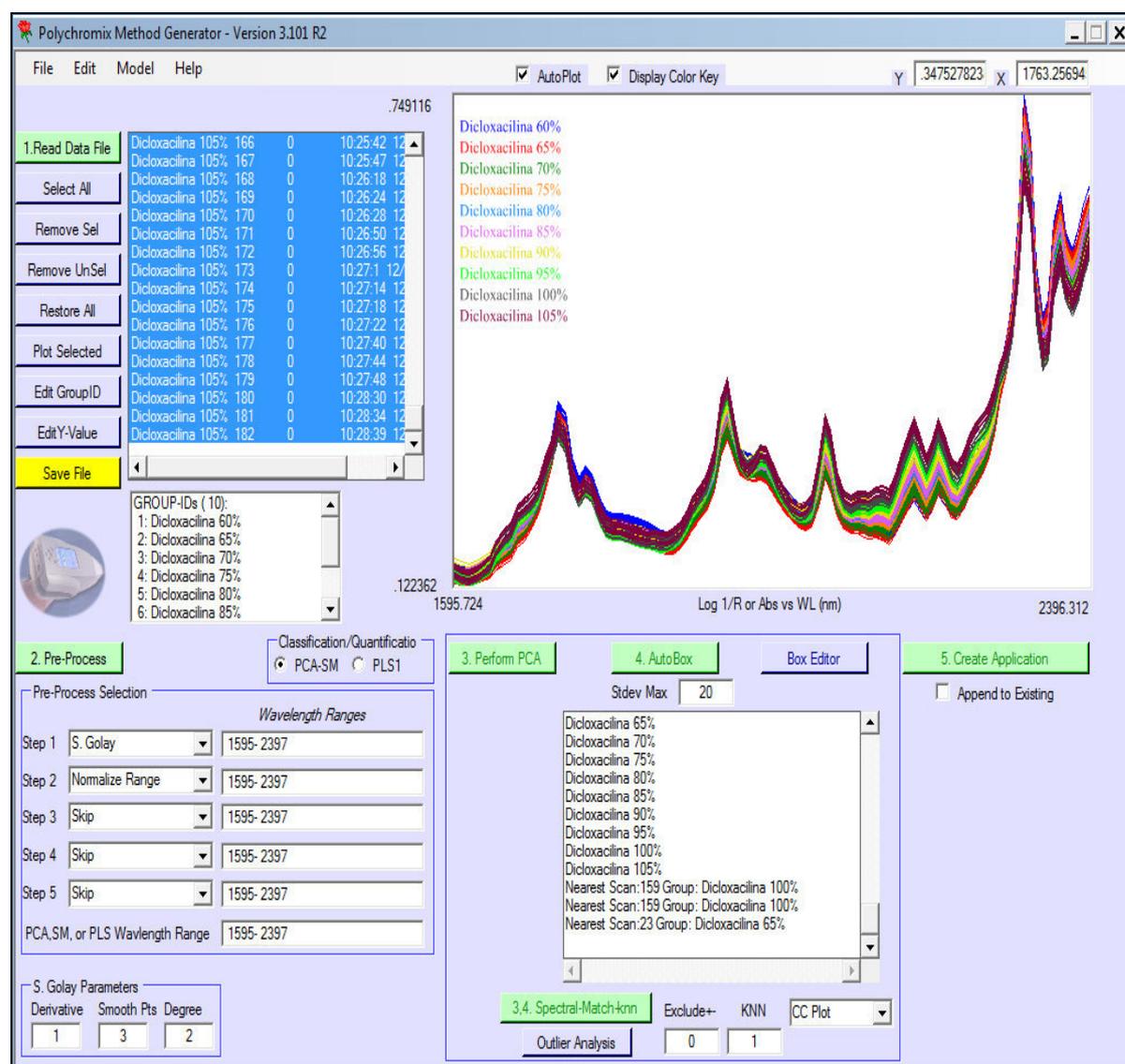


Fig. N°8: Curva de calibración del 60% al 105% generada en el programa del equipo phazir.

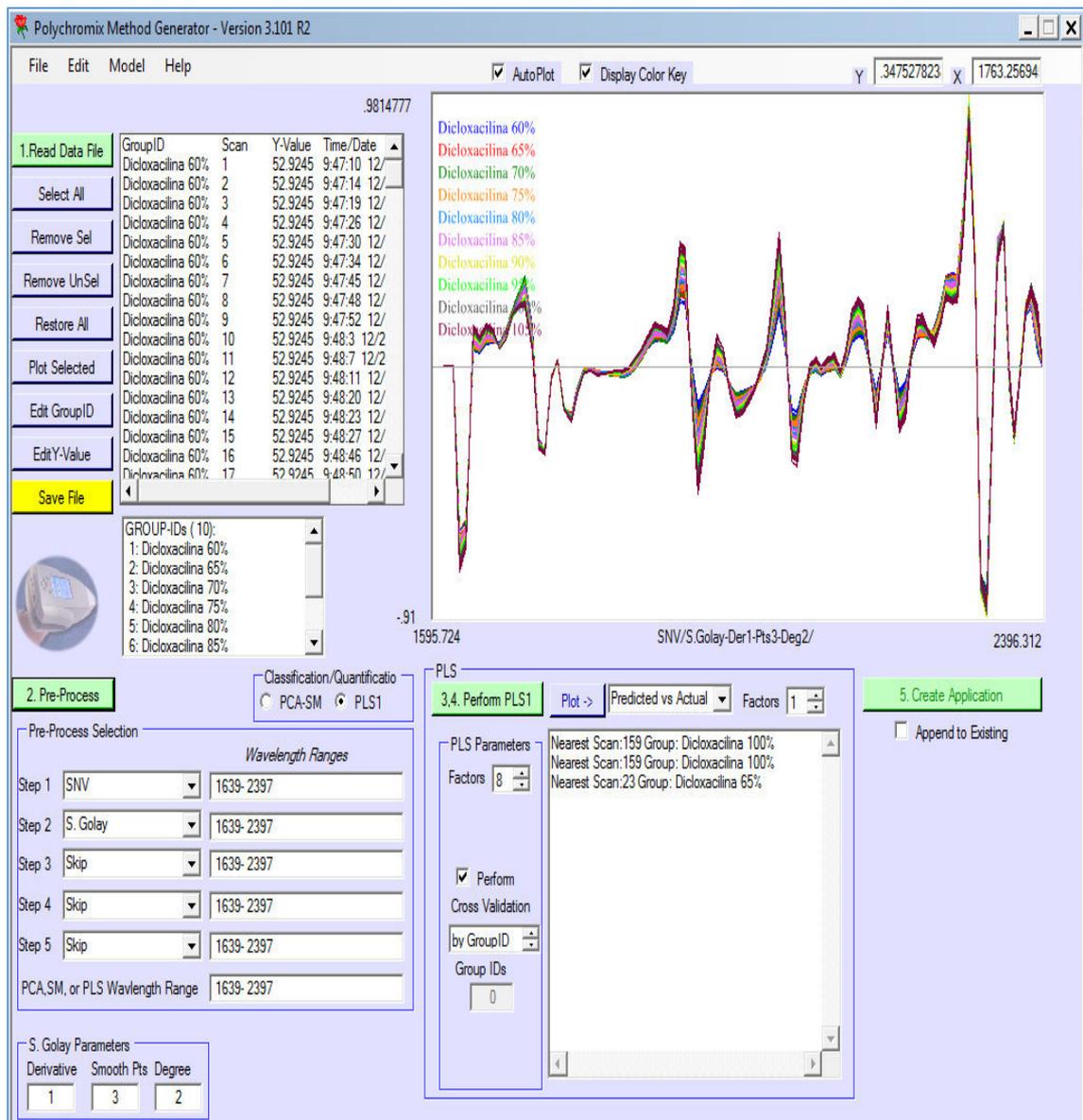


Fig. N°9: Pre-procesamiento de datos en el programa generador de método para la Curva de calibración de Dicloxacilina.

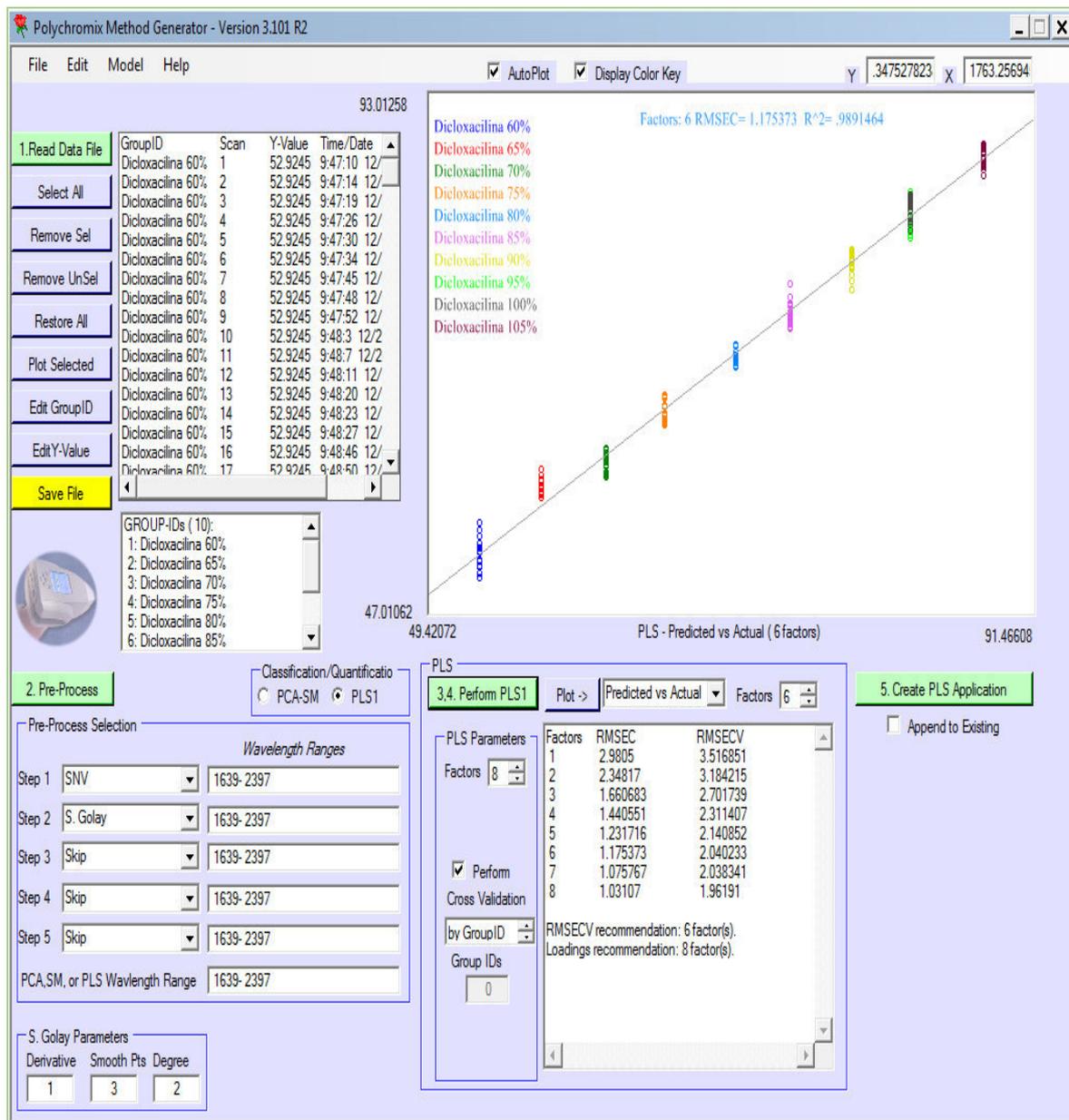


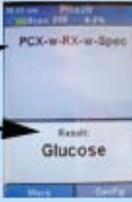
Fig. N°10: Procesamiento de datos en el programa generador de método para la Curva de calibración de Dicloxacilina.

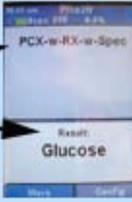
Tabla N°7: Coeficiente de correlación de la curva de calibración por NIR.

Criterio de aceptación $r^2 \geq 0.9$	$r^2 = 0.989$
Coeficiente de correlación	$r = 0.994$

Model Parameters

Model Type: PLS

Title: → 

Data Label: → 

Notes:

Data File

Save Identification/Quantification
 Save Identification/Quantification and Spectrum
 Don't Save Data

File Name:

Include Audit Trail Information in Data File (RX)

Sample Info Categories

Operational Characteristics

Background Scan Count: Lamp Warm Up Time (sec):
Sample Scan Count: Standby Timeout (min):
Number of PCs or factors: Maximum Background Age (min):
Min. Background Power: Min. Sample Power:

Force Background on Change of Application Use Internal Reference

Apply PLS Range Limits PLS Score Validation

Range Limits

If prediction is less than: then display:
If prediction is greater than: then display:

Save Method As: Un-encoded (ASCII) Encoded

Fig. N°11: Creación del método de Cuantificación de Dicloxacilina en el programa del equipo.

Comparación estadística de los lotes analizados

Tabla N°8: Resultados obtenidos de la cuantificación de Dicloxacilina lotes por la técnica NIR y HPLC.

Lote: 11027044		Lote: 11027364		Lote: 11025444	
Q NIR	Q HPLC	Q NIR	Q HPLC	Q NIR	Q HPLC
87.407436	87.928	88.502989	88.679	88.584094	88.669
88.081617	88.009	88.634922	88.586	88.578318	88.443
87.685253	88.118	88.313112	88.499	88.584094	88.719
88.163895	87.946	88.663279	88.548	88.578318	88.919
87.946054	87.711	88.936043	88.338	88.464871	88.807
88.037996	87.612	88.925111	88.423	88.445063	88.854
87.995988	87.724	88.478606	88.722	88.57893	88.573
87.94409	87.823	88.400509	88.676	88.568259	88.714
88.107861	87.693	88.657403	88.38	88.965964	88.667
88.03362	87.518	88.657279	88.465	88.412269	88.594
87.736127	87.637	88.922358	88.519	88.526538	88.714
88.016797	87.425	88.968817	88.533	88.7277	88.64
87.84757		88.467759		88.830439	
87.769568		88.348145		88.685273	
88.202171		88.718536		88.75733	
87.837473		88.250139		88.747102	
87.444029		88.740527		88.964166	
87.833516		88.59816		88.756518	
87.825978		88.175474		88.91896	
87.767959		88.345823		88.745426	
87.8842499	PROM_{NIR}	88.5852496	PROM_{NIR}	88.6709816	PROM_{NIR}
0.21404618	DESVEST_{NIR}	0.23997934	DESVEST_{NIR}	0.1657576	DESVEST_{NIR}
0.24355465	RSD_{NIR}	0.27090215	RSD_{NIR}	0.18693557	RSD_{NIR}

MINITAB: Análisis Estadístico

Prueba e IC para dos varianzas: NIR 11027044, HPLC 11027044

Método

Hipótesis nula $\text{Sigma}(\text{NIR } 11027044) / \text{Sigma}(\text{HPLC } 11027044) = 1$
Hipótesis alterna $\text{Sigma}(\text{NIR } 11027044) / \text{Sigma}(\text{HPLC } 11027044) \text{ not} = 1$
Nivel de significancia Alfa = 0.05

Estadísticas

Variable	N	Desv.Est.	Varianza
NIR 11027044	20	0.214	0.046
HPLC 11027044	12	0.207	0.043

Relación de desviaciones estándar = 1.032

Relación de varianzas = 1.066

Intervalos de confianza de 95%

Distribución de los datos	IC para relación de Desv.Est.	IC para relación de varianza
Normal	(0.573, 1.716)	(0.329, 2.946)
Continuo	(0.538, 1.834)	(0.290, 3.365)

Pruebas

Método	GL1	GL2	Estadística de prueba	Valor P
Prueba F (normal)	19	11	1.07	0.946
Prueba de Levene (cualquiera continua)	1	30	0.02	0.896

Prueba T e IC de dos muestras: NIR 11027044, HPLC 11027044

T de dos muestras para NIR 11027044 vs. HPLC 11027044

	N	Media	Desv.Est.	Error estándar de la media
NIR 11027044	20	87.884	0.214	0.048
HPLC 11027044	12	87.762	0.207	0.060

Diferencia = μ (NIR 11027044) - μ (HPLC 11027044)

Estimado de la diferencia: 0.1222

IC de 95% para la diferencia: (-0.0363, 0.2808)

Prueba T de diferencia = 0 (vs. no =): Valor T = 1.60 **Valor P = 0.124** GL = 23

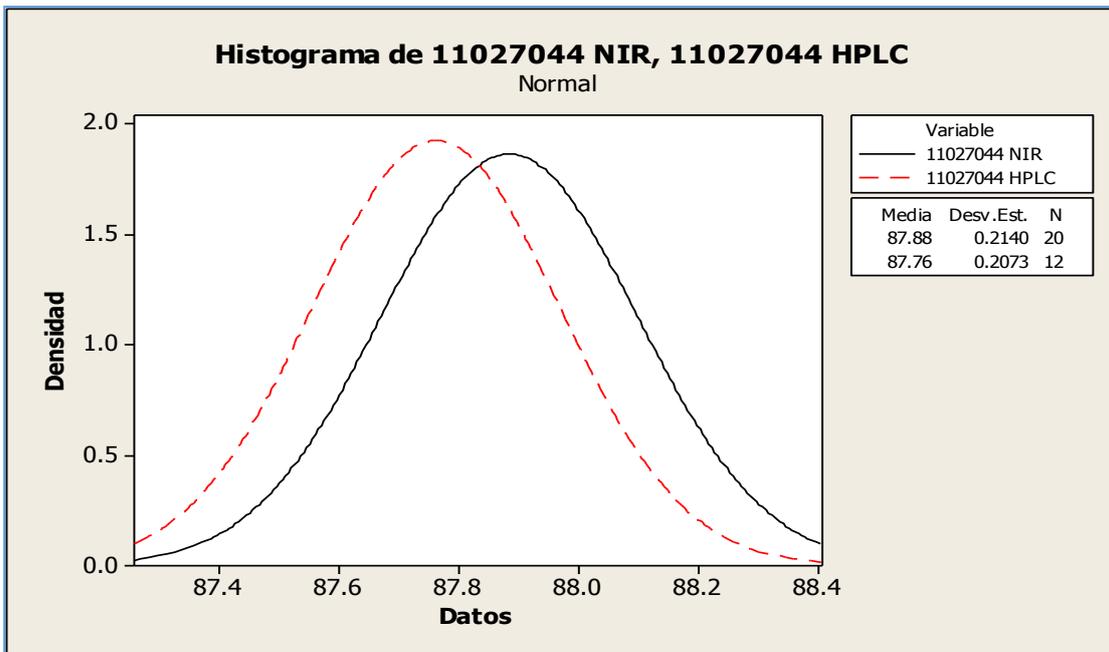


Fig. N°12: Comparación entre el promedio obtenido por la técnica por HPLC y la técnica NIR lote 11027044.

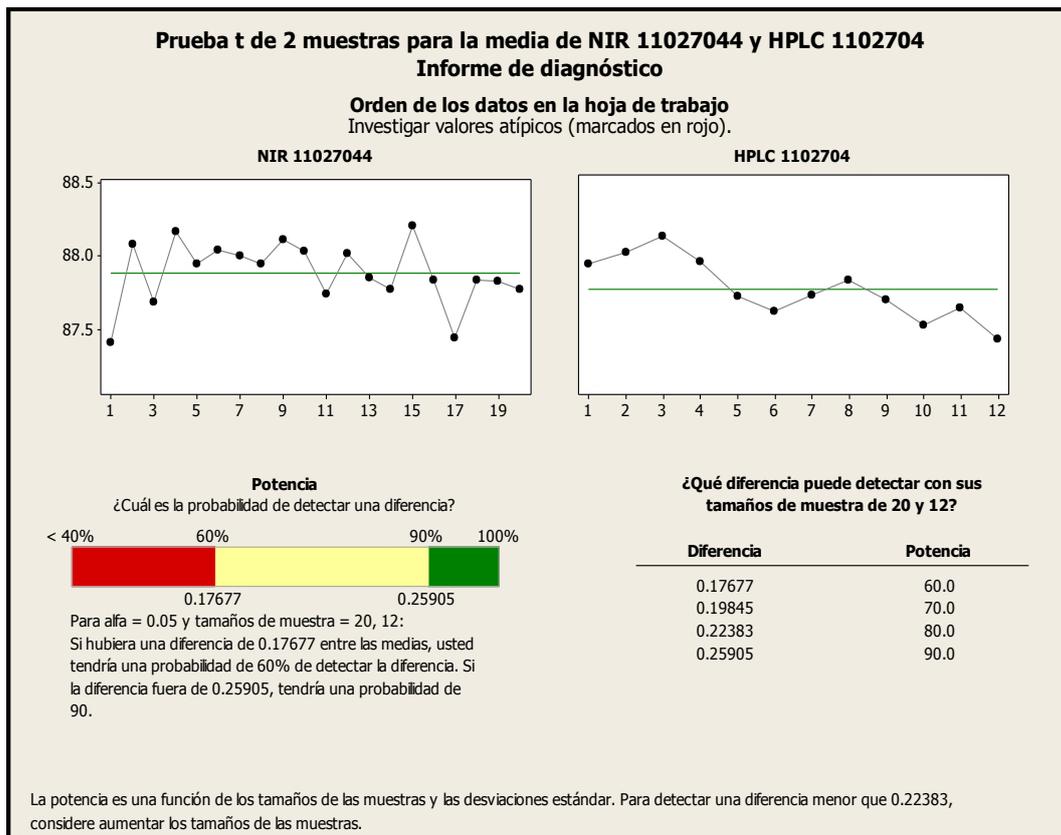


Fig. N°13: Informe de t de 2 muestras para la media de NIR y HPLC lote 11027044.

Prueba e IC para dos varianzas: NIR11027364, HPLC11027364

Método

Hipótesis nula $\text{Sigma}(\text{NIR11027364}) / \text{Sigma}(\text{HPLC11027364}) = 1$
Hipótesis alterna $\text{Sigma}(\text{NIR11027364}) / \text{Sigma}(\text{HPLC11027364}) \text{ not} = 1$
Nivel de significancia Alfa = 0.05

Estadísticas

Variable	N	Desv.Est.	Varianza
NIR11027364	20	0.240	0.058
HPLC11027364	12	0.121	0.015

Relación de desviaciones estándar = 1.990
Relación de varianzas = 3.960

Intervalos de confianza de 95%

Distribución de los datos	IC para relación de Desv.Est.	IC para relación de varianza
Normal	(1.105, 3.309)	(1.221, 10.948)
Continuo	(1.175, 3.618)	(1.381, 13.092)

Pruebas

Método	GL1	GL2	Estadística de prueba	Valor P
Prueba F (normal)	19	11	3.96	0.023
Prueba de Levene (cualquiera continua)	1	30	6.19	0.019

Prueba T e IC de dos muestras: NIR11027364, HPLC11027364

T de dos muestras para NIR11027364 vs. HPLC11027364

	N	Media	Desv.Est.	Error estándar de la media
NIR11027364	20	88.585	0.240	0.054
HPLC11027364	12	88.531	0.121	0.035

Diferencia = $\mu(\text{NIR11027364}) - \mu(\text{HPLC11027364})$
Estimado de la diferencia: 0.0546
IC de 95% para la diferencia: (-0.0762, 0.1854)
Prueba T de diferencia = 0 (vs. no =): Valor T = 0.85 **Valor P = 0.400** GL = 29

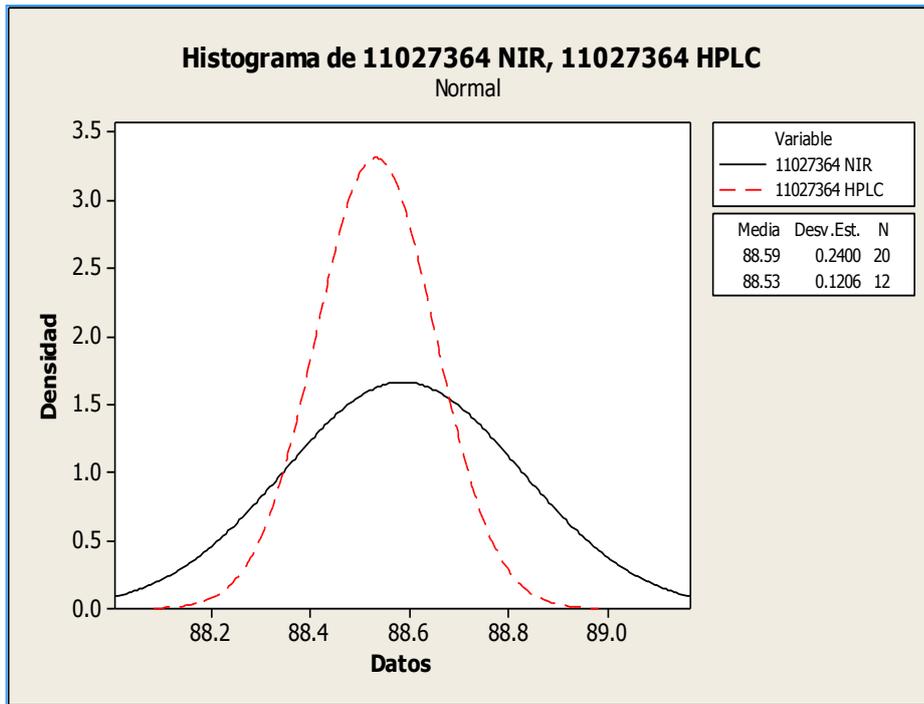


Fig. N°14: Comparación entre el promedio obtenido por la técnica por HPLC y la técnica NIR lote 11027364.

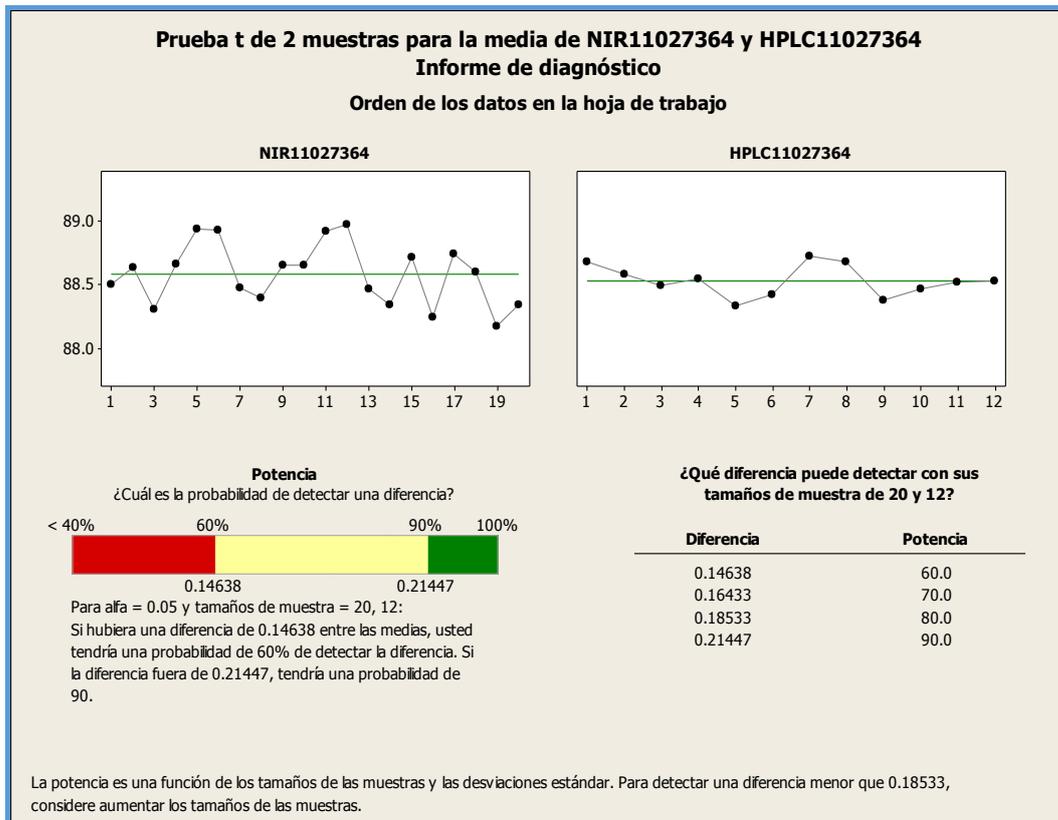


Fig. N°15: Informe de t de 2 muestras para la media de NIR y HPLC lote 11027364.

Prueba e IC para dos varianzas: NIR11025444, HPLC11025444

Método

Hipótesis nula $\text{Sigma}(\text{NIR11025444}) / \text{Sigma}(\text{HPLC11025444}) = 1$
Hipótesis alterna $\text{Sigma}(\text{NIR11025444}) / \text{Sigma}(\text{HPLC11025444}) \text{ not} = 1$
Nivel de significancia Alfa = 0.05

Estadísticas

Variable	N	Desv.Est.	Varianza
NIR11025444	20	0.166	0.027
HPLC11025444	12	0.129	0.017

Relación de desviaciones estándar = 1.288
Relación de varianzas = 1.658

Intervalos de confianza de 95%

Distribución de los datos	IC para relación de Desv.Est.	IC para relación de varianza
Normal	(0.715, 2.141)	(0.511, 4.583)
Continuo	(0.804, 2.639)	(0.647, 6.963)

Pruebas

Método	GL1	GL2	Estadística de prueba	Valor P
Prueba F (normal)	19	11	1.66	0.393
Prueba de Levene (cualquiera continua)	1	30	1.83	0.186

Prueba T e IC de dos muestras: NIR11025444, HPLC11025444

T de dos muestras para NIR11025444 vs. HPLC11025444

	N	Media	Desv.Est.	Error estándar de la media
NIR11025444	20	88.671	0.166	0.037
HPLC11025444	12	88.693	0.129	0.037

Diferencia = $\mu(\text{NIR11025444}) - \mu(\text{HPLC11025444})$

Estimado de la diferencia: -0.0218

IC de 95% para la diferencia: (-0.1295, 0.0859)

Prueba T de diferencia = 0 (vs. no =): Valor T = -0.41 **Valor P = 0.682** GL = 27

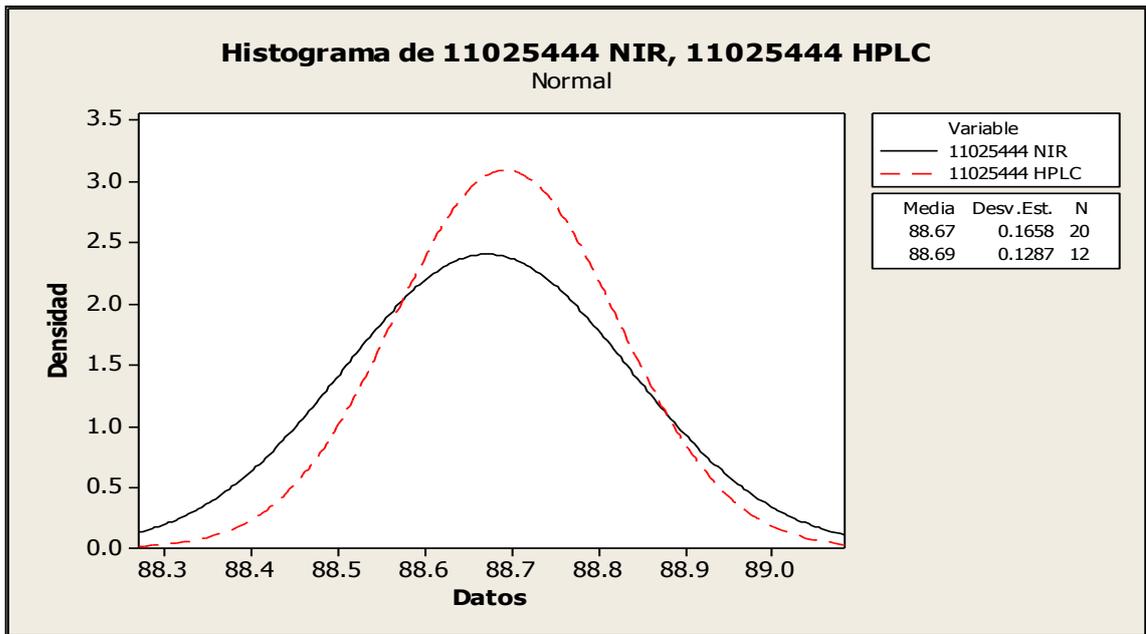


Fig. N°16: Comparación entre el promedio obtenido por la técnica por HPLC y la técnica NIR lote 11025444.

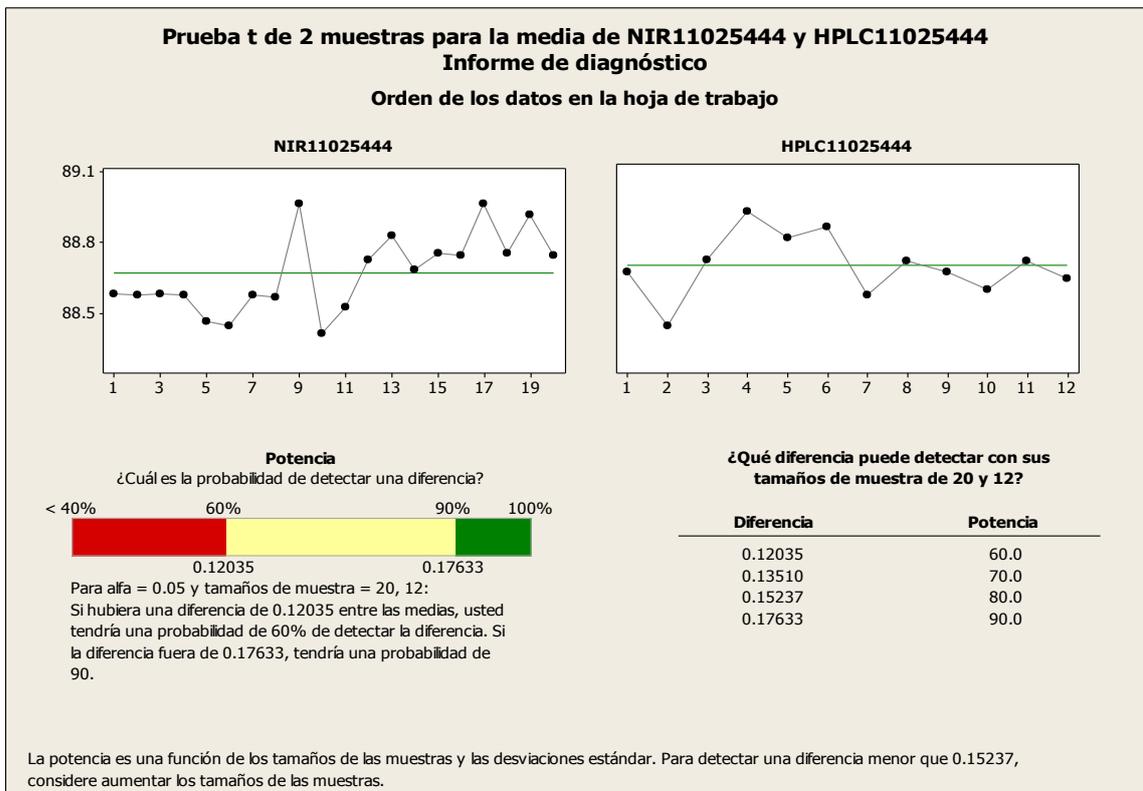


Fig. N°17: Informe de t de 2 muestras para la media de NIR y HPLC lote 11025444.

PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

SELECTIVIDAD:

Se reportan los espectros obtenidos y se determinándose la selectividad en la técnica analítica por infrarrojo cercano.

Muestra 1: Principio activo Dicloxacilina sódica

Muestra 2: Excipiente Dióxido de Silicio

Muestra 3: Excipiente Estearato de Magnesio

Muestra 4: Mezcla de excipientes Dióxido de Silicio + Estearato de Magnesio

Muestra 5: Producto terminado

Muestra 1

PRINCIPIO ACTIVO: DICLOXACILINA

Se observa que el espectro generado por el activo de dicloxacilina empieza a diferenciarse de los espectros de los excipientes en una longitud de onda que va desde 1900nm hasta 2300nm aproximadamente.

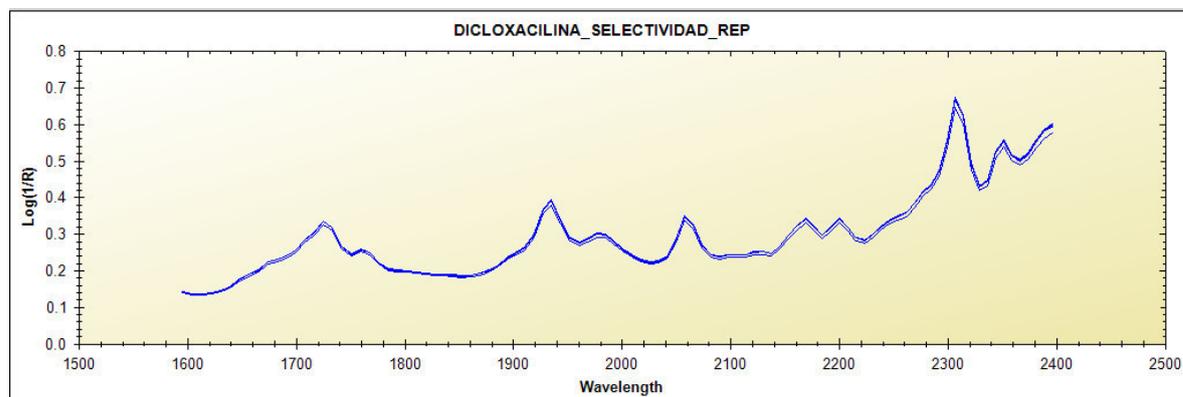


Fig. N°18: Gráfica del espectro de Dicloxacilina: Parámetro de selectividad

Muestra 2

EXCIPIENTE: DIÓXIDO DE SILICIO

El equipo no reconoce la muestra, sin embargo se registra el espectro generado por el excipiente.

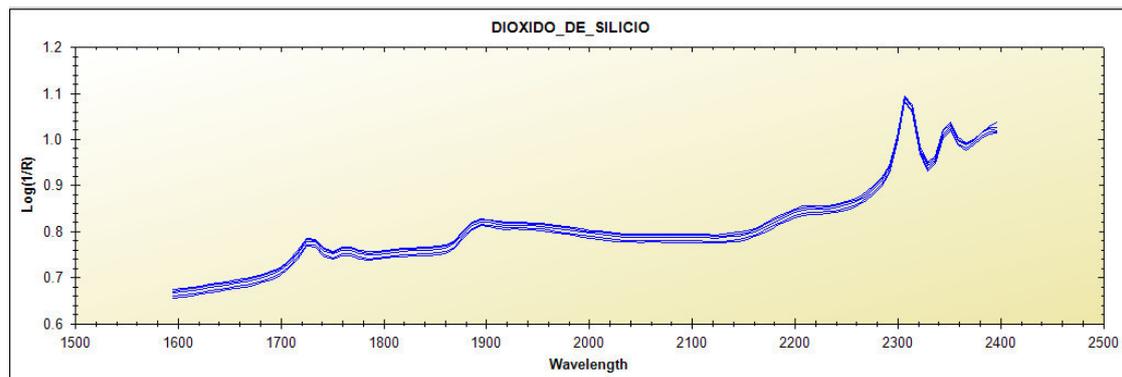


Fig. N°19: Gráfica del espectro de dióxido de silicio: Parámetro de selectividad.

Muestra 3

EXCIPIENTE: ESTEARATO DE MAGNESIO

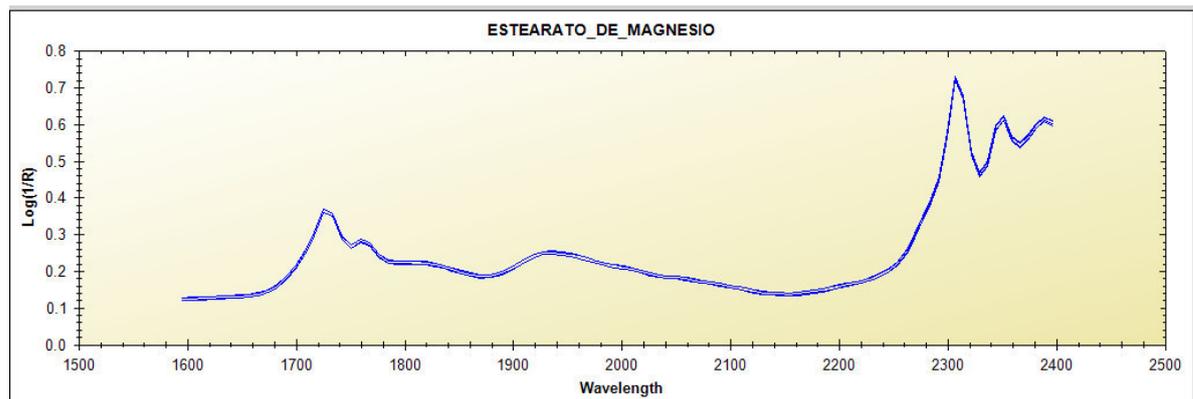


Fig. N°20: Gráfica del espectro de estearato de magnesio: Parámetro de selectividad.

Muestra 4

MEZCLA DE EXCIPIENTES: DIÓXIDO DE SILICIO+ ESTEARATO DE MAGNESIO

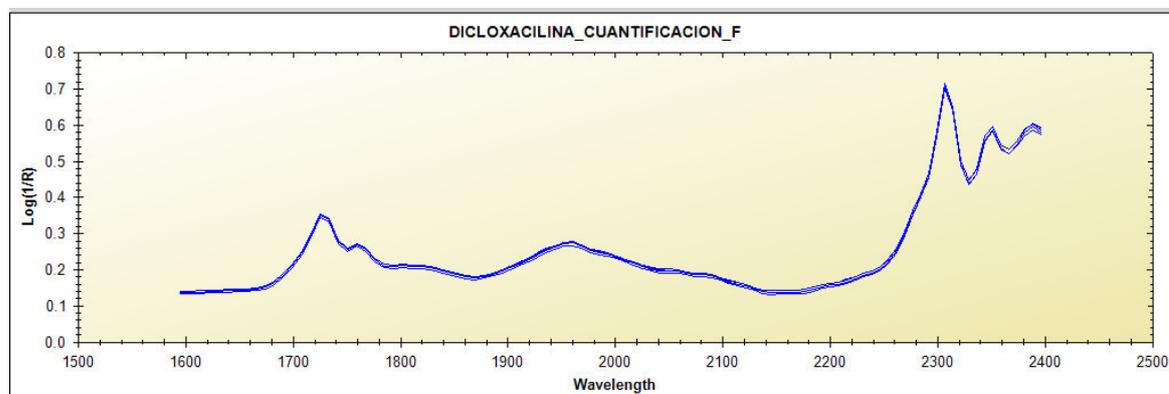


Fig. N°21: Gráfica del espectro de la mezcla de excipientes: Parámetro de selectividad.

Muestra 5

EXCIPIENTES + PRINCIPIO ACTIVO: Producto Terminado

De 1900nm a 2300nm se empiezan a observar diferenciación de los picos para Dicloxacilina en los espectros de NIR.

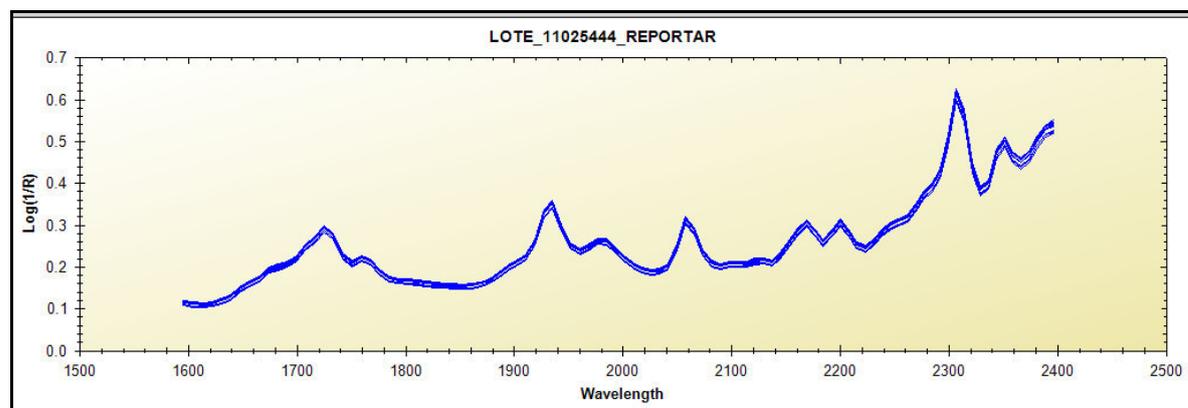


Fig. N°22: Gráfica del espectro del contenido de cápsulas de dicloxacilina: Parámetro de selectividad

PRECISIÓN:

Tabla N°9: Resultados obtenidos de la cuantificación de Dicloxacilina al 100% por la técnica NIR y HPLC: Ensayo de precisión.

DICLOXACILINA 100%	
HPLC 100%	NIR 100%
Q HPLC	Q NIR
86.94	86.892969
86.824	85.902351
86.196	85.537119
86.131	85.882066
86.073	85.923638
85.866	85.343874
	86.257174
	86.054399
	85.818483
	86.369105
	85.698586
	86.173577
	86.054641
	86.616712
	86.586843
	86.860699
	86.878773
	86.947309
	87.967135
	87.655709
Promedio	86.3710581
Desvest	0.68156731
RSD	0.78911539
MIN	85.343874
MAX	87.967135

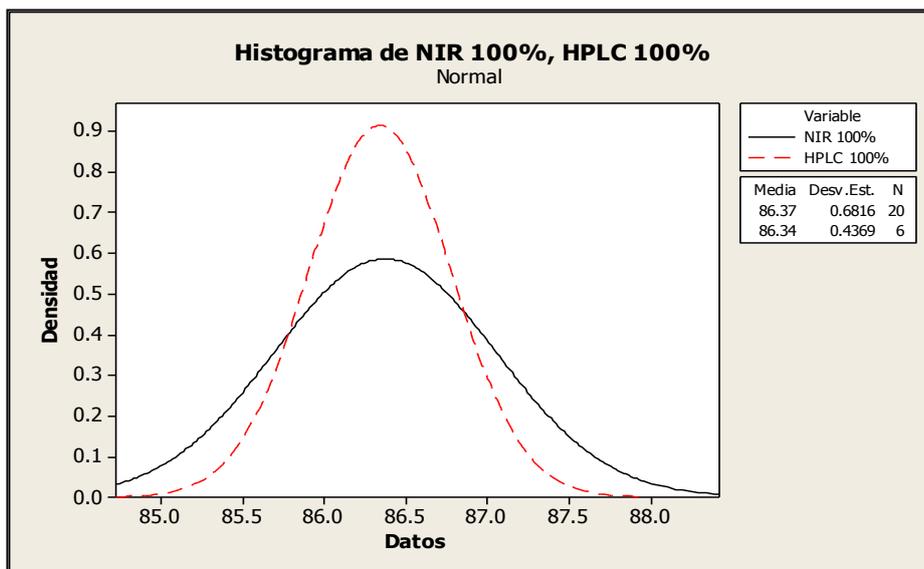


Fig. N°23: Comparación entre el promedio obtenido por la técnica por HPLC y la técnica NIR en dicloxacilina 100%.

Análisis estadístico por Minitab 16:

Prueba e IC para dos varianzas: NIR 100%, HPLC 100%

Método

Hipótesis nula $\text{Sigma}(\text{NIR } 100\%) / \text{Sigma}(\text{HPLC } 100\%) = 1$
 Hipótesis alterna $\text{Sigma}(\text{NIR } 100\%) / \text{Sigma}(\text{HPLC } 100\%) \text{ not } = 1$
 Nivel de significancia Alfa = 0.05

Estadísticas

Variable	N	Desv.Est.	Varianza
NIR 100%	20	0.682	0.465
HPLC 100%	6	0.437	0.191

Relación de desviaciones estándar = 1.560
 Relación de varianzas = 2.433

Intervalos de confianza de 95%

Distribución de los datos	IC para relación de Desv.Est.	IC para relación de varianza
Normal	(0.619, 2.848)	(0.384, 8.109)
Continuo	(0.480, 3.798)	(0.231, 14.428)

Pruebas

Método	GL1	GL2	Estadística de prueba	Valor P
Prueba F (normal)	19	5	2.43	0.330
Prueba de Levene (cualquiera continua)	1	24	1.25	0.275

- **Repetibilidad:**

Tabla N°10: Resultados obtenidos de la cuantificación de Dicloxacilina al 100% por técnica NIR: Ensayo de Repetibilidad.

DICLOXACILINA 100%		
Cuantificación Técnica NIR		
86.892969	85.698586	86.967454
85.902351	86.173577	87.163016
85.537119	86.054641	87.748015
85.882066	86.616712	88.061102
85.923638	86.586843	86.721876
85.343874	86.860699	87.990745
86.257174	86.878773	87.643669
86.054399	86.947309	87.360756
85.818483	87.967135	87.37657
86.369105	87.655709	88.309071

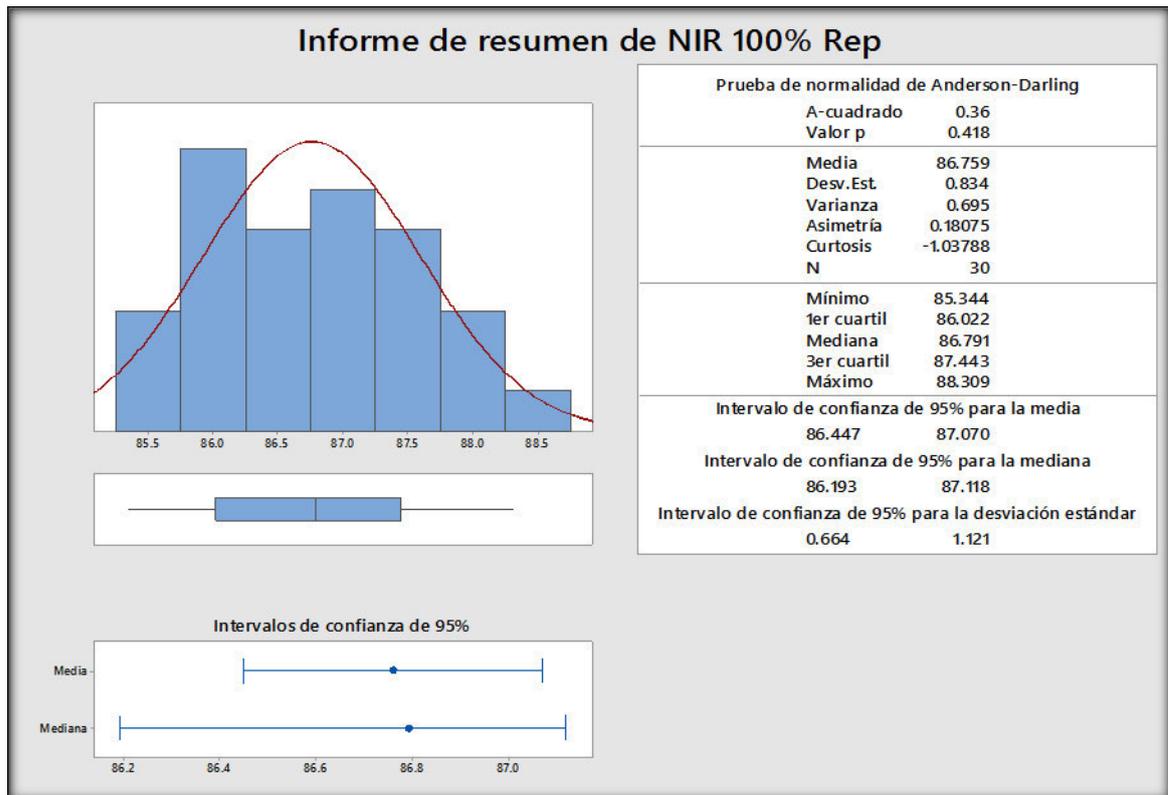


Fig. N°24: Distribución de los datos de repetibilidad de dicloxacilina al 100%.

Tabla N°11: Promedio, desviación estándar y coeficiente de variación de la prueba de repetibilidad en Dicloxacilina al 100%.

Análisis estadístico	
Número de scan	30
Promedio	86.76 %
Desviación Estándar	0.834
Coeficiente de Variación (CV) (Máximo 2.74%)	0,96%

- **Precisión Intermedia:**

Tabla N°12: Resultados obtenidos de la cuantificación de Dicloxacilina al 100% por técnica NIR: Ensayo de Precisión Intermedia.

Dicloxacilina 100%	
19/12/2014	20/12/2014
Analista 1	Analista 2
87.7439	86.8930
87.6517	85.9024
86.8869	85.5371
87.5406	85.8821
87.7236	85.9236
88.0441	85.3439
87.0364	86.2572
86.4466	86.0544
86.7142	85.8185
86.8088	86.3691
86.4493	85.6986
87.0516	86.1736
88.1025	86.0546
86.9642	86.6167
87.5324	86.5868
87.8621	86.8607
87.2188	86.8788
85.9852	86.9473
87.4829	87.9671
87.9096	87.6557

Tabla N°13: Promedio, desviación estándar y coeficiente de variación de la prueba de Precisión intermedia en Dicloxacilina al 100%.

Análisis estadístico	
Número de scan	40
Promedio (X)	86.81 %
Desviación Estándar (S)	0.77
Coeficiente de Variación (CV) (Máximo 2.74%)	0,89%

EXACTITUD:

Tabla N°14: Resultados obtenidos de la cuantificación de Dicloxacilina por técnica NIR: Ensayo de Exactitud.

Conc.	VR: HPLC %	NIR%	%Recuperado
95%	83.244	83.541438	100.3573086
	83.245	82.916134	99.60494204
	82.616	83.496292	101.0655224
	82.485	83.411048	101.1226865
	82.985	83.308148	100.3894053
100%	86.824	85.537119	98.51782802
	86.196	85.882066	99.63579052
	86.131	85.923638	99.75924812
	86.073	85.343874	99.15289812
	85.866	86.257174	100.4555633
105%	87.965	87.179829	99.10740522
	87.921	87.800877	99.86337394
	88.043	88.138442	100.1084038
	87.963	87.617653	99.60739515
	87.904	88.103429	100.2268714

Tabla N°15: Promedio, desviación estándar y coeficiente de variación del ensayo de Exactitud en Dicloxacilina.

Análisis estadístico	
N° de mediciones	15
Recuperación Promedio R Especificación (90%-100%)	99.932%
Coeficiente de Repetibilidad (CV) Máximo (5,0%)	0,712%

Análisis estadístico por Minitab 16:

T de una muestra: EXACTITUD

Prueba de $\mu = 100$ vs. $\mu \neq 100$

Variable	N	Media	Desv.Est.	Error estándar de la media	IC de 95%	T	P
EXACTITUD	15	99.932	0.712	0.184	(99.537, 100.326)	-0.37	0.716

V. DISCUSIÓN

Se determinó que los resultados de los análisis por espectroscopía en el infrarrojo cercano son equivalentes estadísticamente a los resultados por la técnica oficial empleándose para ello la prueba t de Student de dos muestras siendo el P-valor mayor a 0.05 con lo cual se acepta la hipótesis nula de que los promedios de ambas técnicas dan resultados equivalentes, por lo cual se podría emplear esta técnica en la cuantificación de Dicloxacilina cápsulas de los productos en proceso, en la etapa de mezclado y en la etapa previa al encapsulado; más no en producto terminado con la finalidad de liberar el producto al mercado ya que por norma se prefiere utilizar los métodos oficiales de la farmacopea; a los cuales se hacen referencia cuando se reinscribe un producto en la DIGEMID.

Se considera que los métodos farmacopéicos están validados para el uso previsto como se establece en la monografía. Sin embargo, el laboratorio debe también confirmar, por ejemplo, que para un producto farmacéutico que se analiza por primera vez, no surgen interferencias a partir de los excipientes presentes¹². Por lo tanto al haberse realizado este trabajo en un laboratorio farmacéutico nacional donde el análisis de Dicloxacilina por la metodología oficial (cromatografía de alta eficacia) es frecuente se considera que la técnica por HPLC frente a la cual se ha comparado el análisis por espectroscopia infrarrojo cercano, esta validada. Asimismo todos los equipos utilizados en este trabajo han sido calibrados y verificados según programa anual de mantenimiento y calibración del laboratorio farmacéutico donde se realizó el presente trabajo; se adjunta anexos de certificado y reporte de verificación y calificación operacional realizada de los principales equipos (HPLC y Phazir).

La linealidad es la capacidad del método para proporcionar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra dentro de un rango establecido¹⁸.

En el estudio realizado se han considerado el intervalo del 50% al 88% de potencia de la muestra para determinar la linealidad, con un coeficiente de correlación (r) para la técnica NIR de 0.994.

La selectividad es la capacidad de un método analítico para medir o identificar simultánea o separadamente los analitos de interés de forma inequívoca sin interferencias de impurezas, excipientes u otras sustancias en la matriz de la muestra¹⁹.

En el estudio realizado se determina que la técnica analítica es selectiva, porque los excipientes de la formulación no interfieren en la determinación del principio activo ya que no se detecta ninguna respuesta espectral significativa en el rango de longitud de onda esperado para dicloxacilina (1900nm a 2300nm), siendo los espectros obtenidos de los excipientes diferentes al del analito de interés "dicloxacilina". Obteniéndose una respuesta como "debajo de rango" en caso de que el excipiente no sea parte de la matriz o se encuentre en un bajo porcentaje en la formulación.

La precisión puede considerarse en tres niveles, para este trabajo se han considerado dos de ellos la repetibilidad y la precisión intermedia.

La repetibilidad expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación durante un corto intervalo de tiempo.

El estudio de precisión de la Técnica desarrollada mostró una buena **repetibilidad** de los resultados, obteniéndose una desviación estándar relativa (RSD) de 0,96%, siendo el valor máximo de 2%.

La precisión intermedia evalúa la precisión del método frente a variaciones internas del laboratorio¹⁸.

El estudio de precisión intermedia de la técnica desarrollada mostró una aceptable precisión intermedia entre analistas, obteniéndose una desviación estándar relativa (RSD) de 0,89%, siendo el valor máximo de 2.74%.

La exactitud de un procedimiento analítico expresa la proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como valor verdadero o un valor de referencia y el valor experimental encontrado¹⁸.

Como se observa en la tabla N°15, se obtuvieron valores de desviación estándar relativa (RSD) de 0,71% siendo el valor máximo 3,9%, y porcentaje de recuperación fue de 99,93%, dentro de los límites establecidos (90% a 110%).

Para demostrar que no hay diferencia significativa entre la recuperación media y el 100 %, se aplicó un test estadístico (t de Student de una muestra), donde debe cumplirse que el P-valor > 0.05 con lo cual se acepta la hipótesis nula de que el porcentaje de recuperación es equivalente al 100% de lo contrario se rechaza la hipótesis. Este resultado corrobora que el método es exacto.

El rango de aplicación de esta técnica de espectroscopia por infrarrojo cercano para cuantificación de Dicloxacilina considerando los parámetros de

linealidad, exactitud y precisión será del 82% al 88% del contenido de principio activo debido a que en el área de producción se debe tener un control más estricto en la formulación si se plantea emplear esta técnica no oficial para dar pase a otra fase de producción.

Todos los resultados obtenidos en la validación de la técnica analítica, permiten asegurar que el método analítico es confiable. De esta manera se comprobó experimentalmente la validez de la técnica desarrollada NIR.

VI. CONCLUSIONES

1. Al finalizar el estudio realizado se concluye que la técnica desarrollada de cuantificación por IR cercano podrá aplicarse en los productos en proceso de Dicloxacilina y de esta forma controlar el proceso de producción en lo que respecta cuantificación y homogeneidad del mezclado.
2. Se identificó los espectros característicos de Dicloxacilina a las longitudes de onda de 1900 a 2300nm.
3. Al comparar los resultados obtenidos de la técnica oficial frente a la técnica desarrollada por espectroscopía Infrarrojo cercano se concluye que estadísticamente los resultados son equivalentes con una variación que puede ser aceptable en el proceso de producción no teniendo implicancias en la liberación del producto final.
4. Se determinó la selectividad, exactitud, precisión y linealidad de la técnica desarrollada.
5. La técnica es lineal en el intervalo del 50% al 88% de potencia de la muestra.
6. La técnica es selectiva; porque cuando se toma espectros de muestras que no contienen el analito de interés o cuando tienen una concentración menor al rango de la curva de calibración el equipo no identifica la muestra y no se emite un resultado.
7. El método es preciso; porque se obtienen resultados repetitivos (desviación estándar relativa promedio de: 1,03%) y además presentan una precisión intermedia con una desviación estándar relativa de 0,89%.

8. El método es exacto; debido a que no hay diferencia significativa entre la recuperación media (99,93%) y el 100 %; se confirmó este parámetro empleando la prueba estadística t de Student de una muestra por el programa Minitab 16.

9. Queda demostrado la aplicabilidad de la técnica desarrollada para cuantificación por IR cercano en dicloxacilina en proceso en el área de Producción.

RECOMENDACIONES

1. Las muestras empleadas para crear la curva de calibración deben ser homogéneas
2. Para realizar la técnica con otro producto se debe tener en consideración el porcentaje de este activo en la formulación.
3. Se debe tener en consideración colocar las muestras frente al equipo procurando ejercer una misma presión cuando se realiza el escaneado.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman, Gilman. Las base farmacológicas de la terapéutica. 2 Vols 11^a ed. México D.F: Mc Graw-Hill Interamericana Editores; 2010.
2. Bautista M. Avances en la aplicación de la espectroscopía NIR en la industria farmacéutica. Introducción a PAT y técnicas de imagen [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2009.
3. Rosas P. Implementación de la Tecnología Analítica de Procesos (PAT) en algunos procesos de fabricación farmacéutica. Utilización de la espectroscopía del infrarrojo cercano (NIRS) y de técnicas de Imagen química (CI) [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2012.
4. Burns D., Ciurczak E. Handbook of Near Infrared Analysis. 3ra ed. New York: Taylor& Francis group; 2008.
5. Siesler H., Osaki Y., Raman S., Infrared, And Near-Infrared Chemical Imaging. 1ra ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2010.
6. Blanco M, Cueva M, Peguero A. Controlling individual steps in the production process of paracetamol tablets by use of NIR spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2009;51:797–804.
7. Kleinebecker T, Poelen M, Smolders A, Lamers L, Hozel N. Fast and Inexpensive Detection of Total and Extractable Element Concentrations in Aquatic Sediments Using Near-Infrared Reflectance Spectroscopy (NIRS). *PLOS ONE*. Jul 2013;8:1-9.
8. Xiang D., Berry J., Buntz S., Gargiulo P., Cheney J., Joshi Y., et al. Robust Calibration Design in the Pharmaceutical Quantitative Measurements with Near-Infrared (NIR) Spectroscopy: Avoiding the

- Chemometric Pitfalls. Journal of Pharmaceutical Sciences. Ago 2008;98:1155-1166.
9. Vásquez D, Mayorga O. Uso de la Espectroscopia de Reflectancia en el Infrarrojo Cercano (NIRs) para la cuantificación rápida y precisa de triptófano en maíces colombianos. Revista Corpoica. 2005;6: 48-51.
 10. Cueva R. Aplicación de la espectroscopía NIR para la determinación de parámetros críticos en la fabricación de comprimidos en la industria farmacéutica [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2012.
 11. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Ministerio de salud. DIGEMID. 1999. p. 2,23
 12. Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Productos Farmacéuticos. 2013 p [Internet]. [Consultado el 20 de Agosto del 2014].
Disponible en: http://www.minsa.cob.pe/transparencia/doe_normas.asp
 13. Suárez R. La revolución en la toma de decisiones estadísticas: el p-valor. Telos [Internet] 2012 [Consultado el 30 de enero del 2015]; 14: 439-446. Disponible en:
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=99324907004>
 14. Farmacopea de los Estados Unidos de América 37/ Formulario Nacional 32. En: Espectroscopía en el Infrarrojo Cercano (Capítulo General <1119>).The United States Pharmacopeial convention; 2014.
 15. Romero G. Desarrollo de nuevas metodologías analíticas en el control de calidad de la industria farmacéutica [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2001.

16. Skoog D. Principios de Análisis instrumental. 5ta ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana España. 2001. p.453-456.
17. Manual del usuario del equipo Phazir: Polychromix Hand-held Analyzer in the InfraRed.
18. Asociación española de Farmacéuticos en la industria. Validación de Métodos Analíticos. España; 2001.
19. Guía ICH Validación de Métodos analíticos. [Internet]. [Consultado el 14 de diciembre del 2014]. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf

VIII. ANEXOS

- 8.1. Certificado de verificación operacional del HPLC CC-UC-102
- 8.2. Reporte de calificación operacional del equipo phazir CC-PM-80
- 8.3. Reporte NIR de Producto terminado Lote 11027044
- 8.4. Reporte NIR de Producto terminado Lote 11027364
- 8.5. Reporte NIR de Producto terminado Lote 11025444
- 8.6. Reporte HPLC Curva de Calibración Dicloxacilina
- 8.7. Reporte HPLC de estándar de Dicloxacilina
- 8.8. Reporte HPLC de Producto terminado Lote 11027044
- 8.9. Reporte HPLC de Producto terminado Lote 11027364
- 8.10. Reporte HPLC de Producto terminado Lote 11025444
- 8.11. Reporte NIR Validación/Selectividad Dicloxacilina
- 8.12. Reporte NIR Validación/Selectividad Estearato de Magnesio
- 8.13. Reporte NIR Validación/Selectividad Dióxido de silicio
- 8.14. Reporte NIR Validación/Selectividad Mezcla de excipientes
- 8.15. Reporte NIR Validación/Selectividad: Producto Terminado
- 8.16. Reporte NIR Validación/ Exactitud al 95%,100% y 105%
- 8.17. Reporte NIR Validación/ Precisión
- 8.18. Reporte NIR Validación/ Precisión intermedia

8.1. Certificado de verificación operacional del HPLC CC-UC-102



**CERTIFICADO
DE
VERIFICACIÓN**

Merck Peruana S.A.

certifica que el Sistema HPLC:
CC-UC-102

<i>Tipo</i>	<i>Modelo</i>	<i>Identificación</i>
<i>Bomba A</i>	<i>L-2160U</i>	<i>2119-003</i>
<i>Bomba B</i>	<i>L-2160U</i>	<i>2119-016</i>
<i>Inyector Automático</i>	<i>L-2200U</i>	<i>2010-002</i>
<i>Horario</i>	<i>L-2300</i>	<i>21A15-054</i>
<i>Detector UV-VIS</i>	<i>L-2200U</i>	<i>1002-005</i>
<i>Software</i>	<i>ELITE</i>	<i>20100240</i>

Fue verificado teniendo como base de funcionamiento las normas de SOP (Procedimientos Estándar de Operación), encontrándose totalmente de acuerdo con las especificaciones del Fabricante.

Fecha:

25.NOVEMBRE.2014

Certificado valido hasta:

NOVIEMBRE.2015

Responsable de Verificación



MERCK Peruana S.A.
Pedro Rojas T.
Servicio Técnico
División Química

8.2. Informe de servicio de verificación operacional del equipo Phazir



Química Sulza Industrial
del Perú SA
Av. República de Panamá 2577
Lima 13 - Perú
www.qsindustrial.biz

T +51-1 710 4000
F +51-1 710 4050

INFORME DE SERVICIO

EX - 0040 2014

Fecha de emisión: 03/10/2014

Ubicación: Laboratorio de Control de Calidad

1. Descripción del Equipo:

Marca:	THERMO	Ultimo año de Fabricación (*):	No Aplica
Equipo:	EQUIPO NIR	Producción de repuestos (*):	No Aplica
Modelo:	PHAZIR RX	Próximo Servicio:	---
Serie:	1316		

Periférico:	---	Modelo:	---
Equipo:	---	Serie:	---
Código interno:	---		

(*) Aplicable para equipos Mettler Toledo y Pico Teclat.

2. Servicio solicitado por el cliente:

Realización de calibración anual (OQ) de pistola NIR

3. Inspección visual:

Equipo en buen estado.

4. Condiciones de trabajo del equipo:

Variables a observar (**)	No aplica
1. Corrientes de aire:	---
2. Altitud:	---
3. Fluctuaciones de temperatura:	---
4. Vibraciones:	---
5. Radiación solar:	---
6. Estado del Equipo:	---
7. Lugar de trabajo:	---
8. Mesa de trabajo:	---
9. Otras:	---

(**) Aplicable a Balanzas

Recomendaciones:

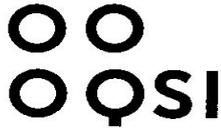
5. Trabajos realizados:

Se hizo procedimiento de PQ del equipo en forma exitosa resultando en un PASS.
Se hizo OQ del equipo usando estándares de calibración resultando en un PASS en longitud de onda, linealidad fotométrica y ruido.

6. Test de Medición (Sólo para balanzas):

Conclusión		Tolerancia +/-	#N/A	
Peso	#N/A	Max. Desviación	---	NO APLICA
Puntos de medición	#N/A	Max. Desviación	---	NO APLICA
Peso	#N/A	Max. Desviación	---	NO APLICA
Peso	#N/A	Max. Desviación	---	NO APLICA
No aplica		---	---	---

8.3. Reporte de calificación operacional del equipo phazir CC-PM-80



Química Suiza Industrial
del Perú SA
Av. República de Panamá 2577
Lima 13 - Perú
www.qsindustrial.biz

T +51-1 710 4000
F +51-1 710 4050

QQ USP 1119 REPORT

Overall Test Result: PASS

Serial Number: 1318
Date: 2014-10-3
Time: 9:57:14
User: Admin

USP 1119 Photometric Noise High
Low Flux Results

Region 1:5.2E-05	Acceptance
	Criteria:< 0.0008
Region 2:6.7E-05	Acceptance
	Criteria:< 0.0008
Region 3:7.9E-05	Acceptance
	Criteria:< 0.0008
Average	Acceptance
Result:6.6E-05	Criteria:< 0.0003

USP 1119 Photometric Noise High
Low Flux Results

Region 1:0.000105	Acceptance
	Criteria:< 0.002
Region 2:0.000112	Acceptance
	Criteria:< 0.002
Region 3:0.000158	Acceptance
	Criteria:< 0.002
Average	Acceptance
Result:0.000125	Criteria:< 0.001

USP 1119 Photometric Linearity

	Acceptance
Slope: 0.993898	Criteria:<1.0+/-0.05
Intercept: 0.004044	Criteria:<+/-0.05

USP 1119 Wavelength Accuracy

Wavelength	Acceptance
Error: 0.704304	Criteria:<+/-1.5

Operator
Signature: _____

Operator
Date: 2014-10-3

8.4. Reporte NIR de Producto terminado Lote 11027044

REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

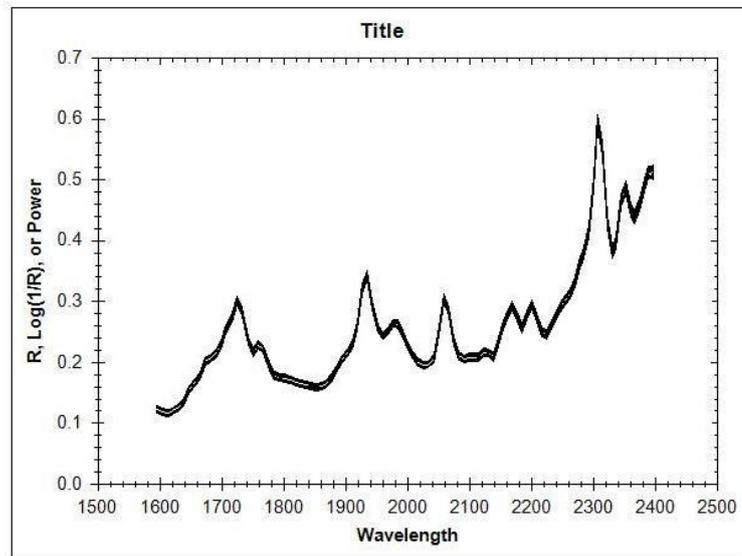
DATE: 27/12/2014

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan Hora	Scan Fecha	ID Resultado	Group ID	Lote	Fase	Analista	N Analisis	Producto	Record ID
1222	10:28:52	27/12/2014	87.407436	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1223	10:28:56	27/12/2014	88.081617	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1224	10:29:00	27/12/2014	87.685253	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1225	10:29:07	27/12/2014	88.163895	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1226	10:29:23	27/12/2014	87.946054	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1227	10:29:38	27/12/2014	88.037996	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1228	10:29:41	27/12/2014	87.995988	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1229	10:29:45	27/12/2014	87.94409	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1230	10:29:52	27/12/2014	88.107861	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1231	10:30:23	27/12/2014	88.03362	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1232	10:30:31	27/12/2014	87.736127	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1233	10:30:34	27/12/2014	88.016797	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1234	10:30:42	27/12/2014	87.84757	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1235	10:30:47	27/12/2014	87.769568	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1236	10:30:50	27/12/2014	88.202171	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1237	10:30:54	27/12/2014	87.837473	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1238	10:30:58	27/12/2014	87.444029	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1239	10:31:02	27/12/2014	87.833516	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1240	10:31:05	27/12/2014	87.825978	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1241	10:31:13	27/12/2014	87.767959	DICLO	11027044	PT	R.CORDOVA	AP00214	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17

Concentracion promedio: _____



8.5. Reporte NIR de Producto terminado Lote 11027364

REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

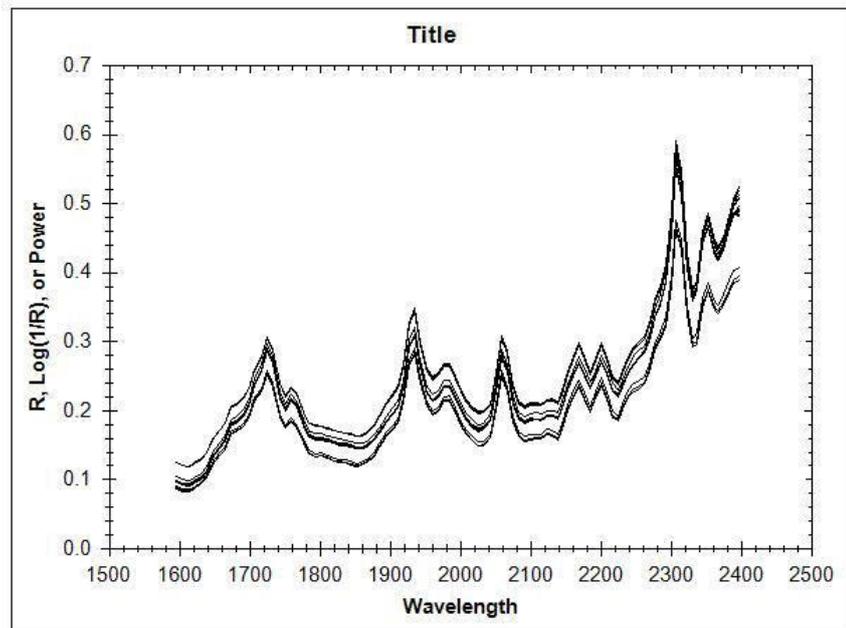
DATE: 27/12/2014

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan	Scan	ID	Group						Record
	Hora	Fecha	Resultado	ID	Lote	Fase	Analista	N Analisis	Producto	ID
1315	10:41:48	27/12/2014	88.502989	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1316	10:41:59	27/12/2014	88.634922	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1317	10:42:03	27/12/2014	88.313112	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1318	10:44:27	27/12/2014	88.663279	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1319	10:44:31	27/12/2014	88.936043	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1320	10:44:35	27/12/2014	88.925111	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1321	10:44:39	27/12/2014	88.478606	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1322	10:44:42	27/12/2014	88.400509	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1323	10:44:50	27/12/2014	88.657403	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1324	10:45:11	27/12/2014	88.657279	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1325	10:46:32	27/12/2014	88.922358	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1326	10:46:40	27/12/2014	88.968817	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1327	10:46:43	27/12/2014	88.467759	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1328	10:46:47	27/12/2014	88.348145	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1329	10:47:47	27/12/2014	88.718536	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1330	10:49:23	27/12/2014	88.250139	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1331	10:49:30	27/12/2014	88.740527	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1332	10:49:38	27/12/2014	88.59816	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1333	10:49:49	27/12/2014	88.175474	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1334	10:49:53	27/12/2014	88.345823	DICLO	11027364	PT	R.CORDOVA	AP00215	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17

Concentracion promedio: _____



8.6. Reporte NIR de Producto terminado Lote 11025444

REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

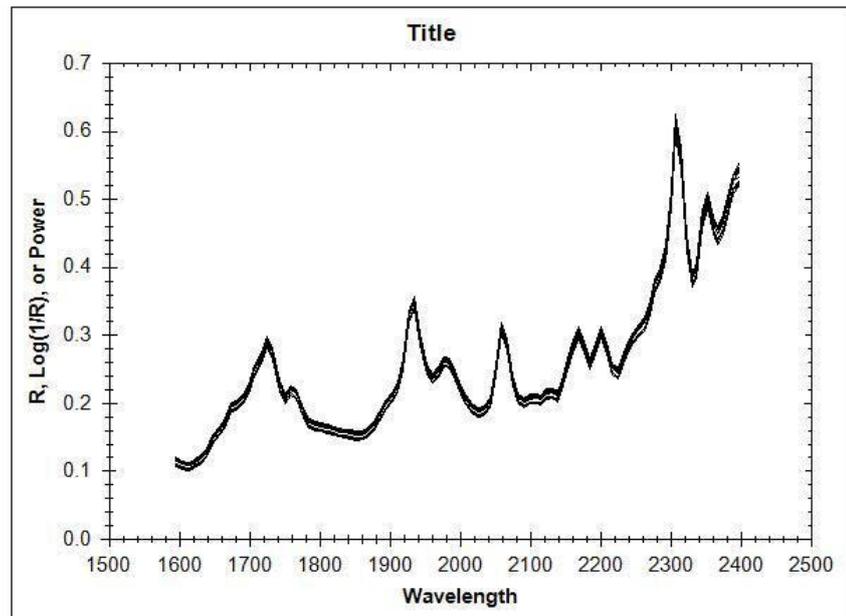
DATE: 27/12/2014

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan	Scan	ID	Group						Record
	Hora	Fecha	Resultado	ID	Lote	Fase	Analista	N Analisis	Producto	ID
1457	11:07:20	27/12/2014	88.584094	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1458	11:07:31	27/12/2014	88.578318	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1459	11:08:03	27/12/2014	88.743423	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+15
1460	11:08:14	27/12/2014	87.975037	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1461	11:08:29	27/12/2014	88.464871	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1462	11:08:37	27/12/2014	88.445063	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1463	11:08:44	27/12/2014	88.57893	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1464	11:08:47	27/12/2014	88.568259	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1465	11:08:51	27/12/2014	88.965964	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1466	11:09:06	27/12/2014	88.412269	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+15
1467	11:09:13	27/12/2014	88.526538	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1468	11:09:21	27/12/2014	88.7277	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1469	11:09:25	27/12/2014	88.830439	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1470	11:09:32	27/12/2014	88.685273	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1471	11:10:01	27/12/2014	88.75733	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1472	11:10:05	27/12/2014	88.747102	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+16
1473	11:10:20	27/12/2014	88.964166	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1474	11:10:24	27/12/2014	88.756518	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1475	11:10:28	27/12/2014	88.91896	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1476	11:10:39	27/12/2014	88.745426	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1474	11:10:24	27/12/2014	88.756518	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1475	11:10:28	27/12/2014	88.91896	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17
1476	11:10:39	27/12/2014	88.745426	DICLO	11025444	PT	R.CORDOVA	AP00216	Dicloxacilina 500mg	2.02E+17

Concentracion promedio: _____



8.7. Reporte HPLC Curva de Calibración Dicloxacilina

CONTROL DE CALIDAD

CURVA DE CALIBRACIÓN DE DICLOXACILINA EN DICLOXACILINA 500 mg CÁPSULAS

SECUENCIA: C:\FARMAMATERIA PRIMA 2014\Sequence\DICLOXACILINA 500 mg-CAPSULAS\14-11-2014.seq
 ANALISTA: R. CORDOVA
 UV-VIS

Sample ID	Peso	Vial	Volumen	RT	DICLOXACILINA SÓDICA	Area	DICLOXACILINA SÓDICA %
11021294 (60%) - M1 - 1	225.010	2	10	21.55	30244973.000	54.597	
11021294 (60%) - M1 - 2	225.010	2	10	21.61	30249372.000	54.605	
11021294 (60%) - M2 - 1	225.000	3	10	21.68	28608730.000	51.646	
11021294 (60%) - M2 - 2	225.000	3	10	21.67	28555173.000	51.549	
11021294 (60%) - M3 - 1	225.070	4	10	21.69	29145720.000	52.599	
11021294 (60%) - M3 - 2	225.070	4	10	21.69	29119341.000	52.551	
11021294 (65%) - M1 - 1	225.080	5	10	21.65	30638910.000	55.291	
11021294 (65%) - M1 - 2	225.080	5	10	21.66	30623314.000	55.263	
11021294 (65%) - M2 - 1	225.120	6	10	21.69	32002465.000	57.741	
11021294 (65%) - M2 - 2	225.120	6	10	21.66	32055448.000	57.837	
11021294 (65%) - M3 - 1	225.220	7	10	21.64	32440492.000	58.506	
11021294 (65%) - M3 - 2	225.220	7	10	21.65	32383952.000	58.404	
11021294 (70%) - M1 - 1	225.050	8	10	21.61	33456340.000	60.383	
11021294 (70%) - M1 - 2	225.050	8	10	21.64	33526483.000	60.510	
11021294 (70%) - M2 - 1	225.140	9	10	21.71	34651817.000	62.516	
11021294 (70%) - M2 - 2	225.140	9	10	21.58	34764735.000	62.720	
11021294 (70%) - M3 - 1	225.230	10	10	21.61	34528332.000	62.268	
11021294 (70%) - M3 - 2	225.230	10	10	21.64	34409144.000	62.053	
11021294 (75%) - M1 - 1	224.990	11	10	21.61	36653290.000	66.171	
11021294 (75%) - M1 - 2	224.990	11	10	21.64	36630099.000	66.129	
11021294 (75%) - M2 - 1	225.000	12	10	21.63	35920125.000	64.845	
11021294 (75%) - M2 - 2	225.000	12	10	21.65	35889736.000	64.790	
11021294 (75%) - M3 - 1	225.070	13	10	21.60	36761364.000	66.343	

CONTROL DE CALIDAD

CURVA DE CALIBRACIÓN DE DICLOXACILINA EN DICLOXACILINA 500 mg CÁPSULAS

11021294 (75%) - M3 - 2	225.070	13	10	21.58	36762932.000	66.345
11021294 (80%) - M1 - 1	225.010	14	10	21.57	39634634.000	71.547
11021294 (80%) - M1 - 2	225.010	14	10	21.57	39588550.000	71.464
11021294 (80%) - M2 - 1	225.060	15	10	21.55	39928219.000	72.061
11021294 (80%) - M2 - 2	225.060	15	10	21.58	39794522.000	71.820
11021294 (80%) - M3 - 1	225.160	16	10	21.61	38211478.000	68.932
11021294 (80%) - M3 - 2	225.160	16	10	21.62	38106869.000	68.743
11021294 (85%) - M1 - 1	225.030	17	10	21.55	41314080.000	74.572
11021294 (85%) - M1 - 2	225.030	17	10	21.57	41275924.000	74.503
11021294 (85%) - M2 - 1	225.070	18	10	21.57	41382696.000	74.683
11021294 (85%) - M2 - 2	225.070	18	10	21.54	41343419.000	74.612
11021294 (85%) - M3 - 1	225.120	19	10	21.55	41337162.000	74.584
11021294 (85%) - M3 - 2	225.120	19	10	21.56	41139594.000	74.227
11021294 (90%) - M1 - 1	225.070	20	10	21.56	43662127.000	78.796
11021294 (90%) - M1 - 2	225.070	20	10	21.54	43715032.000	78.892
11021294 (90%) - M2 - 1	225.190	21	10	21.53	43935945.000	79.248
11021294 (90%) - M2 - 2	225.190	21	10	21.54	43738185.000	78.891
11021294 (90%) - M3 - 1	225.190	22	10	21.51	43553595.000	78.559
11021294 (90%) - M3 - 2	225.190	22	10	21.50	43595182.000	78.634
11021294 (95%) - M1 - 1	225.050	23	10	21.48	46122828.000	83.244
11021294 (95%) - M1 - 2	225.050	23	10	21.50	46123109.000	83.245
11021294 (95%) - M2 - 1	225.080	24	10	21.50	45780643.000	82.616
11021294 (95%) - M2 - 2	225.080	24	10	21.48	45708378.000	82.485
11021294 (95%) - M3 - 1	225.070	25	10	21.49	45982981.000	82.985
11021294 (95%) - M3 - 2	225.070	25	10	21.55	45900822.000	82.836
11021294 (100%) - M1 - 1	225.220	26	10	21.50	48206790.000	86.940
11021294 (100%) - M1 - 2	225.220	26	10	21.50	48142422.000	86.824

CONTROL DE CALIDAD

CURVA DE CALIBRACIÓN DE DICLOXACILINA EN DICLOXACILINA 500 mg CÁPSULAS

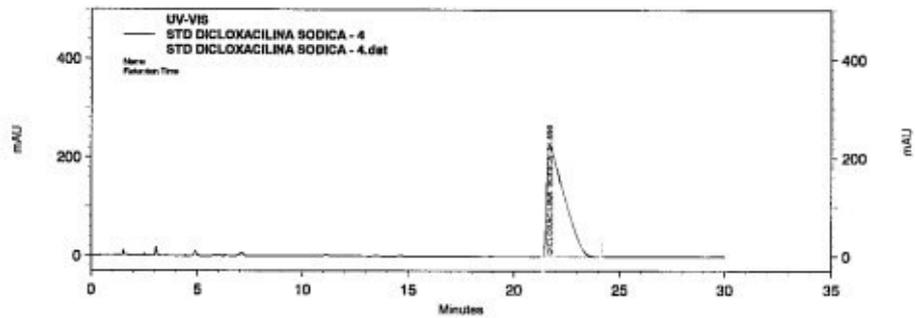
11021294 (100%) - M2 - 1	225.180	27	10	21.51	47785473.000	86.196
11021294 (100%) - M2 - 2	225.180	27	10	21.55	47749778.000	86.131
11021294 (100%) - M3 - 1	225.200	28	10	21.52	47721692.000	86.073
11021294 (100%) - M3 - 2	225.200	28	10	21.51	47606806.000	85.866
11021294 (105%) - M1 - 1	225.040	29	10	21.51	48743501.000	87.978
11021294 (105%) - M1 - 2	225.040	29	10	21.51	48735910.000	87.965
11021294 (105%) - M2 - 1	225.090	30	10	21.51	48722839.000	87.921
11021294 (105%) - M2 - 2	225.090	30	10	21.52	48790208.000	88.043
11021294 (105%) - M3 - 1	225.100	31	10	21.52	48747932.000	87.963
11021294 (105%) - M3 - 2	225.100	31	10	21.51	48715093.000	87.904
				Min:	28555173.000	51.549
				Max:	48790208.000	88.043
				Mean:	39842778.417	71.894
				Std D. ...	6540629.520	11.797
				%RSD:	16.416	16.409

8.8. Reporte HPLC de estándar de Dicloxacilina

CONTROL DE CALIDAD

VALORACIÓN DE DICLOXACILINA EN DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS

ANALISTA: R.CÓRDOVA
 INSTRUMENTO: LCU1 (Offline) CC - UC 102
 METODO: C:\ FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Method\DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS.met
 SECUENCIA: C:\ FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Sequence\DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS\09-12-2014.seq
 DATA DE LA MUESTRA: C:\ FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Data\DICLOXACILINA CAPSULAS\11025444 - 11027364 - 11027044\STD DICLOXACILINA SODICA - 4.dat
 FECHA DE ANALISIS: 09/12/2014 14:12:37
 MUESTRA: STD DICLOXACILINA SODICA - 4
 VIAL: 171 VOLUMEN DE INYECCIÓN: 10 µL



UV-VIS Results			
Name	Retention Time	Area	FACTOR STD
DICLOXACILINA SODICA	21.699	51910844	20230.640 CAL
Totals		51910844	20230.640 CAL

 ---< General Method Parameters >-----

No items selected for this section

 ---< UV-VIS >-----

No items selected for this section

Performance Parameters

 Calculate Performance Parameters: Yes
 Unretained Peak Time: 1 (Minutes)
 Column Length (Meters): 0.25 (Meters)
 Particle Diameter: 5.000 (Microns)
 Column Serial Number: 720792-15
 Column Installation Date: 09-12-2014
 Column Description: Luna 5u C18 (2) 250 mm x 4,6 mm Lote: 5291-125
 USP Calculation Method: Enabled

VALORACIÓN DE DICLOXACILINA EN DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS

SECUENCIA: C:\FARMACIA\PRIMA 2014\Secuencia\DICLOXACILINA 600 mg CAPSULAS\09_12_2014.seq
 ANALISTA: R. GONZALEZ

UF-725
 Sample ID

Sample ID	Peso	Vial	Volumen	RT	DICLOXACILINA SODICA	DICLOXACILINA SODICA	DICLOXACILINA SODICA	FACTOR STD
					Area			
STD DICLOXACILINA SODICA - 3	22.470	171	10	21.71	51983651.000			20230.640
STD DICLOXACILINA SODICA - 4	22.470	171	10	21.70	51910844.000			20230.640
STD DICLOXACILINA SODICA - 5	22.470	171	10	21.70	51930487.000			20230.640
STD DICLOXACILINA SODICA - 6	22.470	171	10	21.69	52032466.000			20230.640
STD DICLOXACILINA SODICA - 7	22.470	171	10	21.68	51939061.000			20230.640

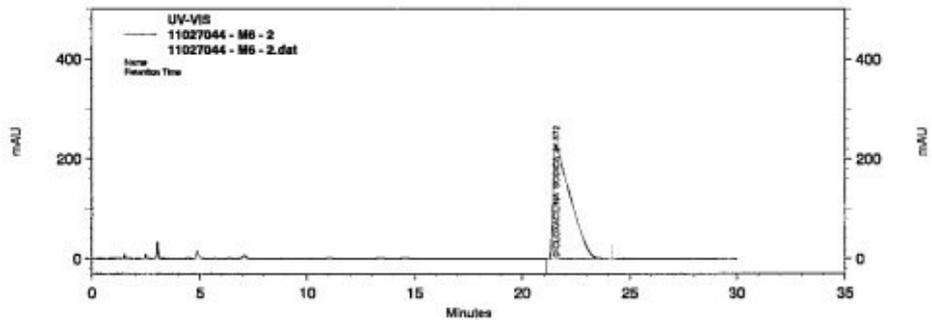
Min:	21.68	20230.640
Max:	21.71	20230.640
Mean:	21.70	20230.640
Std Dev:	0.01	0.000
%RSD:	0.04	0.000

8.9. Reporte HPLC de Producto terminado Lote 11027044

CONTROL DE CALIDAD

VALORACIÓN DE DICLOXACILINA EN DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS

ANALISTA: R.CÓRDOVA
INSTRUMENTO: LCU1 (Offline) CC - UC 102
METODO: C:\ FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Method\DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS.met
SECUENCIA: C:\ FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Sequence\DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS\09-12-2014.seq
DATA DE LA MUESTRA: C:\ FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Data\DICLOXACILINA CAPSULAS\11025444 - 11027364 - 11027044\11027044 - M6 - 2.dat
FECHA DE ANALISIS: 10/12/2014 10:37:22
MUESTRA:11027044 - M6 - 2
VIAL: 189 **VOLUMEN DE INYECCIÓN:** 10 uL



UV-VIS Results			
Name	Retention Time	Area	%
DICLOXACILINA SODICA	21.572	50489823	87.425
Totals		50489823	87.425

 ---< General Method Parameters >-----

No items selected for this section

 ---< UV-VIS >-----

No items selected for this section

Performance Parameters

Calculate Performance Parameters: Yes
 Unretained Peak Time: 1 (Minutes)
 Column Length (Meters): 0.25 (Meters)
 Particle Diameter: 5.000 (Microns)
 Column Serial Number: 720792-15
 Column Installation Date: 09-12-2014
 Column Description: Luna 5u C18 (2) 250 mm x 4,6 mm Lote: 5291-125
 USP Calculation Method: Enabled

CONTROL DE CALIDAD

VALORACIÓN DE DICLOXACILINA EN DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS

SECUENCIA: C.V. FARMACIA MATERIA PRIMA 2014 Seguimiento DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS 09-12-2014.sno
 ANALISTA: B. GONZALEZ

Sample ID	Peso	Vial	Volumen	RT	DICLOXACILINA SODICA	DICLOXACILINA SODICA	Area	DICLOXACILINA SODICA	%
11027044 - M1 - 1	224.890	184	10	21.60			50767278.000		87.928
11027044 - M1 - 2	224.890	184	10	21.59			50813615.000		88.009
11027044 - M2 - 1	224.890	185	10	21.58			50876806.000		88.118
11027044 - M2 - 2	224.890	185	10	21.57			50777472.000		87.946
11027044 - M3 - 1	224.880	186	10	21.58			50639546.000		87.711
11027044 - M3 - 2	224.880	186	10	21.58			50582248.000		87.612
11027044 - M4 - 1	224.970	187	10	21.58			50667502.000		87.724
11027044 - M4 - 2	224.970	187	10	21.57			50724474.000		87.823
11027044 - M5 - 1	224.770	188	10	21.56			50604283.000		87.693
11027044 - M5 - 2	224.770	188	10	21.57			50503289.000		87.518
11027044 - M6 - 1	224.950	189	10	21.56			50612357.000		87.637
11027044 - M6 - 2	224.950	189	10	21.57			50489823.000		87.425

Min: 21.56
 Max: 21.60
 Mean: 21.58
 Std Dev: 0.01
 %RSD: 0.05

50489823.000
 50876806.000
 50671557.750
 122057.131
 0.241

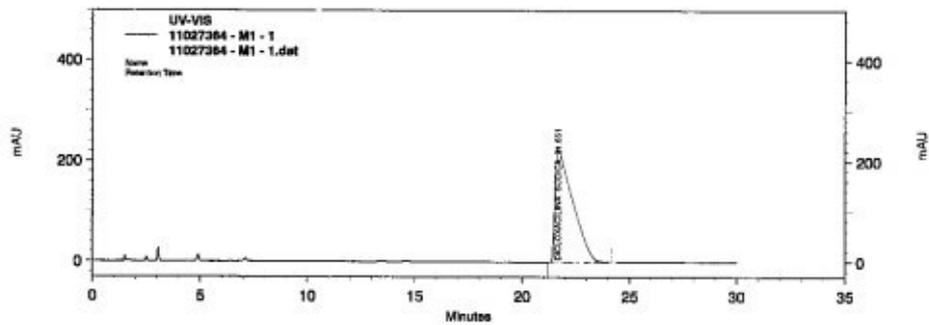
87.425
 88.118
 87.762
 0.207
 0.236

8.10. Reporte HPLC de Producto terminado Lote 11027364

CONTROL DE CALIDAD

VALORACIÓN DE DICLOXACILINA EN DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS

ANALISTA: R.CÓRDOVA
INSTRUMENTO: LCU1 (Offline) CC - UC 102
METODO: C:\FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Method\DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS.met
SECUENCIA: C:\FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Sequence\DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS\09-12-2014.seq
DATA DE LA MUESTRA: C:\FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Data\DICLOXACILINA CAPSULAS\11025444 - 11027364 - 11027044\11027364 - M1 - 1.dat
FECHA DE ANALISIS: 09/12/2014 22:34:56
MUESTRA: 11027364 - M1 - 1
VIAL: 178 **VOLUMEN DE INYECCIÓN:** 10 uL



UV-VIS Results			
Name	Retention Time	Area	%
DICLOXACILINA SODICA	21.651	51219122	88.679
Totals		51219122	88.679

 ---< General Method Parameters >-----

No items selected for this section

 ---< UV-VIS >-----

No items selected for this section

Performance Parameters

Calculate Performance Parameters: Yes
 Unretained Peak Time: 1 (Minutes)
 Column Length (Meters): 0.25 (Meters)
 Particle Diameter: 5.000 (Microns)
 Column Serial Number: 720792-15
 Column Installation Date: 09-12-2014
 Column Description: Luna Su C18 (2) 250 mm x 4,6 mm Lote: 5291-125
 USP Calculation Method: Enabled

SECUENCIA: C- FARMACIA MATERIA PRIMA 2014 Secuencia DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS 108-12/2014 seq
 ANALISTA: P. COLODIA
 UV-VIS
 Sample ID

Sample ID	Peak	Val	Velarea	RT	Area	DICLOXACILINA SODICA	DICLOXACILINA SODICA	DICLOXACILINA SODICA	%
11027364 - M1 - 1	224.970	178	10	21.65	51219122.000				88.679
11027364 - M1 - 2	224.970	178	10	21.65	51165201.000				88.586
11027364 - M2 - 1	224.840	179	10	21.65	51085248.000				88.499
11027364 - M2 - 2	224.840	179	10	21.66	51113366.000				88.548
11027364 - M3 - 1	224.860	180	10	21.64	50997240.000				88.338
11027364 - M3 - 2	224.860	180	10	21.63	51046097.000				88.423
11027364 - M4 - 1	224.960	181	10	21.61	51241255.000				88.722
11027364 - M4 - 2	224.960	181	10	21.61	51214738.000				88.676
11027364 - M5 - 1	224.860	182	10	21.61	51021403.000				88.380
11027364 - M5 - 2	224.860	182	10	21.60	51070159.000				88.465
11027364 - M6 - 1	224.860	183	10	21.60	51101691.000				88.519
11027364 - M6 - 2	224.860	183	10	21.60	51109432.000				88.533
Min: 21.60 Max: 21.66 Mean: 21.63 Std Dev: 0.02 %RSD: 0.11									
					50997240.000				88.338
					51241255.000				88.722
					51115412.667				88.531
					79618.191				0.120
					0.156				0.136

8.11. Reporte HPLC de Producto terminado Lote 11025444

CONTROL DE CALIDAD

VALORACIÓN DE DICLOXACILINA EN DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS

ANALISTA: R.CÓRDOVA

INSTRUMENTO: LCUI (Offline) CC - UC 102

METODO: C:\FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Method\DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS.met

SECUENCIA: C:\FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Sequence\DICLOXACILINA 500 mg

CAPSULAS\09-12-2014.seq

DATA DE LA MUESTRA: C:\FARMA\MATERIA PRIMA 2014\Data\DICLOXACILINA

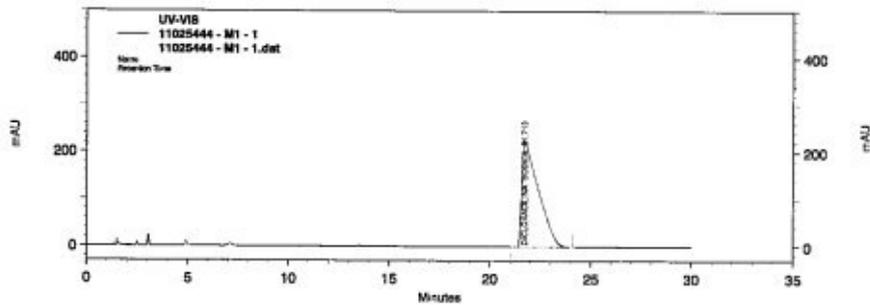
CAPSULAS\11025444 - 11027364 - 11027044\11025444 - M1 - 1.dat

FECHA DE ANALISIS: 09/12/2014 16:18:22

MUESTRA:11025444 - M1 - 1

VIAL: 172

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 10 uL



UV-VIS Results

Name	Retention Time	Area	%
DICLOXACILINA SODICA	21.713	51203796	88.669
Totals		51203796	88.669

-----< General Method Parameters >-----

No items selected for this section

-----< UV-VIS >-----

No items selected for this section

Performance Parameters

 Calculate Performance Parameters: Yes
 Unretained Peak Time: 1 (Minutes)
 Column Length (Meters): 0.25 (Meters)
 Particle Diameter: 5.000 (Microns)
 Column Serial Number: 720792-15
 Column Installation Date: 09-12-2014
 Column Description: Luna 5u C18 (2) 250 mm x 4,6 mm Lote: 5291-125
 USP Calculation Method: Enabled

CONTROL DE CALIDAD

VALORACIÓN DE DICLOXACILINA EN DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS

SECUENCIA: CA - FARMAMATERIA PRIMA 2014 (Sequencia) DICLOXACILINA 500 mg CAPSULAS 09-12-2014.seq
 ANALISTA: B. GÓMEZ
 UV-VIS
 Sample ID

Peso Vial Volumen RT Area %
 DICLOXACILINA SODICA DICLOXACILINA SODICA DICLOXACILINA SODICA

Sample ID	Peso	Vial	Volumen	RT	Area	%
11025444 - M1 - 1	224.930	172	10	21.71	51203796.000	88.669
11025444 - M1 - 2	224.930	172	10	21.70	51073405.000	88.443
11025444 - M2 - 1	224.930	173	10	21.70	51232659.000	88.719
11025444 - M2 - 2	224.930	173	10	21.69	51348345.000	88.919
11025444 - M3 - 1	224.840	174	10	21.68	51263113.000	88.807
11025444 - M3 - 2	224.840	174	10	21.68	51290075.000	88.854
11025444 - M4 - 1	224.950	175	10	21.68	51152901.000	88.573
11025444 - M4 - 2	224.950	175	10	21.66	51234778.000	88.714
11025444 - M5 - 1	224.950	176	10	21.69	51207606.000	88.667
11025444 - M5 - 2	224.950	176	10	21.68	51165084.000	88.594
11025444 - M6 - 1	225.010	177	10	21.67	51248261.000	88.714
11025444 - M6 - 2	225.010	177	10	21.68	51205517.000	88.640

Min:	21.66
Max:	21.71
Mean:	21.69
Std Dev:	0.01
%RSD:	0.07

Min:	51073405.000
Max:	51348345.000
Mean:	51218795.000
Std Dev:	70088.029
%RSD:	0.137

8.12. Reporte NIR Validación/Selectividad Dicloxacilina

REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

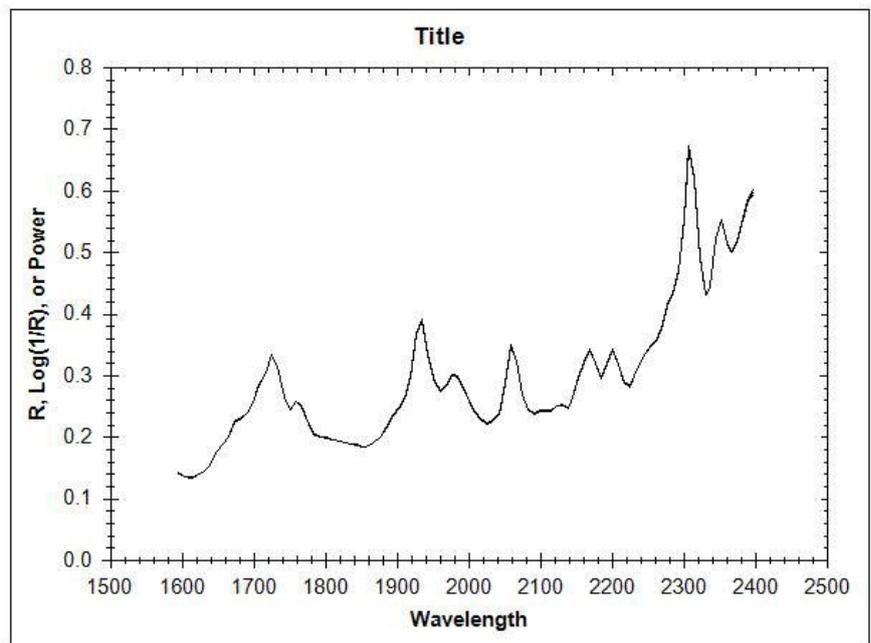
DATE: 20/12/2014

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan Hora	Scan Fecha	ID Resultado	Group ID						Recon ID
					Etapa	Parametro	Analista	N Analisis	Producto	
969	09:00:23	20/12/2014	87.179829	DICLO	MP061-14	Selectividad	R.CORDOVA	AP00206	Dicloxacilina 105%	2.02E+
970	09:00:27	20/12/2014	87.800877	DICLO	MP061-14	Selectividad	R.CORDOVA	AP00206	Dicloxacilina 105%	2.02E+
971	09:00:30	20/12/2014	88.138442	DICLO	MP061-14	Selectividad	R.CORDOVA	AP00206	Dicloxacilina 105%	2.02E+
972	09:00:34	20/12/2014	87.617653	DICLO	MP061-14	Selectividad	R.CORDOVA	AP00206	Dicloxacilina 105%	2.02E+
973	09:00:38	20/12/2014	88.103429	DICLO	MP061-14	Selectividad	R.CORDOVA	AP00206	Dicloxacilina 105%	2.02E+

Concentracion promedio: _____



8.13. Reporte NIR Validación/Selectividad Estearato de Magnesio

REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

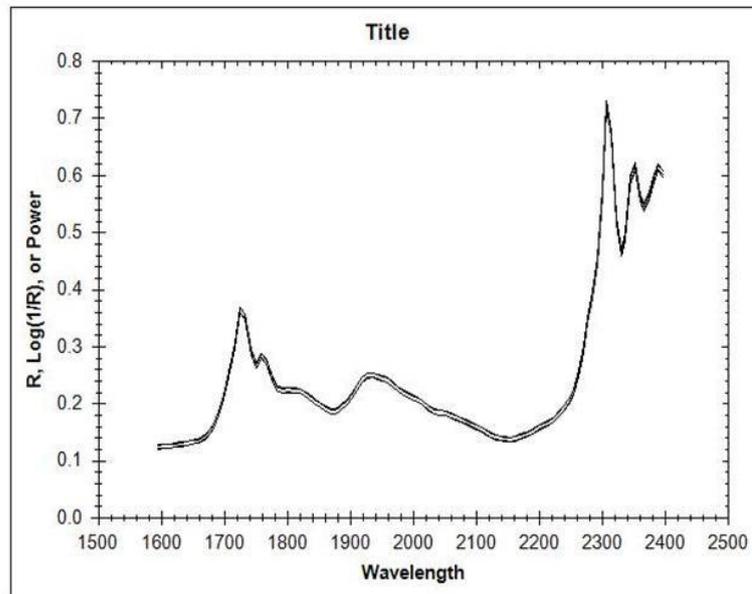
DATE: 03/01/2015

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan	Scan	ID	Group						Record
	Hora	Fecha	Resultado	ID	Etap	Parametro	Analista	N Analisis	Producto	ID
1575	11:19:38	03/01/2015	41.281464	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Estearato de Magnesio	2.02E+17
1576	11:19:42	03/01/2015	41.408794	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Estearato de Magnesio	2.02E+17
1577	11:19:48	03/01/2015	40.95214	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Estearato de Magnesio	2.02E+17
1578	11:19:52	03/01/2015	40.575209	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Estearato de Magnesio	2.02E+17
1579	11:19:56	03/01/2015	40.934551	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Estearato de Magnesio	2.02E+17

Concentracion promedio: _____



8.14. Reporte NIR Validación/Selectividad Dióxido de silicio

REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

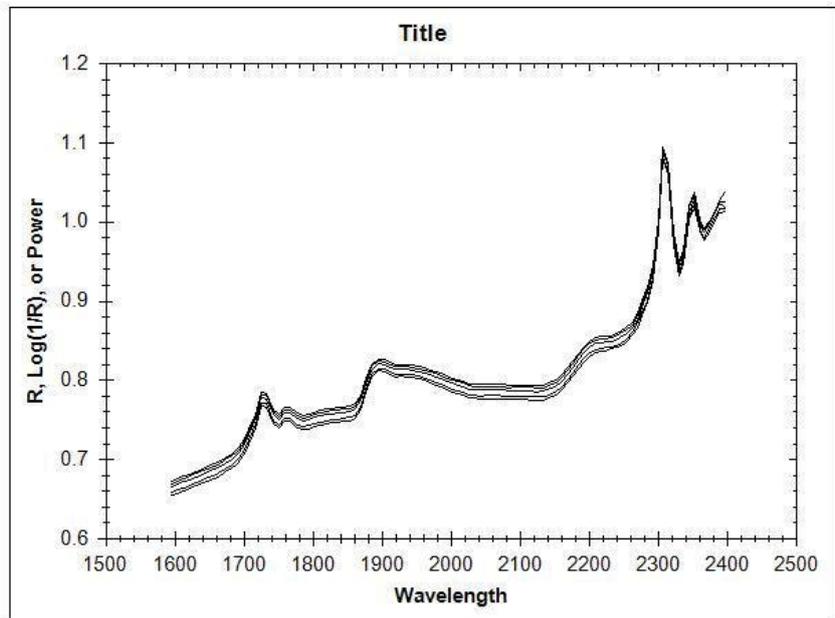
DATE: 03/01/2015

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan	Scan	ID	Group						Record
	Hora	Fecha	Resultado	ID	Etap	Parametro	Analista	N Analisis	Producto	ID
1581	11:18:49	03/01/2015	Under Range	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Dioxido de silicio	2.02E+17
1582	11:18:54	03/01/2015	Under Range	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Dioxido de silicio	2.02E+17
1583	11:19:03	03/01/2015	Under Range	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Dioxido de silicio	2.02E+16
1584	11:19:08	03/01/2015	Under Range	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Dioxido de silicio	2.02E+16
1585	11:19:12	03/01/2015	Under Range	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Dioxido de silicio	2.02E+17

Concentracion promedio: _____



8.15. Reporte NIR Validación/Selectividad Mezcla de excipientes

REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

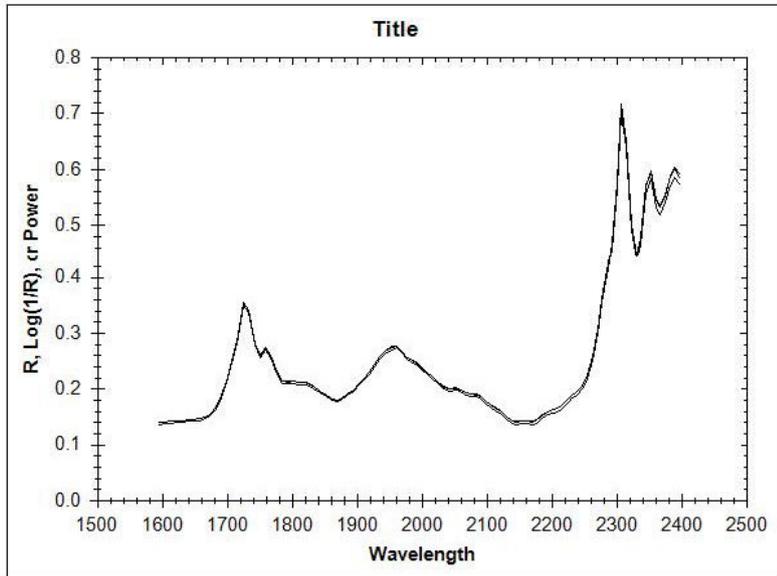
DATE: 03/01/2015

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan	Scan	ID	Group						Record
	Hora	Fecha	Resultado	ID	Etap	Parametro	Analista	N Analisis	Producto	ID
1175	09:25:44	03/01/2015	Under Range	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Excipientes	2.02E+16
1176	09:25:50	03/01/2015	Under Range	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Excipientes	2.02E+16
1177	09:25:54	03/01/2015	Under Range	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Excipientes	2.02E+16
1178	09:25:57	03/01/2015	Under Range	DICLO	Selectividad	Selectividad	R.CORDOVA	AP00224	Excipientes	2.02E+16

Concentracion promedio: _____



8.16. Reporte NIR Validación/ Exactitud al 95%,100% y 105%

REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

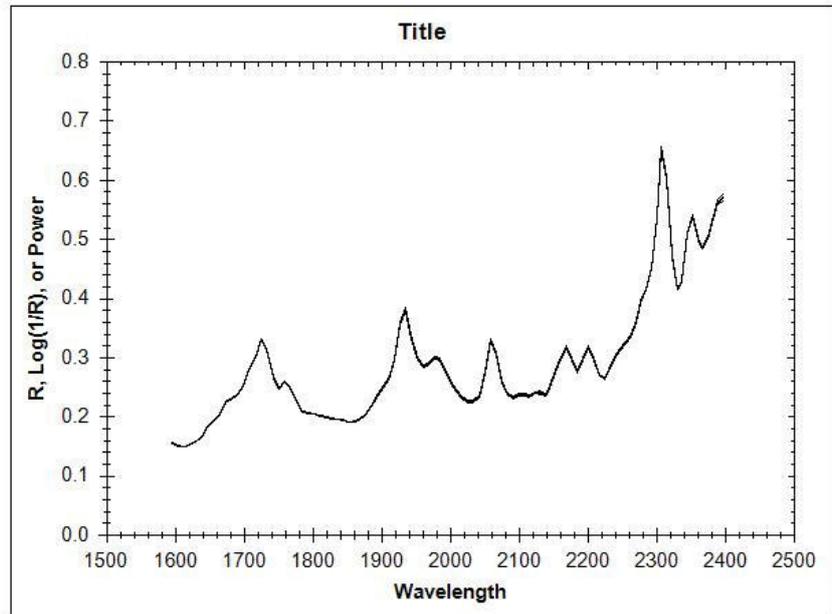
DATE: 20/12/2014

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan	Scan	ID	Group						Record
	Hora	Fecha	Resultado	ID	Etap	Parametro	Analista	N Analisis	Producto	ID
813	08:40:54	20/12/2014	83.541438	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00204	Dicloxacilina 95%	2.01501E+16
814	08:40:58	20/12/2014	82.916134	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00204	Dicloxacilina 95%	2.01501E+16
815	08:41:04	20/12/2014	83.496292	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00204	Dicloxacilina 95%	2.01501E+16
816	08:41:08	20/12/2014	83.411048	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00204	Dicloxacilina 95%	2.01501E+16
817	08:41:12	20/12/2014	83.308148	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00204	Dicloxacilina 95%	2.01501E+16

Concentracion promedio: _____



REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

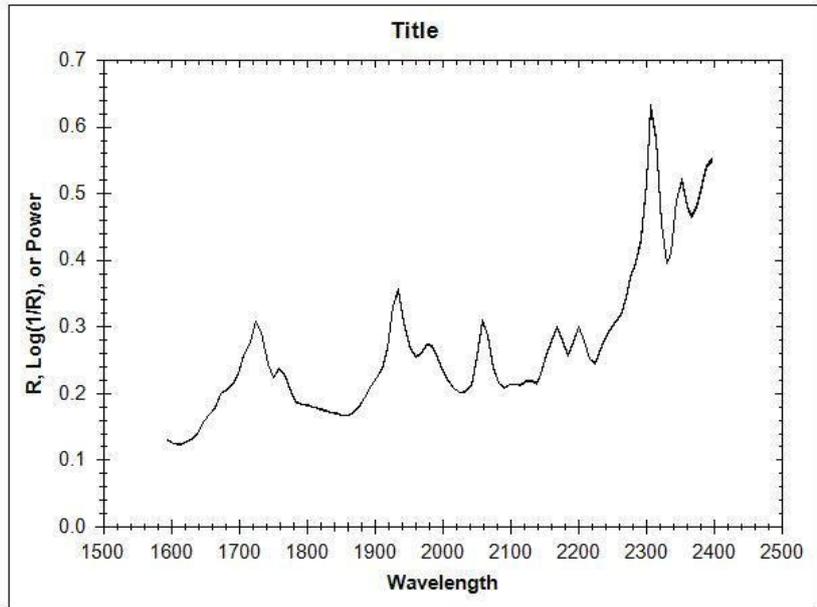
DATE: 20/12/2014

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan	Scan	ID	Group						Record
	Hora	Fecha	Resultado	ID	Etap	Parametro	Analista	N Analisis	Producto	ID
878	08:50:37	20/12/2014	85.537119	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00205	Dicloxacilina 100%	2.02E+16
879	08:50:43	20/12/2014	85.882066	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00205	Dicloxacilina 100%	2.02E+16
880	08:50:48	20/12/2014	85.923638	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00205	Dicloxacilina 100%	2.02E+16
881	08:50:52	20/12/2014	85.343874	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00205	Dicloxacilina 100%	2.02E+16
882	08:50:57	20/12/2014	86.257174	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00205	Dicloxacilina 100%	2.02E+16

Concentracion promedio: _____



REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

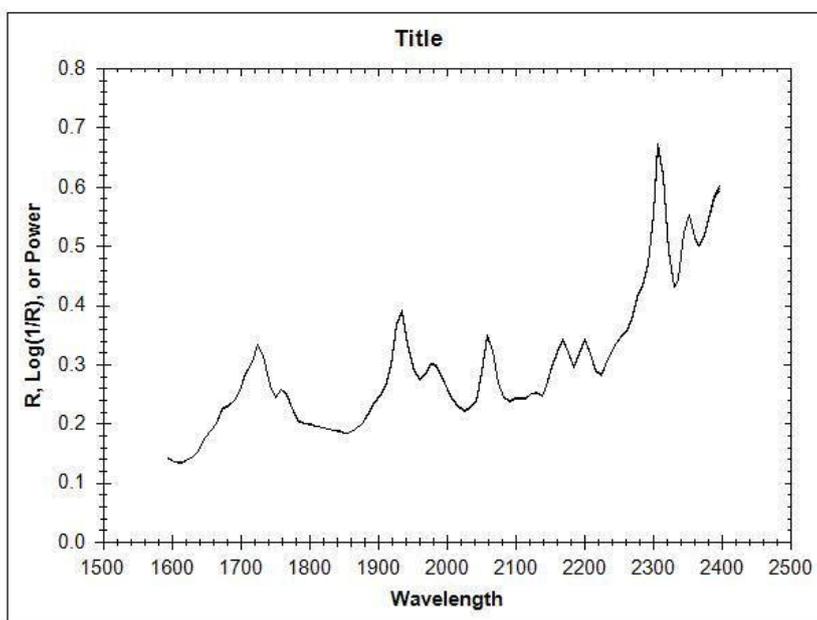
DATE: 20/12/2014

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan	Scan	ID	Group						Record
	Hora	Fecha	Resultado	ID	Etapas	Parametro	Analista	N Analisis	Producto	ID
969	09:00:23	20/12/2014	87.179829	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00206	Dicloxacilina 105%	2.02E+15
970	09:00:27	20/12/2014	87.800877	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00206	Dicloxacilina 105%	2.02E+15
971	09:00:30	20/12/2014	88.138442	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00206	Dicloxacilina 105%	2.02E+15
972	09:00:34	20/12/2014	87.617653	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00206	Dicloxacilina 105%	2.02E+15
973	09:00:38	20/12/2014	88.103429	DICLO	MP061-14	Exactitud	R.CORDOVA	AP00206	Dicloxacilina 105%	2.02E+15

Concentracion promedio: _____



8.17. Reporte NIR Validación/ Repetibilidad

REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

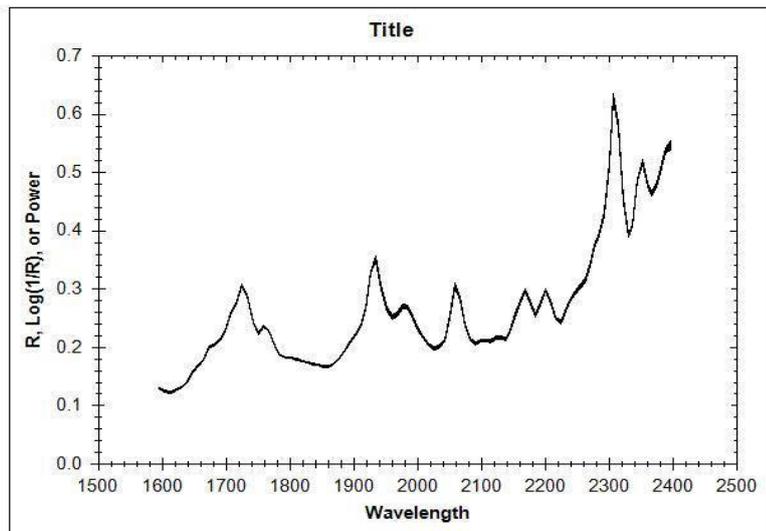
DATE: 20/12/2014

OQ Status: Pass PQ Status:Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan Hora	Scan Fecha	ID Resultado	Group ID	Etapa	Parametro	Analista	N Analisis	Producto	Record ID
876	08:50:28	20/12/2014	86.892969	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
877	08:50:33	20/12/2014	85.902351	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
878	08:50:37	20/12/2014	85.537119	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
879	08:50:43	20/12/2014	85.882066	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
880	08:50:48	20/12/2014	85.923638	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
881	08:50:52	20/12/2014	85.343874	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
882	08:50:57	20/12/2014	86.257174	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
883	08:51:01	20/12/2014	86.054399	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+15
884	08:51:05	20/12/2014	85.818483	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+15
885	08:51:09	20/12/2014	86.369105	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+15
886	08:51:14	20/12/2014	85.698586	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
887	08:51:18	20/12/2014	86.173577	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
888	08:51:21	20/12/2014	86.054641	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
889	08:51:25	20/12/2014	86.616712	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
890	08:51:29	20/12/2014	86.586843	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
891	08:51:38	20/12/2014	86.860699	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
892	08:51:42	20/12/2014	86.878773	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
893	08:51:46	20/12/2014	86.947309	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
894	08:51:50	20/12/2014	87.967135	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
895	08:51:53	20/12/2014	87.655709	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
896	08:51:57	20/12/2014	86.967454	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
897	08:52:01	20/12/2014	87.163016	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+15
898	08:52:04	20/12/2014	87.748015	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+15
899	08:52:08	20/12/2014	88.061102	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+15
900	08:52:12	20/12/2014	86.721876	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
901	08:52:15	20/12/2014	87.990745	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
902	08:52:19	20/12/2014	87.643669	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
903	08:52:22	20/12/2014	87.360756	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
904	08:52:26	20/12/2014	87.37657	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
905	08:52:30	20/12/2014	88.309071	DICLO	MP 061-14	Repetibilidad	R.CORDOVA	AP00209	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16

Concentracion promedio: _____



8.18. Reporte NIR Validación/ Precisión intermedia Dicloxacilina
100%

REPORTE CUANTIFICACION NIR

Phazir Serial Number: 1318

Application: Dicloxacilina Cuantificacion 2014#pbe

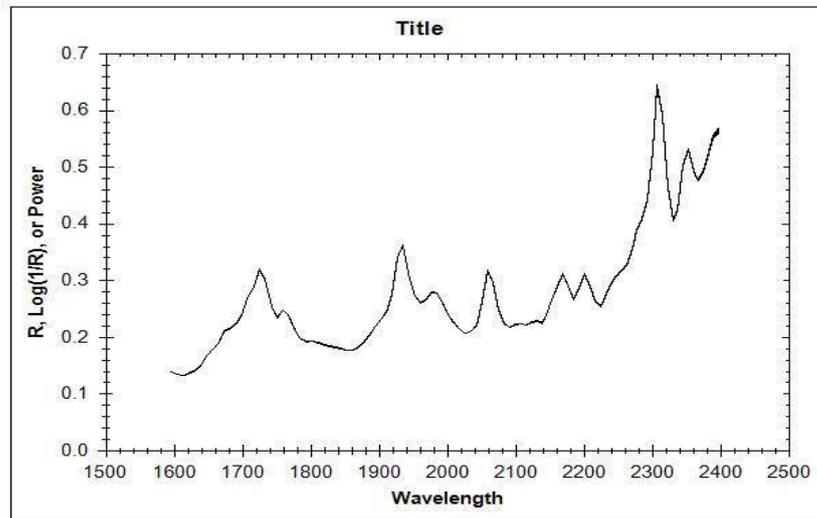
DATE: 20/12/2014

OQ Status: Pass PQ Status: Pass

Measurement Summary

Measurement	Scan	Scan	ID	Group						Record
	Hora	Fecha	Resultado	ID	Etap	Parametro	Analista	N Analisis	Producto	ID
922	08:53:37	20/12/2014	87.743888	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
923	08:53:41	20/12/2014	87.651704	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
924	08:53:45	20/12/2014	86.88685	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
925	08:53:49	20/12/2014	87.540556	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
926	08:53:52	20/12/2014	87.723579	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
927	08:53:57	20/12/2014	88.044087	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
928	08:54:01	20/12/2014	87.036356	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+15
929	08:54:05	20/12/2014	86.4466	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+15
930	08:54:09	20/12/2014	86.714191	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+15
931	08:54:13	20/12/2014	86.808768	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
932	08:54:16	20/12/2014	86.449272	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
933	08:54:20	20/12/2014	87.051611	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
934	08:54:24	20/12/2014	88.102521	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
935	08:54:29	20/12/2014	86.964201	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
936	08:54:32	20/12/2014	87.532374	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
937	08:54:36	20/12/2014	87.862131	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
938	08:54:41	20/12/2014	87.218795	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
939	08:54:45	20/12/2014	85.985157	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
940	08:54:48	20/12/2014	87.482925	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16
941	08:54:52	20/12/2014	87.909607	DICLO	MP 061-14	Precision	Analista 2	AP00210	DICLOXACILINA 100%	2.02E+16

Concentracion promedio: _____



Figuras:



Fig. N°25: Muestra para curva de Calibración de Dicloxacilina.



Fig. N°26: Muestra para curva de Calibración de Dicloxacilina.



Fig. N°27: Muestra para Dicloxacilina Producto Terminado.



Fig. N°28: Muestra para curva de Dicloxacilina Producto Terminado



Fig. N°29: Viales con muestra de Dicloxacilina Producto Terminado.



Fig. N°30: Equipo HPLC



Fig. N°31: Equipo Phazir



Fig. N°32: Escaneo en el equipo NIR de mezcla de excipientes.