

46 2e1
Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Química

“ ESTUDIO COMPARATIVO PARA LA DETERMINACION DE AMOXICILINA EN DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS ”

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN TESIS

MARCIANA ESTRADA GONZALEZ

Químico Farmacéutico Biólogo

1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

- I *Introducción y objetivo.*
- II *Generalidades sobre amoxicilina trihidrato*
 - a) *Propiedades químicas*
 - b) *Propiedades físicas*
 - c) *Métodos de análisis*
 - d) *Farmacocinética y usos*
- III *Generalidades sobre estadística*
 - a) *Estadística*
 - b) *Prueba T de Student*
 - c) *Análisis de regresión*
 - d) *Análisis de varianza*
 - e) *Error sistemático*
- IV *Métodos y materiales*
 - a) *Método yodométrico*
 - b) *Método microbiológico*
- V *Parte experimental*
 - 1. - *Placebo adicionado*
 - a) *Método yodométrico cálculos y resultados*
 - b) *Método microbiológico cálculos y resultados*
 - 2. - *Comparación de métodos "T de Student"*
 - Cálculos y resultados*
- VI *Conclusiones*
- VII *Bibliografía*

1 INTRODUCCION

Uno de los mayores obstáculos que enfrenta el químico analista, es como hacer posible el mejor uso, de la gran cantidad de métodos y procedimientos que aparecen en la literatura. El analista se enfrenta casi a diario con el reto de mejorar los procedimientos analíticos, ésta situación es expuesta por la reciente definición de químico analista (") Persona calificada para producir información apropiada sobre materiales y óptimos caminos en un proceso (").

Uno de los caminos más simples, es comparar los métodos según sus características peculiares, eligiendo el que tenga características más recomendables, como ser costeable, rápido, que proporcione mejores resultados y que se adapte a las necesidades del laboratorio; un prerrequisito para hacer esta comparación es que los métodos deben ser exactos y lineales, además de estimar los diferentes tipos de error ya sean de método ó al azar, y la proporción de cada uno de ellos. (1,2)

W.S.Gosset químico Irlandés reconoció que con frecuencia es imposible realizar un gran número de observaciones en el laboratorio, y por ésta razón las pruebas estadísticas fundadas en la distribución normal llevaría al químico a falsas conclusiones, basandose en esto, en 1908 publicó bajo el pseudónimo de Student un trabajo titulado "El error probable de una media"; en parte por consideraciones teoricas y en parte por el uso de muestras aleatorias Student demostró que la distribución de T es el fundamento en el que estan basadas las pruebas de significancia que comprenden la comparación de dos promedios de muestras pequeñas y solo dependen del tamaño de la muestra (n). (3)

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es analizar estadísticamente mediante la prueba T de Student la significancia que existe entre los métodos de valoración microbiológica y yodométrica de amoxicilina trihidrato en diferentes formas farmacéuticas tales como cápsulas, tabletas y suspensión. La comparación estadística se realiza sobre 10 lotes diferentes de producción de cada forma farmacéutica.

Con el objeto de saber que tan sensibles son los métodos y si son capaces de detectar si el lote tiene mayor o menor concentración de amoxicilina especificada la linealidad de los métodos se realiza utilizando placebos adicionados, por cada forma farmacéutica y los resultados se analizan estadísticamente mediante el análisis de la varianza.

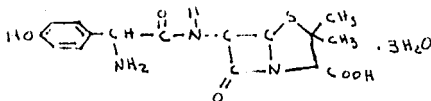
II GENERALIDADES SOBRE AMOXICILINA TRIHIDRATO

a) Propiedades Químicas

Nombre(s) químico(s)

6-((amino(4-hidroxifenil)acetil)-amino)-3,3 dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo(3.2.0) heptano-2-ácido carboxílico, trihidrato.
(-)-6-(2-amino-2-(p-hidroxifenil)acetamido)-3,3 dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo(3.2.0) heptano-2-ácido carboxílico, trihidrato.
6-(D(-)-amino-p-hidroxifenilacetamido) ácido penicilámico trihidrato.
Hidroxiampicilina.

Fórmula y peso molecular



C16 H19 N3 O5 S.3H2O

PM 419.46

Apariencia color y olor

La amoxicilina trihidrato es un polvo cristalino blanco ó casi blanco. Una de las pruebas requeridas para su certificación es la observación de sus cristales birrefringentes típicos de todas las penicilinas, con olor característico como tipo sulfuroso.

b) Propiedades Físicas

La absorción al ultravioleta determinada sobre una solución al 0.1% en etanol presenta máximas a 230 nm 10854, a 274 nm 1400; en HCl 0.1N a 229 nm 9500, a 272 nm 1080; en KOH 0.1N a 248 nm 2200 a 291 nm 3000.

Rotación óptica

$$[\alpha]_D^{20} + 246^{\circ} \quad (4.5)$$

Espectro infrarrojo

La amoxicilina trihidrato dispersa en una pastilla de bromuro de potasio presenta los grupos funcionales a las siguientes frecuencias.

<u>Grupo funcional</u>	<u>Frecuencia cm^{-1}</u>
OH	3550-3400
+	
NH ₃	3200-2500
B-lactámico C=O	1776
Amida I C=O	1688
-	
COO	1582
Anillo aromático	1519

Solubilidad

<u>Solvente</u>	<u>mg/ml</u>
Agua	Aprox. 4
Metanol	7.5
Etanol absoluto	3.4
Acetona	1.3

Dioxano	O.S	
Acetato de etilo	insoluble	
Hexano	insoluble	
Aceto nitrilo	insoluble	
Benceno	insoluble	(6)

Evidencia farmacológica

La amoxicilina fue sintetizada y patentada varios años después que la ampicilina. En ese tiempo muchas investigaciones estaban dirigidas hacia la ampicilina, transformándola en la penicilina más popular. Una serie de artículos presentados en 1970 y publicados en 1971, enfocaron la atención sobre la amoxicilina. Neu y Winshell reportaron inicialmente que la amoxicilina y la ampicilina, tenían un espectro antibacterial equivalente, y además era mejor absorbida que la ampicilina, produciéndose niveles en suero más altos. Estos estudios fueron apoyados por los trabajos de Sutherland, R., y Rolinson presentados en 1971. (7)

c) Métodos de análisis

Las especificaciones requeridas por el C.F.R. para amoxicilina trihidrato incluyen: potencia 900-1050 mcg/mg sobre base anhidra.

- 1) Descripción: debe ser cristalina
- 2) Agud, Método 1 : 11.5%-14.5%
- 3) pH, 2 mg/ml: 3.5-6.0
- 4) Identificación positiva en el infrarrojo

- 5) Debe pasar prueba de seguridad
- 6) Valoración ácido base: con metóxido de litio y ácido perclórico.
- 7) Valoración yodométrica que debe ser concluyente.
- 8) Valoración colorimétrica: con hidroxil amina.
- 9) Valoración microbiológica: usando Sarcina lutea por difusión en agar.

Después de las pruebas anteriores, los productos elaborados con amoxicilina trihidrato deben ser sometidos para su certificación a la F.D.A. (en México a la S.S.A.). Los productos en el mercado deben cumplir con las siguientes especificaciones:

Cápsulas

- 1) Humedad
- 2) Identidad por cromatografía en capa fina.
- 3) Valoración
- 4) Disolución

Tabletas

- 1) humedad
- 2) Identidad por cromatografía en capa fina.
- 3) Valoración.

Suspensiones

- 1) Humedad
- 2) Identidad por cromatografía en capa fina. ,
- 3) Valoración.
- 4) pH

Hay otros procedimientos analíticos propuestos para amoxicilina similares a los métodos publicados para otras penicilinas, éstos

- incluyen .

- 1) Medidas de absorción al ultra violeta a 320 nm, del ácido penicilénico de la amoxicilina formado en presencia de ácido y Cu^{2+} .
- 2) Método espectrofluorométrico usando la reacción con formaldehído y midiendo a 430 nm después de excitación a 366 nm.
- 3) Método por cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), parece ser un excelente procedimiento cromatográfico cuantitativo para amoxicilina y en un futuro se espera que sea un procedimiento oficial. (8,9)

ESTABILIDAD DE LA AMOXICILINA

La degradación de la amoxicilina es típica de la hidrólisis de todas las penicilinas. En condiciones alcalinas se descompone inicialmente abriendo su anillo B lactámico hasta ácido peniciloico, en esto se basa la valoración de absorción de yodo y la reacción de hidroxilamina, el ácido peniciloico finalmente pierde CO_2 y forma ácido peniloico. La amoxicilina en medio ácido se hidroliza para formar ácido penicilénico que absorbe a 320 nm, esta hidrólisis ha sido la base para la determinación de ampicilina y amoxicilina. A pesar de que las penicilinas semisintéticas, están hechas de ácido 6-amino penicilámico (6-APA), este no se encuentra como producto de degradación. En presentaciones orales la amoxicilina se presenta en suspensión insoluble a 125, 250, 500 mg/5ml, después de 2 semanas a temperatura ambiente ó a 4 grados centígrados tiene no menos del 90% de su actividad, en cápsulas y tabletas permanece con su actividad hasta 5 años, pero la fecha de caducidad generalmente es de 3

años. (10)

Farmacocinética y distribución

La amoxicilina es una penicilina semisintética, susceptible a la penicilinasas de amplio espectro, con actividad contra microorganismos como H. influenzae, E. coli, P. mirabilis, Staph. aureus, Strep. pneumoniae, S. fecalis, N. gonorrhoeae, Klebsiella, Salmonella y S. marcescens.

La amoxicilina es estable en medio ácido, se absorbe del tracto gastrointestinal en forma más rápida que la ampicilina, las concentraciones plasmáticas máximas son de dos a dos veces y media mayores que la ampicilina; por vía oral se absorbe cerca del 100%. Una dosis oral de 250 mg produce una concentración plasmática máxima de unos 4 mcg/ml, 17% de amoxicilina se fija a proteínas y el volumen de distribución es de 0.4 ml/g (11)

Eliminación

Se elimina mediante secreción renal tubular, la vida media es de una hora cuando la función renal es normal, y de 7 a 10 horas en la insuficiencia renal. La amoxicilina no es convertida en ampicilina o en alguna otra sustancia con efecto antibacterial, es excretada como ácido peniciloico inactivo. La amoxicilina tiene capacidad de atravesar placenta, se ha encontrado en secreciones tales como leche materna, lágrimas, además se ha encontrado la presencia de éste

- antibiótico en fluido cerebro espinal de pacientes con meninges inflamadas a los cuales se les había administrado amoxicilina intravenosa. (12)

Mecanismo de acción

Interfiere en la síntesis de peptidoglucanos que forman parte del material de la pared celular por lo tanto el protoplasto en crecimiento no puede formar su pared celular protectora, varias enzimas de la pared se inhiben de manera reversible D,D carboxipeptidasa que también funciona como transpeptidasa y ocurre un estallamiento de la membrana celular, con la liberación del contenido celular. (13)

Usos: ha sido administrada en, otitis media, endocarditis infecciosa, infecciones del tracto urinario, infecciones biliares, infecciones ginecológicas, infecciones respiratorias, infecciones tisulares, infecciones por Salmonella infecciosa y meningitis.

Tratamiento y posología: en niños una cucharadita de suspensión de 250 mg/5ml cada 8 horas, en adultos una cápsula de 500 mg cada 8 horas, una tableta de 1g cada 8 horas.

Efectos adversos o colaterales: puede ocasionar reacciones alérgicas y erupciones cutáneas, por vía intravenosa, choques anafilácticos lesiones bucales, anemia hemolítica. Las reacciones pueden ser atenuadas por administración de antihistamínicos, suministrar por vía intramuscular de 0.3-1ml de adrenalina en casos severos 0.2ml por vía intravenosa, la urticaria con corticosteroides. (14,15,16)

III GENERALIDADES SOBRE ESTADÍSTICA

Concluido el trabajo experimental, es preciso ordenar los datos de manera adecuada para presentar los resultados. Es conveniente utilizar las diversas técnicas de la estadística descriptiva y recurrir a histogramas, cuadros, gráficas y todos los estadísticos muestrales que ayuden a narrar la historia del experimento. Completos los datos estadísticos descriptivos, se analizan los resultados en términos de pruebas de hipótesis y estimaciones de confianza. (17)

a) Estadística: Es la rama de las matemáticas que tratan de la forma, presentación, análisis e interpretación de datos numéricos a fin de obtener conclusiones que nos permitan la toma de decisiones bajo riesgo perfectamente calculados.

b) Prueba de T: Comparación de promedios poblacionales.

Por prueba T (ó distribución T de Student) se entienden varios procedimientos estadísticos que involucran hipótesis sobre uno o dos promedios poblacionales, comparandolos al establecer el cociente entre la diferencia de 2 promedios muestrales, o un promedio muestral y una constante y el error estandar de esa diferencia. Una vez obtenido ese cociente se compara con el valor de la distribución teorica T de Student de esos cocientes bajo el supuesto que los promedios poblacionales son iguales, si la diferencia entre promedios es mucho mayor que su error estandar, hay poca probabilidad de que esto no sea debido al azar.

Un prerrequisito para esta prueba es que la distribución de los valores de la variable en la o las poblaciones deben ser aproximadamente normal. Las observaciones de cada población deben

- haber sido obtenidas mediante muestreo aleatorio.

La hipótesis de nulidad en el caso comparativo considera que no hay diferencia entre los promedios poblacionales que están comparando o sea que $H_0: \mu_1 = \mu_2$

El valor T calculada se compara con la T de tablas con $n-1$ g.l. se elige el nivel de significancia (α) en 0.05, para grados de libertad (g.l.) se resta uno al número de pares.

En la tabla de T se busca en el margen superior el valor elegido como nivel de significancia (α) y en el margen izquierdo el valor obtenido de g.l., el sitio donde coinciden estara el valor T de tablas.

Regla de decisión

Si la T calculada es mayor que la T de tablas, se considera que: Si hay diferencia estadísticamente significativa entre los promedios muestrales al nivel de significancia escogido y se rechaza la hipótesis de nulidad, lo que se representa con $p < 0.05$, esto significa que se considera que los promedios poblacionales son diferentes.

Si la T calculada es menor que la T de tablas se considera que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los promedios muestrales, no se rechaza la hipótesis de nulidad lo que representa $p > 0.05$. Esto se interpreta como que los promedios poblacionales pueden ser iguales por lo tanto se dice que no hay evidencia suficiente para rechazar. (18)

Linealidad. - Es la relación que se establece mediante una recta entre una propiedad medible (cantidad de fármaco recuperado) y el valor real de la propiedad (cantidad de fármaco adicionado).

Exactitud. - Concordancia absoluta entre el valor de una propiedad medida experimentalmente (estimador) y su valor real de referencia (parámetro).

c) Análisis de regresión: Cuando estudiamos dos variables conjuntas a menudo nos vemos en una situación donde nos gustaría controlar una de las variables mediante la acción sobre la otra; o querer predecir el valor de la segunda en base al conocimiento de la primera en cualquiera de estos casos, deseamos encontrar una línea de regresión si existe, entre variables y por lo tanto proporcionar un mecanismo de predicción o pronóstico. La gráfica lineal nos indica:

a) Que existe realmente relación funcional entre variables.

b) Expresa la relación cuantitativa entre variables. (19)

Factor de determinación (R^2)

Se puede interpretar como medida de la perfección del ajuste de la línea de regresión de los puntos o medidas del grado de linealidad de la dispersión de los puntos.

Quando R^2 se aproxima a cero sera lo más opuesto a una recta si R^2 se aproxima a uno significa que la dispersión de los puntos se acerca mucho a una recta. (20)

d) Análisis de varianzas; Este método desarrollado por Ronald A. Fisher en 1935 es fundamentalmente para casi todas las aplicaciones de la estadística, y especialmente en la planificación de experimentos, trata de analizar la variación total de una respuesta descomponiéndola

- en porciones independientes y significativas atribuibles a cada una de las variables independientes, y a una variación casual, ésta incluye el efecto neto de todas las variables no incluidas explícitamente en el análisis de la varianza. El objetivo de éste procedimiento, es identificar variables independientes importantes en un experimento y determinar como afectan entre sí y como afectan a la respuesta. (1)

Grados de libertad. - Es un concepto matemático, y es el nombre dado al número de observaciones linealmente independientes que ocurren en una suma de cuadrados, o el número de elementos o variables independientes.

Suma de cuadrados del error. - Es la medida de variación dentro de las muestras individuales, o una medida de diferencias dentro de muestras debido a la casualidad.

(c) Error sistemático. - Es cuando el valor de una estadística de muestra indica una tendencia persistente a desviarse en una dirección con relación al valor del parámetro, es decir, por arriba o por abajo del parámetro y por lo tanto no puede compensarse por promediación.

Los errores sistemáticos no afectan forzosamente a la precisión.

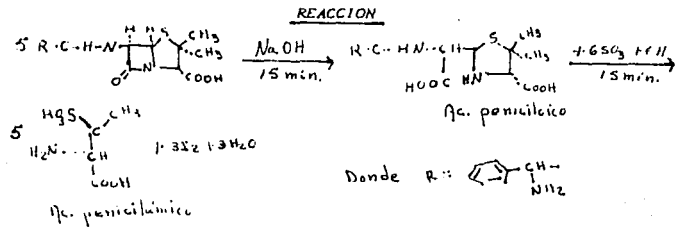
Un procedimiento con error sistemático puede tener realmente un error estandar inferior al de uno sin error sistemático en consecuencia las posibilidades de obtener una estimación más precisa, pueden ser mayores con una estimación con error sistemático que con una sin él.

IV METODOS Y MATERIALES

a.) Método yodométrico

Fundamento

Este método analítico fue utilizado como tal por Alcino en 1946, y en la actualidad se utiliza cuando se trata de productos comerciales y mezclas de penicilinas; consiste en inactivar la penicilina con álcali para abrir el anillo B-lactámico y producir ácido penicilico. La penicilina intacta no consume yodo. Se utiliza siempre un blanco que es una muestra igual al problema que no se ha inactivado con álcali. La reacción con el yodo es completa en 15 minutos; como la reacción entre el yodo y el tiosulfato debe tener lugar en medio ácido, antes de añadir este reactivo se tiene que poner un volumen de ácido clorhídrico para neutralizar y asegurar el medio ácido. (12)



Reactivos y materiales

- Hidróxido de sodio 1N
- Ácido clorhídrico 1.2N
- Yodo 0.1N
- Tiosulfato sódico 0.1N
- Solución reactivo de almidón

Matraces volumétricos de 100 ml

Matraces erlen-meyer de 50 ml

Bureta automática de 10 ml de 1000 ml de capacidad

Pipeta automática de 10 ml de 1000 ml de capacidad

Pipeta volumétrica de 2 ml

Jeringa intercambiable de 10 ml

Agitador magnético

Cronómetro

Ajuste de las soluciones

Comprobar que volúmenes iguales de hidróxido de sodio y ácido clorhídrico estén a $pH=1$ para asegurar medio ácido cuando se para la reacción alcalina.

Preparar solución de yodo y tiosulfato 0.01N, tomar 10 ml de solución 0.1N respectivamente y llevarlas a un matraz de 1000 ml con agua. Ajustar el yodo de tal forma que 10 ml de éste consuma 9.6 ± 0.1 ml de tiosulfato de sodio y de esta forma tener un margen de volumen en la bureta por alguna posible interferencia del excipiente o solvente de la formulación. Añadir el indicador de almidón casi al final de la titulación.

Procedimiento

1.- Pesar el equivalente a 100 mg de Estandar (St) y Problema (Pb) de amoxicilina base, en matraces volumétricos de 100 ml, aforar con agua, agitar mecánicamente durante 30 minutos.

2.- Transferir una alícuota de 2 ml de St. a cada uno de 4 matraces erlen-meyer, y 2 ml de Pb. a cada uno de otros 4 matraces.

3.- Añadir a 2 matraces de St. y 2 de Pb. 2 ml de hidróxido de

- sodio con la jeringa; reposar 15 minutos después de los cuales añadir rápidamente 2 ml de ácido clorhídrico y 10 ml de yodo; reposar nuevamente 15 minutos. Tomar el tiempo con el cronómetro.

4.- Titular con tiosulfato de sodio; cerca del punto final (amarillo paja), añadir unas gotas de almidón (cambia a azul), continuar la titulación hasta desaparición del color azul.

5.- A los 2 matraces restantes de St. y Pb. (blancos), añadir 10 ml de yodo y titular inmediatamente con tiosulfato, igual paso 4.

6.- La diferencia de los promedios de los volúmenes (blancos) de St. y Pb. gastados de tiosulfato y el promedio de volúmenes de St. y Pb. consumidos al inactivar la penicilina equivalen al yodo consumido por la penicilina.

b) Método Microbiológico

(Cilindro placa)

Fundamento

Las medidas de zona de inhibición han sido usadas por muchas décadas para demostrar actividad antimicrobiana. Las medidas cuantitativas fueron hechas por Chain y sus colegas en 1940 para monitorear la purificación en el proceso de extracción de penicilina. La potencia de los antibióticos se determina, comparando la dosis a la cual se inhibe el crecimiento de un microorganismo adecuado y susceptible, con una preparación del antibiótico de referencia en las mismas condiciones. Este método se basa en la difusión del antibiótico contenido en un cilindro vertical, a través de una capa de agar solidificado en una caja petri, en una extensión alrededor del cilindro, formando una área circular llamada Zona. (23, 24)

Reactivos y materiales

Medio No. 1 para antibióticos Bioxon (preparar como indica el marbete)

Medio No. 11 para antibióticos Bioxon (preparar como indica el marbete)

Buffer de fosfatos pH=8 al 1%

Solución salina isotónica 0.85 %

Hidróxido de potasio 10N

Ácido fosfórico 18N

Matraces volumétricos de 50 y 100 ml

Matraces erlen-meyer de 250, 500 y 1000 ml

Pipetas volumétricas de 1 y 2 ml

Pipetas graduadas de 10 ml

Pipeta graduada de 25 ml despuntada
Tubos de ensayo de 15 x 150 ml
Penicilindros de acero inoxidable 6 mm de diametro x 10 mm de altura
Cajas petri de vidrio
Tapas de porcelana
Frasos de Roux
Pipetas paster
Asa de platino y porta asa
Estufa de 200°C
Mechero
Incubadora a 32°C
Autoclave
Fotocolorímetro
Colocador de penicilindros
Medidor de zonas de inhibición
Algodón, papel aluminio y papel kraft
Masking tape con indicador de temperatura

Cepa

Sarcina lutea ATCC 9341. Preparar 2 tubos con 10 ml de medio No. 1 esterilizar, solidificar el medio con el tubo inclinado. Tomar una asada de la cepa y resembrar los tubos, incubar 24 horas antes de su uso a 32 -34 grados centígrados..

Capa siembra

Redisolver los 2 tubos con 80 ml de solución salina en un frasco de Roux. Esta suspensión del microorganismo se conserva 2 semanas bajo refrigeración. Leer la transmitancia a 580 nm en el fotocolorímetro

ajustando el aparato con solución salina. Ajustar la capa base de tal forma que 100 ml de medio No.11 fundido a 45° c lleven 6 ml de la suspensión del microorganismo con una transmitancia de 10 %.

Preparación de las cajas

Envolver las cajas petri en papel aluminio, esterilizar 2 hrs. a 200° c. Colocar las cajas sobre una superficie plana, con pipeta estéril de 25 ml colocar 21 ml de capa base (medio No.11) fundido a una temperatura de aproximadamente 45°c, solidificar, añadir 5 ml de capa siembra, distribuyendo uniformemente, solidificar, colocar los penicilindros, aplicar las muestras con pipeta pasteur hasta el borde del penicilindro, tapar con tapa de porcelana e incubar a 32°c durante 16 a 18 horas.

Curva Estandard

Pesar el equivalente a 50 mg de amoxicilina base, en un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con agua, y agitar mecánicamente durante 30 min, transferir una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con agua y mezclar. Transferir nuevamente una alícuota de 2 ml y llevar a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con buffer de fosfatos de ésta solución hacer las siguientes diluciones.

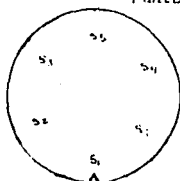
	ml de dilución anterior	ml de buffer c. b. p. 10 ml	concentración en mcg/ml
S1	3.0	7.0	0.120
S2	4.0	6.0	0.160
S3	5.0	5.0	0.200
S4	6.25	3.75	0.250
S5	7.8	2.2	0.312

Usar 6 cajas y distribuir según el esquema siguiente.

Incubar a 32° c. durante 16 o 18 horas.

Para calcular los mg de Estandar equivalentes a la base se toma en cuenta su potencia.

$$mg = \frac{50}{\text{Punto potencia de St.}}$$



Interpretación

Medir los diámetros de la zona de inhibición de cada concentración y sacar promedios S1, S2, S3, S4 y S5.

Calcular punto bajo y punto alto por medio de las siguientes ecuaciones.

$$\text{Punto alto} = \frac{3(S5) + 2(S4) + S3 - S1}{5}$$

$$\text{Punto bajo} = \frac{3(S1) + 2(S2) + S3 - S5}{5}$$

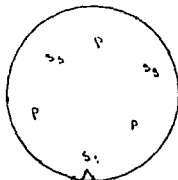
Gruficar concentración (mcg/ml) contra zona de inhibición (mm) en papel semilogaritmico, el punto alto corresponde a la concentración mayor del St. y el punto bajo corresponde a la concentración menor del St. trazar una línea recta que atraviece el punto alto y bajo.

Valor corregido del St.

Interpolar en la curva St. la concentración optima (S3) 0.200 mcg/ml y leer los mm a los que corresponde dicha concentración, este sera el valor corregido en mm.

Problema

Pulverizar previamente la muestra, pesar el equivalente a 50 mg de amoxicilina base tanto St. como Pb. en un matraz de 100 ml, aforar con agua y agitar mecánicamente durante 30 min. transferir una alícuota de 2 ml a un matrón volumétrico de 100 ml, aforar con agua y mezclar, transferir nuevamente una alícuota de 1 ml a un matrón de 50 ml, aforar con fosfatos y llenar 3 cajas según es esquema siguiente.



Incubar a 32°C durante 16 o 18 horas, leer los mm de las zonas de inhibición y sacar promedios tanto de St. como de Pb.

Si el promedio de la zona de inhibición del St. en las cajas problema es mayor que el valor corregido de S3 en la curva St. la diferencia de estos se resta al promedio de la zona de inhibición del Pb.

Si el promedio de la zona de inhibición del St. en las cajas problema es menor que el valor corregido de S3 en la curva St. la diferencia de estos se suma al promedio de la zona de inhibición del Pb.

Así el valor que se ha corregido del problema se extrapola en la curva St. y donde corte la línea se obtiene la concentración que multiplicada por el factor de dilución nos da el porcentaje de la amoxicilina. (25 y 26)

V Parte Experimental

Para evaluar la sensibilidad de los métodos microbiológico y yodométrico, detectar la concentración más alta y más baja, se determinó la linealidad de cada método, en placebos adicionados de 80, 100, 120 y 140 %.

Se prepararon 3 placebos con diferentes materias primas, por cada forma farmacéutica, y se analizó cada concentración 3 veces en días diferentes.

Para la evaluación estadística, se hizo un análisis de varianza por cada método y por cada forma farmacéutica.

El análisis microbiológico, se hizo utilizando una sola curva St. utilizando St. primario.

Se preparo placebo por cada forma farmacéutica y se adicionó la siguiente cantidad por cada 100 ml.

Forma farmacéutica	M. microbiológico	M. yodométrico
Cápsulas	5.9 mg	11.8 mg
Suspensión	400.0 mg	880.0 mg
Tabletas	11.6 mg	23.2 mg

Los cálculos se hicieron de acuerdo al formulario anexo utilizando una computadora, solo en el análisis estadístico de cápsulas método yodométrico se describe completo, para ejemplificar todos los datos.

Para hacer la comparación de los métodos mediante la T de Student se analizaron 10 lotes a nivel de producción evaluados al 100%.

Los cálculos se hicieron a nivel de proceso para no involucrar posibles desviaciones de producción, al variar los pesos teóricos de

- las formas farmacéuticas.

En el análisis microbiológico se trabajaron diferentes gráficas de la curva St. ya que se analizaron lotes diferentes elaborados durante todo el año, pero para evitar tantos datos sólo se reportó una en la cual aparece un lote de cada forma farmacéutica, que sirve para ejemplificar, estos lotes son: Cápsulas el lote 9; suspensión el lote 7; y en tabletas el lote 9.

Los pesos utilizados por cada forma farmacéutica son:

	M. microbiológico	M. yodométrico
Cápsulas	60.0 mg	120.0 mg
Suspensión	500.0 mg	1000.0 mg
Tabletas	70.0 mg	140.0 mg

Los cálculos para determinar si los métodos son iguales o no se hicieron de acuerdo al formulario anexo.

1.- Placebo Adicionado

a.) Metodo Yodométrico

1.- Pb. pesar 80, 100, 120, 140 mg de amoxicilina base equivalentes a 80, 100, 120, 140 % de la cantidad etiquetada en un matr az volumétrico de 100 ml; añadir la cantidad de placebo especificada anteriormente, según la forma farmacéutica, aforar a 100 ml con agua, y agitar durante 30 min. mecanicamente.

2.- St. pesar el equivalente a 100 mg de amoxicilina base en un matr az volumétrico de 100 ml, aforar con agua, y agitar mecanicamente durante 30 min.

3.- Seguir método general desde donde dice: Transferir una alicuota de 2 ml (paso número 2 página 15).

4.- Sacar promedios de los ml St. y Pb. (de los blancos) consumidos de tiosulfato y los promedios de los mililitros consumidos de tiosulfato por los problemas tanto de St. como de Pb.

5.- Cálculos

Ejemplo: Cápsula d a 1 valoración al 80 %

$$\frac{\text{ml bco. Pb.} - \text{ml Pb.}}{\text{ml bco. St.} - \text{ml St.}} \times \frac{\text{Peso St.}}{\text{Peso Pb.}} \times \frac{\text{Pot. St.}}{\text{Pot. Pb.}} \times 100 = \%$$

$$\frac{9.6 - 5.50}{9.6 - 4.45} \times \frac{115.6}{93.4} \times \frac{86.5}{85.7} \times 100 = 99.45841 \%$$

Relacionando este % a mg adicionados tenemos que:

$$\begin{array}{r} 80 \text{ mg adic.} \text{ ----- } 100 \% \\ x \text{ ----- } 99.45841 \end{array} \quad x = 79.5633 \text{ mg obtenidos}$$

Para evitar tantos cálculos podemos relacionarlo directamente al por ciento de la siguiente forma.

$$\frac{\text{ml bco. Pb.} - \text{ml Pb.}}{\text{ml bco. St.} - \text{ml St.}} \times \frac{\text{Peso St.}}{\text{Peso Pb.}} \times \frac{\text{Pot. St.}}{\text{Pot. Pb.}} \times \% \text{ adic.} = \%$$

$$\frac{9.6 - 5.50}{9.6 - 4.45} \times \frac{115.6}{93.4} \times \frac{86.5}{85.7} \times 80 = 79.5633 \% \text{ obtenido}$$

6.- Se construye la tabla de análisis de la varianza.

Se comparan la distribución de F calculada con la distribución de F de tablas (anexa) donde;

$$F (g_{lr}, g_{ler}; 0.99) \text{ y } F (g_{lfa}, g_{lep}; 0.95)$$

g_{lr} y g_{lfa} se buscan en el numerador de las tablas

g_{ler} y g_{lep} se buscan en el denominador con los niveles especificados y donde se cortan las líneas es el valor de la distribución de F de tablas.

1.- Placebo Adicionado

b) Método Microbiológico

1.- Problema, pesar 40, 50, 60, 70 mg de amoxicilina base equivalentes a 80, 100, 120, 140 % de principio activo, en un matraz volumétrico de 100 ml; añadir la cantidad de placebo especificada anteriormente según la forma farmacéutica, aforar con agua, agitar 30 min.

2.- Transferir una alícuota de 2 ml y llevar con agua a 100 ml; mezclar nuevamente y transferir 1 ml de ésta dilución a un matraz de 50 ml, aforar con buffer de fosfato.

3.- St. pesar el equivalente a 50 mg de amoxicilina base, aforar a 100 ml con agua, agitar mecánicamente 30 min. seguir el paso 2.

4. Llenar los penicilindros de 3 cajas (ver método general página 21).

5.- Leer los halos de inhibición, y sacar promedio de St. y Pb.
Ejemplo:

Cápsulas día 1 valoración al 80 %

St.	Promedio	Pb.	Promedio
mg = 57.8	19.78 mm	mg = 45.7	18.61 mm
Pol. = 86.5 %		Pol. = 85.7 %	

6.- valor corregido del St. (ver gráfica para placebo adicionado)

$$\begin{array}{r} 20.30 \\ -19.78 \\ + 0.52 \end{array}$$

7.- Como la diferencia es positiva se le suma al promedio del Pb.

$$\begin{array}{r} 18.61 \\ + 0.52 \\ \hline 19.13 \end{array}$$

B. - Valor corregido del Pb. (ver gráfica para placebo adicionado)

El valor 19.13 se lleva a la gráfica y donde se corta con la línea se extrapola a la concentración y se toma el valor de gráfica que es 0.162.

9. - Cálculos

Como consideramos el peso del St. por su concentración tenemos que:

$$\frac{\text{Valor de gráfica obtenido}}{\text{Valor de gráfica al 100 \%}} \times \frac{\text{Peso de St.}}{\text{Peso de Pb.}} \times \frac{\text{Pot. de St.}}{\text{Pot. de Pb.}} \times 100 = \%$$

$$\frac{0.162}{0.200} \times \frac{57.8}{46.7} \times \frac{86.5}{85.7} \times 100 = 101.18852 \%$$

Como 40 mg equivalen al 100 % tenemos que:

$$\begin{array}{l} 40 \text{ mg} \text{ ----- } 100 \% \\ x \text{ ----- } 101.18852 \end{array} \quad x = 40.475408 \text{ mg obtenidos}$$

Si 40 mg equivalen al 80 % tenemos que:

$$\begin{array}{l} 40 \text{ mg} \text{ ----- } 80 \% \\ 40.475408 \text{ ----- } x \end{array} \quad x = 80.9508 \%$$

Para evitar tantos cálculos trabajaremos solo con porcentos de la siguiente forma:

$$\frac{\text{Valor de gráfica obtenido}}{\text{Valor de gráfica al 100 \%}} \times \frac{\text{Peso de St.}}{\text{Peso de Pb.}} \times \frac{\text{Pot. St.}}{\text{Pot. Pb.}} \times \% \text{ adic.} = \%$$

$$\frac{0.162}{0.200} \times \frac{57.8}{46.7} \times \frac{86.5}{85.7} \times 80 = 80.9508 \%$$

1^o Placebo Adicionado

a.) Método Yodometrico

Cápsulas

Dia	% adic.	mg adic. pot.	ml blanco	ml prob.	difer.	% recuperado
1		St. 115.6 86.5	9.600	4.450	5.150	
	80	Pb. 93.4 85.7	9.600	5.500	4.100	79.5633
	100	116.7	9.600	4.425	5.175	100.4674
	120	140.0	9.600	3.375	6.225	120.8867
	140	163.4	9.600	2.400	7.200	139.7637
2		St. 115.6 86.5	9.600	4.600	5.000	
	80	Pb. 93.2 85.8	9.650	5.700	3.950	79.0292
	100	116.8	9.650	4.575	5.075	101.2768
	120	140.1	9.600	3.600	6.000	119.7874
	140	163.5	9.625	2.525	7.100	141.7050
3		St. 115.5 86.5	9.600	4.650	4.950	
	80	Pb. 93.1 85.9	9.600	5.625	3.975	80.2559
	100	116.4	9.600	4.650	4.950	99.9199
	120	139.6	9.550	3.625	5.925	119.6696
	140	163.0	9.575	2.625	6.950	140.2571

Forma para sacar el % recuperado día 1

$$\frac{4.100}{5.150} \times \frac{115.6}{93.4} \times \frac{86.5}{85.7} \times 90 = 79.5633$$

$$\frac{5.175}{5.150} \times \frac{115.6}{116.7} \times \frac{86.5}{85.7} \times 100 = 100.4674$$

$$\frac{6.225}{5.150} \times \frac{115.6}{140.0} \times \frac{86.5}{85.7} \times 120 = 120.8867$$

$$\frac{7.200}{5.150} \times \frac{115.6}{163.4} \times \frac{86.5}{85.7} \times 140 = 139.7637$$

METODOLOGIA PARA DETERMINAR SI EL METODO ES LINEAL

Placebo adicionado método volumétrico de cápsulas

% adic. (X)	% inv. (Y)	$\sum X^2$ X	$\sum Y^2$ Y	XY
80.0	79.5633	6400	6330.3187	6365.0640
80.0	79.0292	6400	6245.6145	6322.3360
80.0	80.2559	6400	6441.0095	6420.4720
100.0	100.4674	10000	10093.6980	10046.7400
100.0	101.2768	10000	10256.9900	10127.6800
100.0	99.9199	10000	9983.9854	9991.9900
120.0	120.8867	14400	14613.5940	14506.4040
120.0	119.7874	14400	14349.0210	14374.4880
120.0	119.6696	14400	14320.8130	14360.3520
140.0	139.7637	19600	19533.8920	19566.9180
140.0	141.7050	19600	20080.3070	19838.7000
140.0	140.2571	19600	19672.0540	19635.9940
1320	1322.5828	151200	151921.3000	151557.1400=SUMA

$\sum Y_i$	$\sum Y_i^2$	\bar{X}	\bar{Y}
238.8484	57048.5580		
301.6641	91001.2290		
360.3437	129847.5800	110.0	110.2152
421.7258	177852.6500		
	455750.0200		=SUMA

Formula 1 pendiente

$$m = \frac{12(151557.14) - (1320)(1322.582)}{12(151200) - (1320)^2} = 1.01219$$

Formula 2 ordenada al origen

$$b = \frac{1322.582 - (1.01219)(1320)}{12} = -1.12573$$

Formula 3 coeficiente de determinación

$$r^2 = \frac{[12(151557.14) - (1320)(1322.582)]^2}{[12(151200) - (1320)^2][12(151921.3) - (1322.582)^2]} = 0.9902$$

Formula 4 desviación St. de la regresión

$$S_{y.x} = \left[\frac{151921.3 - (1.01219)(151557.14) - (-1.12573)(1322.582)}{12 - 2} \right]^{\frac{1}{2}}$$

$$S_{y.x} = 0.7450$$

Formula 5 suma de cuadrados del error de la regresión

$$s_{cer} = (151921.3) - 1.01219(151557.14) - (-1.12573)(1322.582) = 5.55$$

Formula 6 error St. para la pendiente

$$S_m = \sqrt{\frac{5.55}{10} \left[\frac{1}{12(151200) - \frac{(1320)^2}{12}} \right]} = 0.00961$$

Formula 7 intervalos de confianza para la pendiente

$$IC_m = 1.01219 + 2.2281(0.00961) = 1.03360$$

$$1.01219 - 2.2281(0.00961) = 0.99078$$

Formula 8 error St. para la ordenada

$$S_b = \frac{5.55}{10} \left[\frac{1}{12} + \frac{(110)^2}{15120 - \frac{(1320)^2}{12}} \right] = 1.1655$$

Formula 9 intervalos de confianza para la ordenada

$$IC_b = -1.12573 + 2.2281(1.1655) = 1.4711$$

$$-1.12573 - 2.2281(1.1655) = -3.7226$$

TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Método yodométrico (cápsulas)

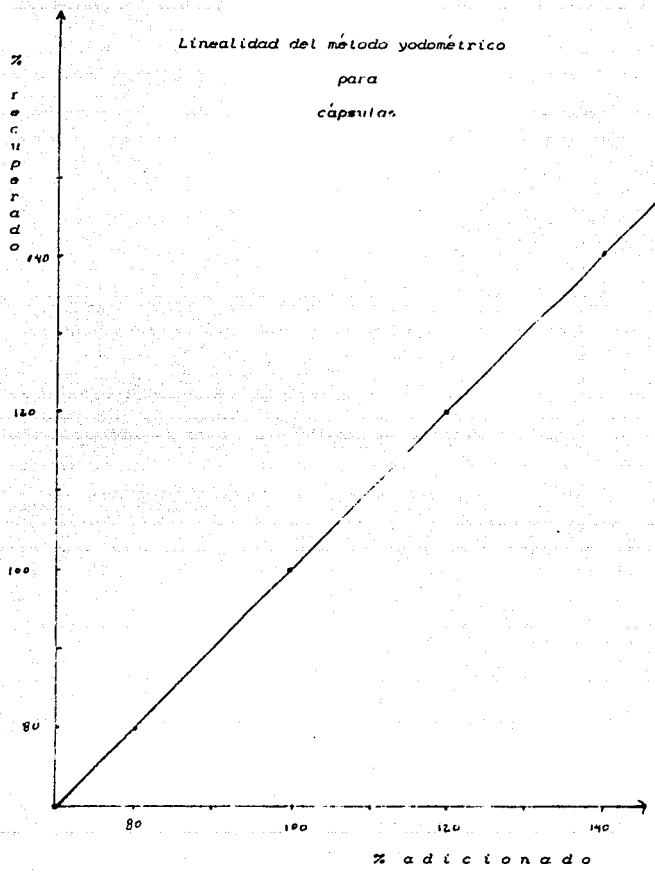
Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calc	F tabs.
Regresión	1	6147.15	6147.150	11075.9	10.044
Error de regresión	10	5.55	0.555		
Falta de ajuste	2	0.95	0.475	0.8261	4.459
Error puro	8	4.60	0.575		

Fr. calc. es mayor que F de tabs. ($\alpha 0.01$) y Fja. calc. es menor que F de tabs. ($\alpha 0.05$) por lo tanto existe relación altamente significativa entre cantidad adicionada y cantidad recuperada.

CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO

$$(y = mx + b)$$

% Adicionado	% de predicción (recuperado)
80.0	79.850
100.0	100.094
120.0	120.337
140.0	140.581



Placebo adicionado método yodométrico

(tabletas)

Día	% adic.	mg adic. por tbl.	ml bro.	ml prob.	dif.	% rec.
1		St. 115.7 86.5 Pb.	9.60	4.600	5.00	
	80	93.2 85.8	9.65	5.700	3.95	79.0976
	100	115.7	9.65	4.650	5.0	99.9520
	120	140.1	9.65	3.625	6.025	119.4163
	140	163.2	9.60	2.650	6.950	139.0865
2		St. 115.6 86.5 Pb.	9.60	4.450	5.150	
	80	93.5 85.7	9.60	5.450	4.150	80.4475
	100	116.8	9.60	4.375	5.225	101.3513
	120	140.2	9.60	3.325	6.275	121.6838
	140	163.4	9.60	2.325	7.275	141.2169
3		St. 115.5 86.5 Pb.	9.60	4.650	4.950	
	80	93.1 85.9	9.55	5.625	3.925	79.2464
	100	116.4	9.60	4.650	4.950	99.9199
	120	139.7	9.60	3.650	5.950	120.0885
	140	163.0	9.55	2.650	6.900	139.2481

RECOPILACION DE DATOS

Método yodométrico tabletas

% Adicionado (ad.)	% Recuperado (rec.)		
	D I A 1	D I A 2	D I A 3
80.0	79.0976	80.4475	79.2464
100.0	99.9520	101.3513	99.9199
120.0	119.4163	121.6838	120.0885
140.0	139.0865	141.2169	139.2481

Pendiente $m = 1.0038$

Intervalo de confianza $I_{cm} = 1.0316$
 0.9157

Ordenada al origen $b = -0.3501$

Intervalo de confianza $I_{cb} = 2.7730$
 $= -3.4732$

Factor de determinación $r^2 = 0.9985$

TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Método yodométrico (tabletas)

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calc.	F tabs.
Regresión	1	6045.313	6045.313	6568.779	10.044
Error de regresión	10	9.203	0.920		
Falta de ajuste	2	1.738	0.819	0.622	4.459
Error puro	8	7.965	0.996		

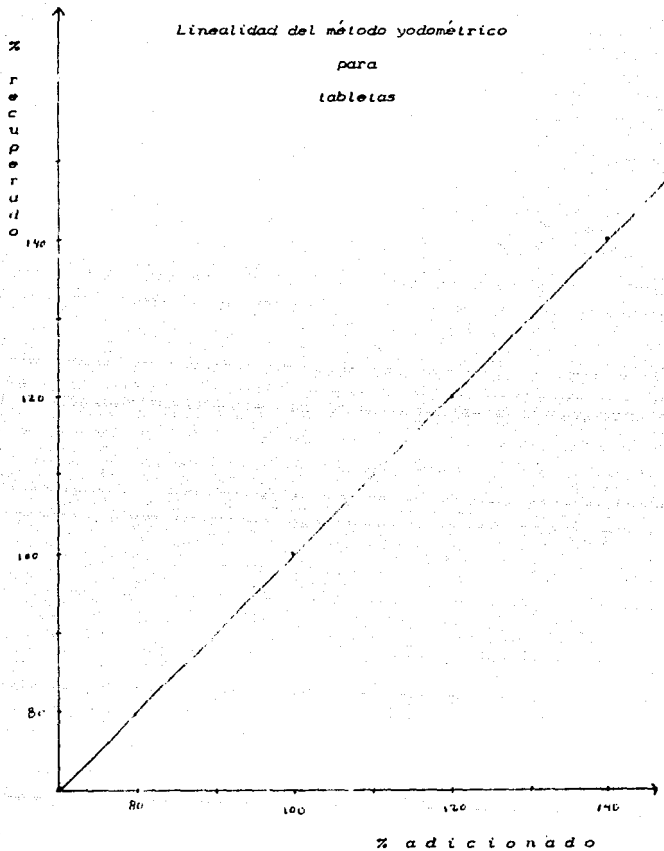
Fr. calc. es mayor que F de tabs. (α 0.01) y F/a. es menor que F de tabs. (α 0.05) por lo tanto existe relación altamente significativa entre cantidad adicionada y cantidad recuperada.

CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO

$(y = mx + b)$

% Adicionado	% de predicción (recuperado)
80.0	79.951
100.0	100.026
120.0	120.101
140.0	140.176

Linealidad del método yodométrico
para
tabletas



Placebo adicionado método yodométrico

(suspensión)

Día	% ad.	mg ad. pot.	ml bco.	ml prob.	dlf.	% rec.
1		St. 115.6 86.5	9.600	4.450	5.150	
	80	Pb. 95.6 85.7	9.575	5.400	4.175	79.1543
	100	119.0	9.600	4.400	5.200	99.0016
	120	142.5	9.575	3.375	6.200	118.2889
	140	166.1	9.625	2.350	7.275	138.9240
	2		St. 115.6 86.5	9.600	4.600	5.100
80		Pb. 95.5 85.8	9.650	5.600	4.050	79.0784
100		119.6	9.650	4.550	5.100	99.3930
120		143.0	9.600	3.550	6.050	118.3351
140		167.0	9.625	2.525	7.100	138.7352
3			St. 115.5 86.5	9.600	4.650	4.950
	80	Pb. 95.1 85.9	9.600	5.600	4.000	79.0623
	100	119.0	9.600	4.575	5.025	99.2176
	120	142.5	9.600	3.600	6.000	118.7182
	140	167.3	9.600	2.500	7.100	139.6015

RECOPIACION DE DATOS
Método yodométrico suspensión

% Adicionado (ad.)	% Recuperado (rec.)		
	D I A 1	D I A 2	D I A 3
80.0	79.1543	79.0784	79.0623
100.0	99.0016	99.3930	99.2176
120.0	118.2889	118.3361	118.7182
140.0	138.9240	138.7352	139.6015

Pendiente $m = 0.9960$

Intervalos de confianza $l_{cm} = 1.0075$
 $= 0.9846$

Ordenada al origen $b = -0.6055$

Intervalos de confianza $l_{cb} = 0.6882$
 $= 1.8911$

Factor de determinación $r^2 = 0.9998$

TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Método yodométrico suspensión

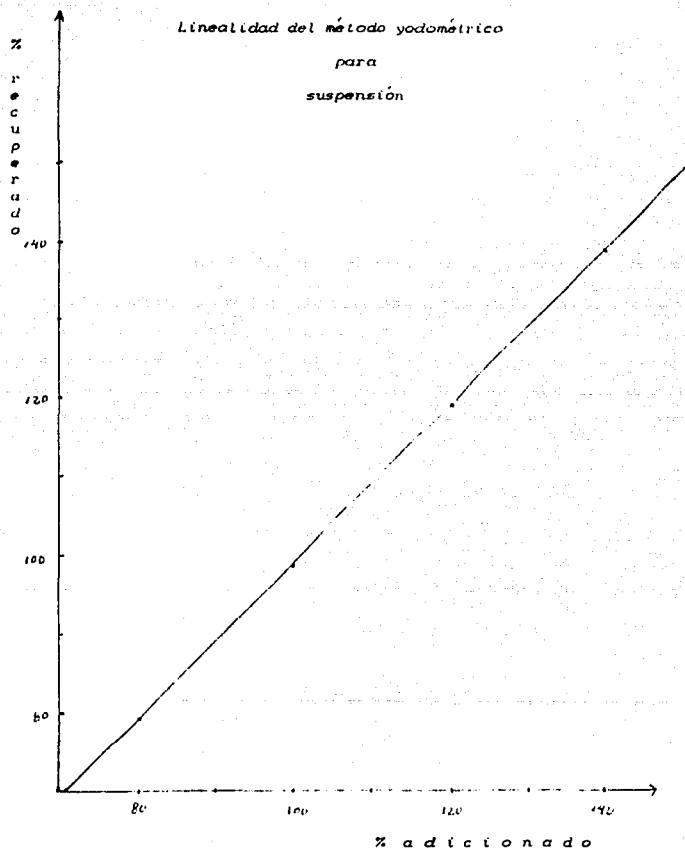
Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calc.	F tabs.
Regresión	1	5952.782	5952.782	41864.983	10.044
Error de regresión	10	1.422	0.142		
Falta de ajuste	2	0.801	0.400	5.157	4.459
Error puro	8	0.621	0.776		

F_r calc. es mayor que F de tabs. ($A 0.01$) y F_{ja} calc. es mayor que F de tabs. ($A 0.05$) por lo tanto existe relación altamente significativa entre cantidad adicionada y cantidad recuperada, además presenta falta de ajuste.

CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO

$$(y = mx + b)$$

% Adicionado	% de predicción (recuperada)
80.0	79.078
100.0	78.999
120.0	118.920
140.0	138.841



b) Placebo adicionado método microbiológico

(cápsulas)

% ad.	D I A 1				D I A 2					
	mg Pot.	Halo de inhibición			Valor corre.	mg Pot.	Halo de inhibición			Valor corre.
80	St. 6	20.1	19.9	19.3	20.3	St. 6	18.3	18.7	18.0	20.30
	57.8	19.7	19.4	20.0	-19.78	57.9	18.4	17.9	18.6	-18.31
	86.5	20.0	19.9	19.7	+ .52	86.5	18.3	18.4	18.2	+ 1.99
		=19.78					=18.31			
	Pb.	18.9	19.0	18.0	18.61	Pb.	17.5	17.3	16.6	17.03
	46.7	18.4	18.4	18.8	+ .52	46.5	17.0	16.9	17.0	+ 1.99
	85.7	18.7	18.4	18.8	19.33	85.8	16.5	17.0	17.5	19.02
		=18.61					=17.03			
		Valor de gráfica 0.162				Valor de gráfica 0.158				
		% recuperado 80.9508				% recuperado 79.3362				
100	St. 6	16.7	16.7	16.7	20.30	St. 6	20.8	20.2	20.9	20.3
	57.7	16.8	17.1	17.0	-16.83	57.9	20.5	20.8	20.7	-20.6
	86.5	16.6	16.9	17.0	+ 3.47	86.5	20.3	20.6	20.6	- .3
		=16.83					=20.6			
	Pb.	16.4	16.4	17.2	16.82	Pb.	20.7	20.4	20.3	20.48
	58.3	16.9	17.0	16.7	+ 3.47	58.2	21.4	21.0	20.1	- .3
	85.7	17.0	17.0	16.8	20.29	85.8	20.2	20.2	20.0	20.18
		=16.82					=20.48			
		Valor de gráfica 0.200				Valor de gráfica 0.196				
		% recuperado 99.8947				% recuperado 98.2903				
120	St. 6	18.9	19.4	19.3	20.30	St. 6	18.6	19.0	18.7	20.30
	57.9	18.8	18.7	18.9	-19.14	57.8	19.0	19.0	19.3	-19.0
	86.5	19.9	19.3	18.9	+ 1.16	86.5	19.4	19.2	18.8	+ 1.3
		=19.14					=19.0			
	Pb.	19.8	20.2	20.7	20.17	Pb.	20.0	20.0	20.4	20.00
	70.1	20.3	20.0	19.8	+ 1.16	70.7	20.4	19.7	19.9	+ 1.3
	85.7	20.4	20.0	20.1	21.33	85.8	19.7	20.1	19.8	21.3
		=20.17					=20.0			
		Valor de gráfica 0.240				Valor de gráfica 0.240				
		% recuperado 120.0489				% recuperado 119.8729				

% ad.	mg Pol.	Halo de inhibición	Valor corre.	mg Pol.	Halo de inhibición	Valor corre
St.	18.2	18.4 18.5	20.30	St.	19.5 20.0 19.9	20.30
57.9	18.8	19.0 18.6	-18.51	57.9	20.0 19.7 19.1	19.71
86.5	18.0	19.0 18.1	+1.79	86.5	20.0 20.0 19.2	19.79
		=18.51			=19.71	

140

Pb.	20.2	20.8 20.3	20.32	Pb.	21.4 22.0 20.9	21.61
81.4	19.9	20.5 20.1	+1.79	81.5	22.0 21.4 20.9	+ .59
86.7	20.0	20.8 20.3	22.11	86.8	22.1 22.0 21.7	22.20
		=20.32			=21.61	

Valor de gráfica 0.277
% recuperado 139.2090

Valor de gráfica 0.282
% recuperado 141.3829

D I A 3
% ad. 80

St.	19.9	20.0 19.8	20.30
57.9	19.7	19.5 19.6	-19.58
86.5	19.2	19.1 19.4	+1.72
		=19.58	

Pb.	18.9	17.7 18.9	18.29
46.4	18.0	18.5 18.0	+ .72
85.9	17.7	18.0 18.9	19.01
		=18.29	

Valor de gráfica 0.158
% recuperado 79.4146

D I A 3
% ad. 100

St.	19.1	20.3 20.1	20.30
57.8	20.6	20.5 19.8	-20.08
86.5	20.1	19.8 20.4	+ .22
		20.08	

Pb.	19.4	20.0 20.5	20.12
58.2	20.9	19.5 20.4	+ .22
85.9	19.6	20.3 20.5	20.34
		20.12	

Valor de gráfica 0.203
% recuperado 101.5065

% ad. 120

St.	18.6	19.4 19.4	20.30
57.9	18.9	18.6 20.3	-19.28
86.5	20.3	19.4 18.6	+1.02
		=19.28	

Pb.	20.3	20.6 19.8	20.31
70.0	20.3	20.3 20.3	+1.02
85.9	19.8	20.4 21.0	21.33
		=20.31	

Valor de gráfica 0.240
% recuperado 119.9405

% ad. 140

St.	19.5	19.0 19.3	20.30
57.9	19.9	19.0 19.0	-19.41
86.5	19.7	19.7 19.6	+1.89
		=19.41	

Pb.	20.8	20.9 21.2	21.16
81.3	21.3	21.3 21.1	+ .89
85.9	21.3	21.2 21.3	22.05
		=21.16	

Valor de gráfica 0.275
% recuperado 138.0517

RECOPILACION DE DATOS

Método microbiológico cápsulas

% Adicionado (ad.)	% Recuperado (rec.)		
	D I A 1	D I A 2	D I A 3
80.0	80.9508	79.3362	79.4146
100.0	99.8947	98.2903	101.5065
120.0	120.0489	119.8729	119.9405
140.0	139.2090	141.3829	138.0517

Pendiente $m = 0.9947$

Intervalos de confianza $l_m = 1.0272$
 $= 0.9622$

Ordenada al origen $b = 0.4221$

Intervalo de confianza $l_b = 4.0698$
 $= -3.2255$

Factor de determinación $r^2 = 0.9979$

TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Método microbiológico (cápsulas)

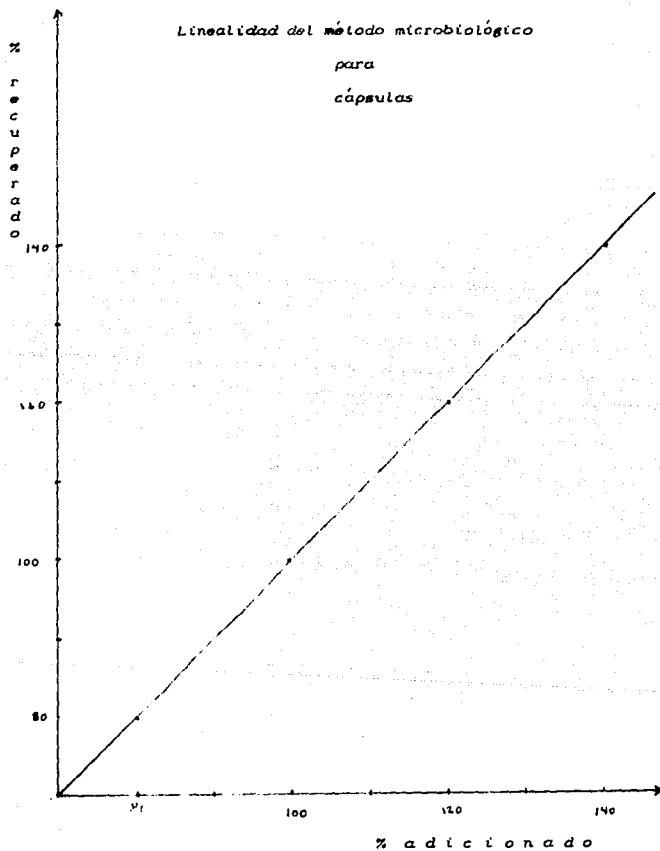
Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Medio de cuadrados	F calc.	F tabs.
Regresión	1	5936.813	5936.813	47310.97	10.044
Error de regresión	10	12.547	1.255		
Falta de ajuste	2	0.00	0.00	0.00	4.459
Error puro	8	12.582	1.573		

Fr. calc. es mayor que F de tabs. (α 0.01) y Ffa. calc. es menor que F de tabs. (α 0.05) por lo tanto existe relación altamente significativa entre cantidad adicionada y cantidad recuperada.

CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO

$$(y = mx + b)$$

% Adicionado	% de predicción (recuperado)
80.0	79.9980
100.0	99.8925
120.0	119.7870
140.0	139.6810



Placebo adicionado método microbiológico

(tabletas)

% ad.	D I A 1				D I A 2					
	mg Pot.	Halo de inhibición		Valor corre.	mg Pot.	Halo de inhibición		Valor corre.		
80	St.	18.4	19.2	19.0	20.30	St.	20.3	20.2	20.9	20.30
	57.9	18.6	18.8	19.0	-18.82	57.9	20.0	20.5	20.6	-20.43
	86.5	18.8	18.7	18.9	+1.48	86.5	20.9	20.0	20.5	- .13
		=18.82				=20.43				
	Pb.	17.2	18.4	17.6	17.54	Pb.	18.7	19.0	19.4	19.17
	46.7	17.2	17.6	17.5	+1.48	46.6	19.4	18.7	19.0	- .13
	85.7	18.0	17.2	17.2	19.02	85.8	19.7	19.4	19.2	19.04
		=17.54				=19.17				
	Valor de gráfica 0.160					Valor de gráfica 0.160				
	% recuperado 79.9514					% recuperado 80.1681				
100	St.	19.3	19.4	19.5	20.30	St.	20.9	20.0	20.5	20.30
	57.9	19.0	20.4	19.0	-19.44	57.9	20.6	20.2	19.8	-20.16
	86.5	19.8	19.4	19.2	+ .86	86.5	19.6	20.0	19.8	+ .14
		=19.44				=20.16				
	Pb.	19.5	19.5	19.8	19.42	Pb.	20.7	20.9	19.7	20.10
	58.3	19.4	19.3	19.0	+ .86	58.0	20.4	20.0	19.8	+ .14
	85.7	19.3	19.5	19.5	20.28	85.8	19.8	19.6	20.0	20.24
		=19.42				=20.10				
	Valor de gráfica 0.199					Valor de gráfica 0.198				
	% recuperado 99.7398					% recuperado 99.6356				
120	St.	18.9	18.8	19.4	20.30	St.	20.0	20.0	20.8	20.30
	57.9	19.3	18.9	19.3	-19.14	57.9	20.2	20.9	20.4	-20.40
	86.5	19.3	18.7	18.9	+1.16	86.5	20.6	20.0	20.0	- .10
		=19.14				=20.4				
	Pb.	20.3	20.2	20.4	20.11	Pb.	21.3	21.5	21.6	21.43
	70.1	20.4	20.0	19.8	+1.16	70.0	21.6	21.1	21.2	- .10
	85.7	19.8	20.0	20.1	21.27	85.8	22.4	21.4	21.2	21.33
		=20.11				=21.43				
	Valor de gráfica 0.230					Valor de gráfica 0.240				
	% recuperado 119.0485					% recuperado 120.0803				

% ad.	mg pot.	Halo de inhibición			Valor corr.	mg pot.	Halo de inhibición			Valor corr.
St.	19.4	20.2	20.0	20.30	St.	20.9	20.0	20.2	20.30	
57.9	19.6	19.8	20.0	<u>19.82</u>	57.9	20.6	20.3	20.5	<u>20.19</u>	
86.5	19.8	19.7	19.9	+ .48	86.5	19.8	19.6	19.8	+ .11	
		=19.82					=20.19			
Pb.	21.8	21.6	22.0	21.71	Pb.	21.9	21.3	22.5	22.08	
81.4	21.4	22.0	21.8	+ <u>.46</u>	81.5	22.5	21.4	22.5	+ <u>.11</u>	
85.7	21.6	21.4	21.8	22.19	85.8	22.5	22.3	21.8	<u>22.19</u>	
		=21.71					=22.08			
Valor de gráfica 0.282					Valor de gráfica 0.282					
% recuperado 141.7218					% recuperado 141.3800					

140

D I A 3					D I A 3					
% ad. 80					% ad. 100					
St.	18.6	19.9	18.5	20.30	St.	19.3	19.4	19.5	20.30	
57.8	18.8	19.0	19.4	<u>18.87</u>	57.9	19.0	20.4	19.0	<u>19.42</u>	
86.5	18.9	18.2	18.6	+ 1.43	86.6	19.8	19.4	19.0	+ .88	
		=18.87					=19.42			
Pb.	17.2	17.0	17.9	17.60	Pb.	19.5	19.5	19.8	19.42	
46.3	18.7	17.8	17.1	+ 1.43	58.0	19.4	19.3	19.0	+ <u>.88</u>	
85.9	18.9	18.2	18.5	<u>17.03</u>	85.9	19.3	19.5	19.5	<u>20.30</u>	
		=17.60					=19.42			
Valor de gráfica 0.160					Valor de gráfica 0.200					
% recuperado 80.4544					% recuperado 100.5249					

% ad. 120					% ad. 140					
St.	20.0	20.0	20.1	20.30	St.	19.4	20.2	20.0	20.30	
57.9	19.7	19.8	20.7	<u>19.90</u>	57.8	19.6	19.8	20.0	<u>19.80</u>	
86.5	20.0	19.4	19.4	+ .4	86.5	20.2	19.4	19.6	+ .50	
		=19.9					=19.8			
Pb.	21.7	21.4	21.3	21.03	Pb.	21.8	21.4	21.6	21.78	
70.1	21.0	21.3	21.3	+ <u>.40</u>	81.7	22.2	21.4	21.6	+ <u>.50</u>	
85.9	20.7	20.0	20.6	<u>21.43</u>	85.9	22.0	21.4	21.6	<u>22.28</u>	
		=21.03					=21.78			
Valor de gráfica 0.240					Valor de gráfica 0.286					
% recuperado 122.7637					% recuperado 142.6240					

RECOPIACION DE DATOS
Metodo microbiológico tabletas

% Adicionado (ad.)	D I A 1	D I A 2	D I A 3
80.0	79.9514	80.1681	80.4544
100.0	99.7398	99.6356	100.5249
120.0	119.0485	120.0803	122.7637
140.0	141.7218	141.3800	142.6240

Pendiente $m = 1.0291$

Intervalos de confianza $I_{cm} = 1.0585$
 $= 0.9996$

Ordenada al origen $b = -2.5229$

Intervalos de confianza $I_{cb} = 0.7824$
 $= -5.8283$

Factor de determinacion $r^2 = 0.9984$

TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Metodo microbiológico tabletas

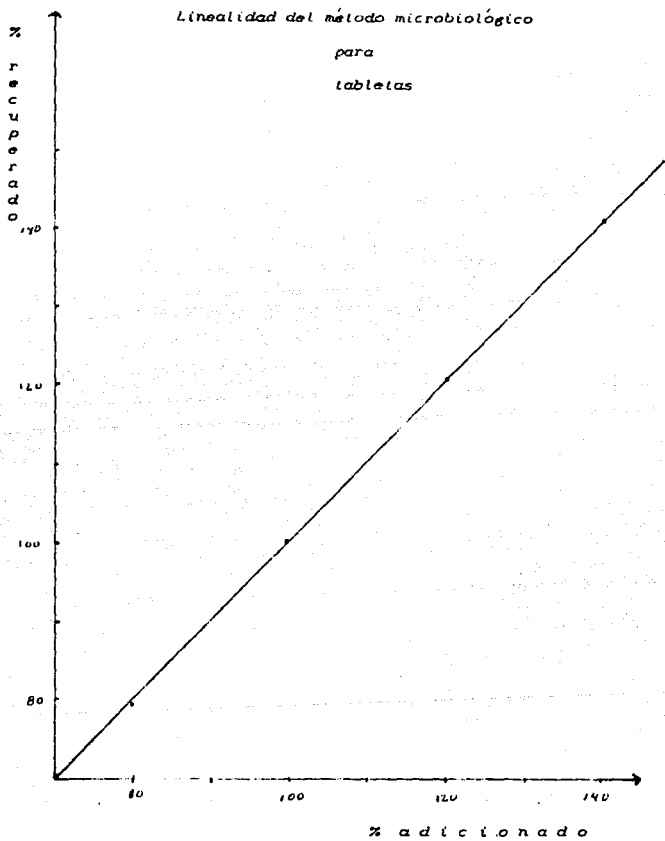
Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calc.	F tabs.
Regresión	1	6354.188	6354.188	6218.135	10.044
Error de regresión	10	10.219	1.022		
Falta de ajuste	2	1.449	0.725	0.661	4.459
Error puro	8	8.770	1.096		

Fr. calc. es mayor que F de tabs. ($\alpha 0.01$) y Ffa calc. es menor que F de tabs. ($\alpha 0.05$) por lo tanto existe relacion altamente significativa entre cantidad adicionada y cantidad recuperada.

CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO

$$(y = mx + b)$$

% Adicionado	% de predicción (recuperado)
80.0	79.803
100.0	100.384
120.0	120.966
140.0	141.547



Placebo adicionado método microbiológico

(suspensión)

		D I A 1				D I A 2				
% ad.	mg pot.	Halo de inhibición			Valor corre.	mg pot.	Halo de inhibición			Valor corre.
	St.	20.5	20.1	19.7	20.30	St.	20.1	20.8	20.5	20.30
	57.9	19.4	20.5	19.9	-19.88	57.9	20.4	20.3	20.5	-20.28
	86.5	20.1	18.7	20.0	+ .42	86.5	20.1	19.9	20.0	+ .02
		=19.88					=20.28			
80	Pb.	18.9	18.3	18.3	18.63	Pb.	19.4	19.0	19.9	19.06
	47.8	18.7	18.5	18.8	+ .42	47.4	18.5	19.0	19.3	+ .02
	85.7	18.3	18.4	18.9	19.05	85.8	18.9	19.0	18.5	19.08
		=18.63					=19.06			
		Valor de gráfica 0.160				Valor de gráfica 0.161				
		% recuperado 78.2467				% recuperado 79.3076				
	St.	20.0	20.9	20.0	20.30	St.	19.6	20.0	19.8	20.30
	57.9	20.0	20.3	20.2	-20.33	57.9	19.8	18.6	19.2	-19.53
	86.5	19.8	20.9	20.9	- .03	86.5	20.0	19.6	19.2	+ .77
		=20.33					=19.53			
100	Pb.	20.5	20.9	21.3	20.51	Pb.	20.0	19.6	19.0	19.56
	59.9	20.0	20.5	20.4	- .03	59.8	19.4	18.8	19.6	+ .77
	85.7	20.1	20.5	20.4	20.48	85.8	20.2	19.8	19.6	20.33
		=20.51					=19.56			
		Valor de gráfica 0.207				Valor de gráfica 0.202				
		% recuperado 100.9781				% recuperado 98.5888				
	St.	19.8	20.9	20.1	20.30	St.	19.2	19.8	19.6	20.30
	57.9	20.0	20.3	20.2	-20.38	57.9	19.6	19.2	19.0	-19.53
	86.5	20.3	20.9	20.9	- .08	86.5	19.6	19.8	20.0	+ .77
		=20.38					=19.53			
120	Pb.	21.9	21.9	21.9	21.58	Pb.	21.2	20.2	20.2	20.62
	71.3	20.9	21.3	21.3	- .08	71.4	21.0	20.2	20.8	+ .77
	85.7	21.3	21.8	21.9	21.50	85.8	20.8	20.0	21.2	21.39
		=21.58					=20.62			
		Valor de gráfica 0.249				Valor de gráfica 0.244				
		% recuperado 122.4546				% recuperado 119.6879				

% ad.	mg pol.	Halo de inhibición			Valor corr.	mg pol.	Halo de inhibición			Valor corr.
	Sl.	20.4	20.0	20.5	20.30	Sl.	20.0	20.5	20.5	20.30
	57.9	20.5	20.4	20.5	-20.38	58.3	19.9	20.3	20.8	-10.32
	86.5	20.4	20.9	19.8	-08	86.5	20.4	20.3	20.2	-08
		=20.38					=20.32			
140	Pb.	22.8	22.0	22.0	22.43	Pb.	22.4	22.0	22.0	22.12
	83.8	22.5	22.1	23.0	-08	83.0	21.9	22.0	22.0	-02
	85.8	22.1	22.0	22.5	22.35	85.8	22.2	22.4	22.2	22.10
		=22.43					=22.12			
	Valor de gráfica	0.290				Valor de gráfica	0.277			
	% recuperado	141.5683				% recuperado	137.3084			

D I A 3					D I A 3					
% ad. 80					% ad. 100					
Sl.	20.3	20.7	20.3	20.30	Sl.	20.5	19.7	20.1	20.30	
57.9	20.5	20.0	20.3	-20.18	57.9	19.4	19.9	20.5	-19.99	
86.5	20.0	19.7	19.8	+ .12	86.5	20.1	20.0	19.7	+ .31	
	=20.18					19.99				
Pb.	19.0	19.6	19.3	18.98	Pb.	19.9	20.3	19.9	20.04	
47.5	18.6	19.0	18.8	+ .12	59.5	19.7	20.5	19.8	+ .31	
85.9	18.7	18.9	19.0	19.10	85.9	20.3	20.1	19.9	20.35	
	=18.98					=20.04				
	Valor de gráfica	0.162				Valor de gráfica	0.203			
	% recuperado	79.5395				% recuperado	99.4605			

% ad. 120					% ad. 140					
Sl.	18.7	19.3	18.3	20.30	Sl.	19.9	18.9	19.4	20.30	
57.8	18.3	19.7	19.3	-18.93	57.8	19.3	19.9	19.5	-19.50	
86.5	19.4	18.7	18.7	+ 1.37	86.5	19.3	19.6	19.7	+ .80	
	=18.93					=19.50				
Pb.	19.3	20.3	19.2	19.98	Pb.	21.5	20.9	21.6	21.40	
71.5	19.7	20.3	20.7	+ 1.37	83.5	21.5	21.3	21.6	+ .80	
85.9	20.4	20.1	19.8	21.35	85.9	21.4	21.3	21.5	22.20	
	=19.98					=21.40				
	Valor de gráfica	0.243				Valor de gráfica	0.284			
	% recuperado	118.6858				% recuperado	138.5737			

RECOPILACION DE DATOS

Método microbiológico suspensión

% Adicionado
(ad.)

% Recuperado
(rec.)

	D I A 1	D I A 2	D I A 3
80.0	78.2467	79.3076	79.5395
100.0	100.9781	98.5888	99.4605
120.0	122.4546	119.6879	118.6868
140.0	141.5683	137.3084	138.5737

Pendiente $m = 1.0048$

Intervalos de confianza $l_{cm} = 1.0492$
 0.9640

Ordenada al origen $b = -0.9927$

Intervalos de confianza $l_{cb} = 3.9900$
 $--5.9753$

Factor de determinación $r^2 = 0.9961$

TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Método microbiológico suspensión

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F calc.	F tabs.
Regresión	1	6057.594	6057.594	25556.13	10.044
Error de regresión	10	23.703	2.370		
Falta de ajuste	2	2.664	1.332	0.506	4.459
Error puro	8	21.039	2.630		

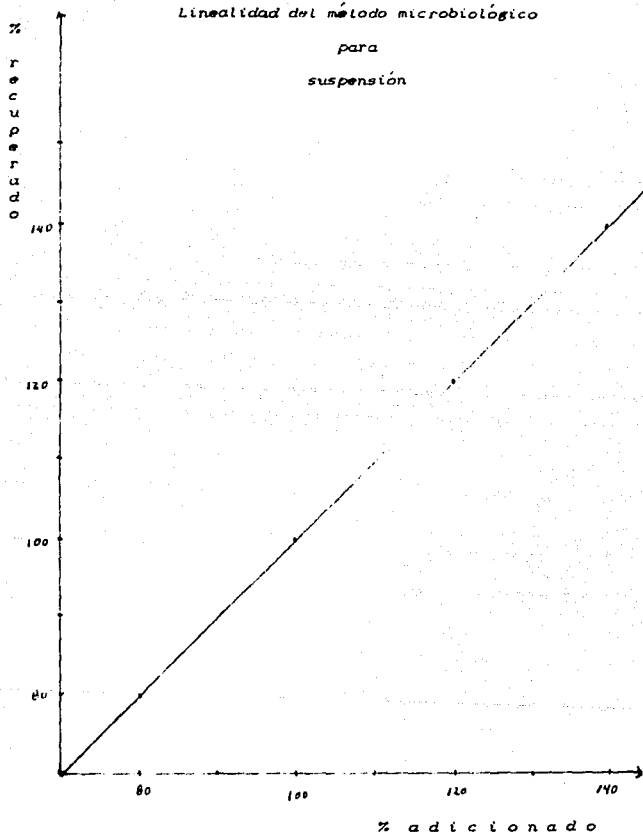
Fr. calc. es mayor que F de tabs. (α 0.01) y F/a. calc. es menor que F de tabs. (α 0.05) por lo tanto existe relación altamente significativa entre cantidad adicionada y cantidad recuperada.

CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO

$$(y = mx + b)$$

% adicionado	% de predicción (recuperado)
80.0	79.386
100.0	99.485
120.0	119.581
140.0	139.677

Linealidad del método microbiológico
para
suspensión



CURVA STANDARD DE AMOXICILINA TRIHIDRATO

Para placebo adicionado

Standard primario proveedo: Beechum P. potencia, 86.5%

Preparación de la curva ver generalidades, peso utilizado:

$$\frac{50.0 \text{ mg}}{0.865} = 57.8 \text{ mg}$$

Resultados:

S1	17.6	17.4	17.5	16.7	17.9	17.9	=	17.5
S2	18.6	19.2	18.2	19.2	19.2	18.0	=	18.73
S3	19.8	20.4	20.2	20.2	20.2	20.0	=	20.13
S3	19.0	20.6	20.0	20.0	20.4	20.6	=	20.10
							=	20.12
S4	21.4	21.6	21.4	20.8	21.6	21.8	=	21.43
S5	22.8	22.6	22.8	22.8	22.8	23.0	=	22.80

Punto alto

$$\frac{3(22.80) + 2(21.43) + 20.12 - 17.5}{5} = 22.78$$

Punto bajo

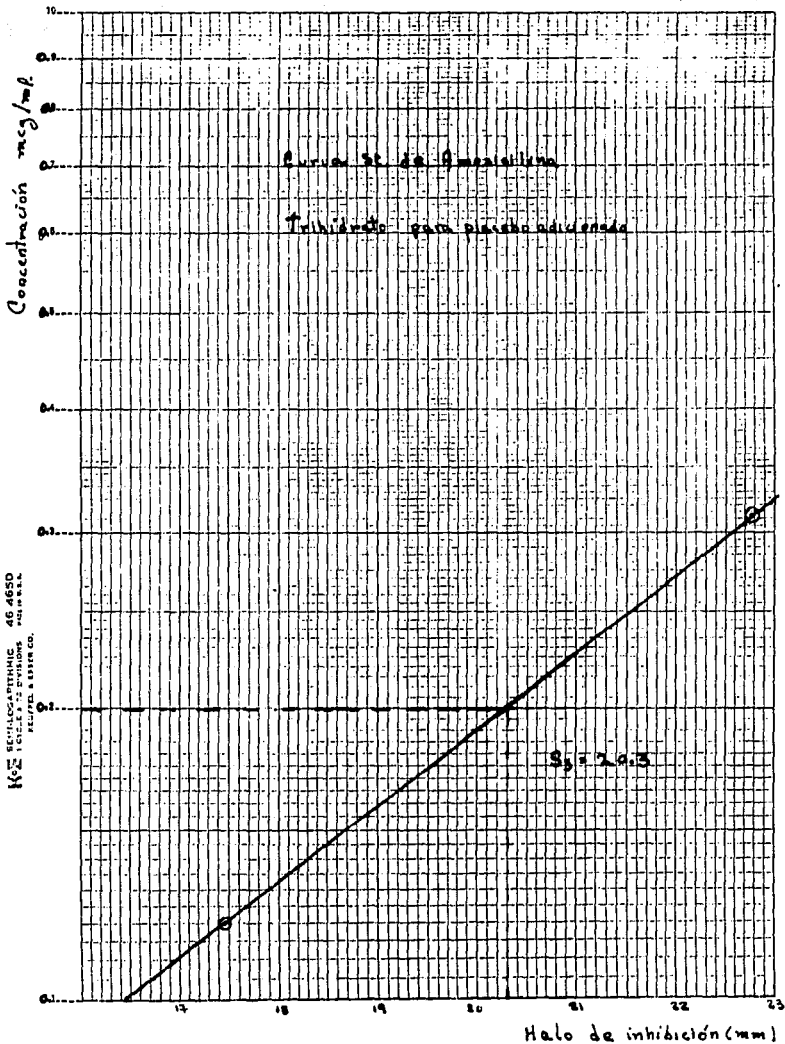
$$\frac{3(17.5) + 2(18.73) + 20.12 - 22.80}{5} = 17.46$$

Graficar punto alto (22.78, 0.312)

Graficar punto bajo (17.46, 0.120)

Valor corregido de S3 en la gráfica = 20.30 mm

KC₂ SINTILOGRAFIMIC 46 4650
1 CILIZE P. 12 DIVISIONES. POLIUREA.
FELIX O. & SIBER CO.



2.- COMPARACION DE LOS METODOS MEDIANTE LA T DE STUDENT

Método yodométrico

1.- Triturar previamente el problema, pesar exactamente y por duplicado el equivalente a 100 mg de amoxicilina base en un matríz volumétrico de 100 ml, aforar con agua y agitar mecánicamente durante 30 minutos.

2.- Pesar el equivalente de 100 mg de amoxicilina base St. en un matríz volumétrico de 100 ml, aforar con agua y agitar mecánicamente durante 30 minutos

3.- Seguir según método descrito en generalidades, pág. 15 desde donde dice transferir una alícuota de 2 ml a cada uno de 4 matraces...

4.- Cálculos:

$$\frac{\text{ml bco. Pb.} - \text{ml Pb.}}{\text{ml bco. St.} - \text{ml St.}} \times \frac{\text{Peso St.}}{\text{Peso pb.}} \times \frac{\text{Pot. St}}{\% \text{ teórico}} \times 100 = \%$$

Ejemplo cápsulas lote 9

$$\frac{9.60 - 4.55}{9.575 - 4.675} \times \frac{120.9}{120.2} \times \frac{85.41}{83.77} \times 100 = 100.3344 \%$$

5.- Sacar el promedio de los 10 lotes y hacer la comparación mediante la T de Student.

COMPARACION DE LOS METODOS MEDIANTE LA T DE STUDENT

Método microbiológico

1.- Triturar previamente el problema, pesar el equivalente a 50 mg de amoxicilina base tanto de St. como de Pb. en un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con agua y agitar mecánicamente durante 30 minutos.

2.- Transferir una alícuota de 2ml tanto de St. como de Pb. aforar con agua y mezclar; transferir nuevamente una alícuota de 1ml de esta dilución y llevar a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con buffer.

3.- Llenar 3 cajas según método general pág. 21, e incubar.

4.- Leer los halos de inhibición y sacar promedios

5.- Cálculos

Ejemplo cápsulas lote 9

Peso de St.	Por. de St.	Promedio	Peso de Pb.	Promedio
58.5 mg	85.41%	21.01 mm	60.5 mg	21.02 mm

6.- Valor corregido del St. (ver curva St. de amoxicilina para lotes evaluados al 100%).

$$\begin{array}{r} 20.15 \\ -21.01 \\ \hline -.86 \end{array}$$

Como la resta es negativa se le resta al promedio del Pb.

$$\begin{array}{r} 21.02 \\ - .86 \\ \hline 20.16 \end{array}$$

7.- Valor corregido del problema. El valor 20.16 mm se lleva a la gráfica y donde se corta con la línea se extrapola a la concentración y se toma como valor de gráfica en este caso es 0.201

8.- Para calcular el % obtenido se procede como sigue:

$$\frac{\text{Valor de gráfica obtenido}}{\text{Valor de gráfica 100\%}} \times \frac{\text{Peso St.}}{\text{Peso Pb.}} \times \frac{\text{Pol. St.}}{\% \text{ teorico}} \times 100 = \%$$

$$\frac{0.201}{0.200} \times \frac{58.5}{60.5} \times \frac{85.41}{83.77} \times 100 = 99.0802 \%$$

9.- Calcular el promedio de los 10 lotes y hacer la comparación mediante la T de Student.

LOTES EVALUADOS AL 100% METODO YODOMETRICO

Cápsulas

Lote	mg	ml bro.	ml	dif.	% teorico	% obtenida
1	St. 120.4 85.80	9.575	4.500	5.075		
	Pb. 121.9	9.550	4.500	5.000	83.49	100.3344
2	St. 120.4 85.80	9.550	4.450	5.100		
	Pb. 120.0	9.550	4.650	4.900	83.35	99.2322
3	St. 121.3 85.80	9.550	4.500	5.050		
	Pb. 121.5	9.550	4.575	4.950	83.79	100.2059
4	St. 120.6 85.80	9.550	4.500	5.05		
	Pb. 121.3	9.525	4.575	4.950	83.74	99.8515
5	St. 121.5 85.37	9.550	4.300	5.25		
	Pb. 121.0	9.550	4.450	5.10	83.84	99.3244
6	St. 121.6 85.37	9.550	4.475	5.075		
	Pb. 120.5	9.575	4.675	4.900	83.77	99.2941
7	St. 121.4 85.37	9.500	4.400	5.100		
	Pb. 121.2	9.500	4.550	4.950	83.80	99.0404
8	St. 120.7 85.37	9.500	4.500	5.000		
	Pb. 120.8	9.550	4.650	4.900	83.82	99.7296
9	St. 120.9 85.41	9.600	4.550	5.050		
	Pb. 120.2	9.575	4.675	4.900	85.41	99.5054
10	St. 121.0 85.41	9.575	4.475	5.100		
	Pb. 120.7	9.575	4.575	5.000	83.75	100.2310
Lote 1 =		$\frac{5.000}{5.075}$	$\times \frac{120.8}{121.9}$	$\times \frac{85.80}{83.49}$	$\times 100 =$	100.3344

LOTES EVALUADOS AL 100 % METODO MICROBIOLOGICO

Lote	Cápsulas									
	mg pot.	Halos de inhibición			Valor corr.	mg Pb.	Halos de inhibición			Valor corr.
1	St.	18.8	17.7	18.3	20.20	Pb.	18.0	18.8	17.8	18.11
	58.2	18.0	18.2	18.5	-18.06	60.2	17.5	18.2	18.7	+ 2.14
	85.8	17.7	17.6	17.8	+ 2.14		18.9	17.5	17.7	20.25
		=18.06					=18.11			
	Valor de gráfica 0.202					% obtenido 100.3462				
2	St.	20.5	20.7	20.7	20.89	Pb.	20.7	20.5	20.4	20.57
	58.3	20.6	20.7	20.4	-20.38	61.9	20.5	20.6	20.3	+ .51
	85.8	20.3	19.8	19.7	+ .51		20.5	20.6	21.0	21.08
		=20.38					=20.57			
	Valor de gráfica 0.207					% obtenido 100.3460				
3	St.	18.5	18.4	18.1	18.33	Pb.	18.8	18.7	19.1	18.78
	58.3	18.8	19.0	19.1	-18.61	62.0	18.9	19.0	19.2	+ .20
	85.8	19.2	18.0	18.4	- .20		18.8	18.1	18.5	18.70
		=18.61					=18.78			
	Valor de gráfica 0.207					% obtenido 99.6580				
4	St.	18.7	18.6	18.6	18.33	Pb.	19.0	18.8	19.0	18.68
	58.5	19.0	18.5	18.6	-18.63	60.0	19.0	18.9	19.4	- .30
	85.37	18.7	18.6	18.4	+ .30		18.7	18.0	18.4	18.38
		=18.63					=18.68			
	Valor de gráfica 0.202					% obtenido 100.3918				
5	St.	18.8	19.0	18.6	18.85	Pb.	18.8	19.5	18.6	18.85
	58.5	19.5	18.8	18.8	-18.77	60.1	19.5	18.6	19.3	+ .08
	85.37	18.7	18.2	18.6	+ .08		18.3	18.3	18.8	18.93
		=18.77					=18.85			
	Valor de gráfica 0.203					% obtenido 100.6008				

Lote	mg pot.	Halos de inhibición			Valor corr.	mg Pb.	Halos de inhibición			Valor corr.
6	St.	19.5	19.3	19.4	20.05	Pb.	18.7	19.1	19.7	19.18
	58.6	18.5	19.3	19.4	-19.16	60.2	19.2	19.1	19.1	+ .89
	85.37	19.1	18.8	19.5	+ .89		19.1	19.6	19.1	20.07
		=19.16					=19.18			
Valor de gráfica 0.201					% obtenido 99.6974					
7	St.	16.7	17.8	16.8	20.4	Pb.	16.9	17.4	17.7	17.31
	58.6	17.1	17.0	17.7	-17.21	60.8	17.7	17.2	17.6	+ 3.19
	85.37	17.7	17.1	17.0	+ 3.19		17.0	17.3	16.9	20.50
		=17.21					17.31			
Valor de gráfica 0.204					% obtenido 100.151					
8	St.	19.2	17.8	18.8	19.19	Pb.	18.4	17.9	18.8	18.50
	58.6	18.5	17.5	18.5	-18.48	60.1	18.8	18.4	18.4	+ .71
	85.37	18.9	18.5	18.7	+ .71		18.8	18.3	18.7	19.07
		=18.48					=18.50			
Valor de gráfica 0.201					% obtenido 99.8037					
9	St.	21.4	20.9	21.4	20.15	Pb.	21.1	20.2	21.2	21.02
	58.5	21.2	20.1	20.7	-21.01	60.5	22.0	20.6	21.6	- .80
	85.41	21.3	20.5	21.6	- .80		21.1	20.6	21.6	20.16
		=21.01					=21.02			
Valor de gráfica 0.201					% obtenido 99.0802					
10	St.	19.5	19.9	19.5	21.61	Pb.	19.9	19.6	19.3	19.65
	58.5	19.9	19.6	19.3	-19.60	60.3	19.5	20.1	19.5	+ 2.01
	85.41	18.9	19.9	19.9	+ 2.01		18.9	20.2	19.9	21.66
		=19.6					=19.65			
Valor de gráfica 0.202					% obtenido 99.9272					

$$\text{Lote 1} = \frac{0.202}{0.200} \times \frac{58.2}{60.2} \times \frac{85.8}{83.49} \times 100 = 100.3462 \%$$

COMPARACION DE MEDIAS POBLACIONALES "T DE STUDENT"

Cápsulas

Hipotesis de nulidad $H_0: m_1 = m_2$

Donde m_1 = método microbiológico y m_2 = método yodométrico

Pareja	m_1 en %	m_2 en %	Dif.	$(d-\bar{d})^2$
1	100.3462	100.3344	0.0118	0.0983
2	100.3460	99.2322	1.1138	0.6217
3	99.6580	100.2050	-0.5479	0.7625
4	100.3918	99.8515	0.5403	0.0462
5	100.6008	99.3244	1.2764	0.9046
6	99.6974	99.2941	0.4033	0.0060
7	100.1510	99.0404	1.1106	0.7853
8	99.8037	99.7296	0.0741	0.0631
9	99.0802	99.5054	-0.4252	0.5633
	1099.9272	100.2310	-0.30380	3958
Sumatoria	999.8043	996.67489	3.2534	4.2468

Cálculos para determinar si la hipótesis de nulidad es verdadera

$$\bar{d} = \frac{3.2534}{10} = 0.32534$$

$$\text{Varianza } S_d^2 = \frac{4.2468}{9} = 0.4719 \quad S_d = 0.6869$$

$$E.E. = \frac{0.6869}{\sqrt{10}} = 0.2172$$

$$T \text{ calc.} = \frac{0.3253}{0.2172} = 1.4977 \quad T \text{ tabs. } (\alpha 0.05) = 2.26$$

No hay suficientes elementos para rechazar

LOTES EVALUADOS AL 100% METODO YODOMETRICO

Tabletas

Lote	mg	ml bco.	ml	dif.	% teorico	% obtenido
1	St. 120.5	9.550	4.500	5.050		
	pol. 85.45					
	Pb. 140.9	9.550	4.600	4.950	71.43	100.2816
2	St. 120.6	9.575	4.425	5.150		
	pol. 85.80					
	Pb. 140.11	9.550	4.525	5.025	71.43	100.3876
3	St. 120.3	9.550	4.400	5.150		
	pol. 85.80					
	Pb. 140.2	9.500	4.500	5.000	71.43	100.0661
4	St. 120.6	9.525	4.375	5.150		
	pol. 85.80					
	Pb. 140.8	9.525	4.550	4.975	71.43	99.3887
5	St. 120.0	9.525	4.375	5.150		
	pol. 85.80					
	Pb. 140.5	9.525	4.500	5.025	71.43	100.1015
6	St. 121.8	9.525	4.400	5.125		
	pol. 85.80					
	Pb. 140.6	9.525	4.600	4.925	71.43	99.9956
7	St. 120.5	9.600	4.575	5.025		
	pol. 85.37					
	Pb. 140.8	9.600	4.700	4.900	71.43	99.7399
8	St. 121.6	9.500	4.500	5.000		
	pol. 85.37					
	Pb. 140.0	9.525	4.700	4.825	71.43	100.1746
9	St. 120.5	9.600	4.450	5.150		
	pol. 85.37					
	Pb. 140.7	9.600	4.575	5.025	71.43	99.8726
10	St. 120.1	9.575	4.550	5.025		
	pol. 85.41					
	Pb. 140.2	9.575	4.650	4.925	71.43	100.3906

$$\text{Lote 1} = \frac{4.950}{5.050} \times \frac{120.5}{140.9} \times \frac{85.45}{71.43} = 100.2816\%$$

LOTES EVALUADOS AL 100% METODO MICROBIOLOGICO

Tabletas

Lote	mg pot.	Halos de inhibición				Valor corr.	Hg Pb.	Halos de inhibición				Valor corr.
1	St.	19.7	20.1	19.9	19.90	Pb.	19.9	20.7	19.9	20.02		
	58.5	20.1	20.5	19.6	-19.92	70.3	19.6	20.3	19.7	- .02		
	85.45	19.6	20.1	19.6	- .02		20.0	19.9	20.2	20.00		
		= 19.92					= 20.02					
Valor de gráfica		0.203				% obtenido		101.0411				
2	St.	20.6	20.7	20.4	20.76	Pb.	21.4	20.7	21.0	20.82		
	58.2	20.9	21.0	19.8	-20.60	71.8	20.7	21.0	20.5	+ .16		
	85.80	21.4	20.8	19.8	+ .16		20.7	21.2	20.2	20.98		
		= 20.6					20.82					
Valor de gráfica		0.210				% obtenido		102.2338				
3	St.	19.8	19.5	19.7	20.76	Pb.	20.1	20.1	19.7	19.87		
	58.3	19.5	20.1	19.7	-19.77	70.9	19.7	19.9	19.7	+ .99		
	85.80	19.5	20.5	19.7	+ .99		19.7	20.0	20.0	20.86		
		= 19.77					= 19.87					
Valor de gráfica		0.204				% obtenido		100.7463				
4	St.	19.7	20.3	19.5	20.20	Pb.	19.8	20.0	19.5	19.97		
	58.3	19.8	20.0	20.3	-20.01	70.0	19.9	20.0	20.3	+ .19		
	85.80	20.2	20.3	20.0	+ .19		19.7	20.1	20.5	20.16		
		= 20.01					19.97					
Valor de gráfica		0.198				% obtenido		99.0404				
5	St.	20.5	21.0	21.0	20.89	Pb.	20.7	20.4	21.2	20.70		
	58.3	20.2	20.5	20.6	-20.64	70.2	20.1	20.9	20.0	+ .25		
	85.80	20.8	20.5	20.7	+ .25		21.0	20.7	21.3	20.95		
		= 20.64					= 20.7					
Valor de gráfica		0.202				% obtenido		100.7533				

Lote	mg pot.	Halos de inhibición			Valor corr.	mg Pb.	Halos de inhibición			Valor corr.
6	St.	20.4	20.6	20.1	20.89	Pb.	20.3	20.7	19.9	19.94
	58.3	19.8	20.4	19.5	-19.96	70.9	19.4	20.6	19.4	+ .93
	85.80	19.6	20.0	19.3	+ .93		19.7	20.4	19.2	20.88
		=19.96					=19.95			

Valor de gráfica 0.199

% obtenido 98.2770

7	St.	17.8	18.1	17.5	20.05	Pb.	17.8	18.1	17.8	17.70
	58.6	18.0	18.1	17.3	-17.75	70.0	17.5	17.5	17.1	+ 2.30
	85.37	17.5	17.7	17.8	+ 2.30		17.8	18.0	17.7	20.00
		=17.75					17.70			

Valor de gráfica 0.198

% obtenido 99.0511

8	St.	19.9	19.7	18.5	20.40	Pb.	20.0	19.8	18.7	19.60
	58.5	20.1	20.3	18.9	-19.55	70.0	20.1	20.4	18.3	+ .85
	85.37	20.1	20.5	18.0	+ .85		20.1	20.0	19.0	20.45
		=19.55					=19.60			

Valor de gráfica 0.201

% obtenido 100.3803

9	St.	19.8	18.6	19.1	20.15	Pb.	20.0	18.5	19.0	19.07
	58.6	18.3	18.9	18.6	-18.91	70.5	19.5	18.7	18.7	+ 1.24
	85.37	19.0	18.8	19.1	+ 1.24		19.6	18.4	19.3	20.31
		18.91					=19.07			

Valor de gráfica 0.206

% obtenido 102.3223

10	St.	20.4	20.3	19.7	20.15	Pb.	20.5	20.0	20.6	20.13
	58.5	20.3	19.2	20.5	-20.14	70.4	19.7	19.5	19.7	+ .01
	85.41	20.0	20.5	20.4	+ .01		20.6	20.2	20.4	20.14
		=20.14					=20.13			

Valor de gráfica 0.199

% obtenido 98.8631

$$\text{Lote 1} = \frac{0.203}{0.200} \times \frac{58.5}{70.3} \times \frac{85.45}{71.43} \times 100 = 101.0411 \%$$

COMPARACION DE MEDIAS POBLACIONALES "T DE STUDENT"

Tabletas

Hipotesis de nulidad $H_0: m_1 = m_2$

Donde: m_1 = método microbiológico y m_2 = método yodométrico

Pareja	m_1 en %	m_2 en %	dif.	$(d-\bar{d})^2$
1	101.0411	100.2816	0.7595	0.1272
2	102.2338	100.3876	1.8462	2.0832
3	100.7463	100.0661	0.6802	0.0769
4	99.0404	99.3887	-0.3483	0.5642
5	100.7533	100.1015	0.6518	0.0619
6	98.2770	99.9956	-1.7186	4.5006
7	99.0511	99.7399	-0.6888	0.1623
8	100.3803	100.1746	0.2057	0.0389
9	102.3223	99.8726	2.4497	4.1896
10	98.8631	100.3906	-1.5275	9.7263
		Sumatoria	4.0285	15.5311

Cálculos para determinar si la hipótesis de nulidad es verdadera

$$\bar{d} = \frac{4.0285}{10} = 0.40285$$

$$\text{Varianza } S_d = \frac{2 \cdot 15.5311}{9} = 1.7257 \quad S_d = 1.3137$$

$$E.E. = \frac{1.3137}{\sqrt{10}} = 0.4154$$

$$T \text{ calc.} = \frac{0.40285}{0.4154} = 0.9698 \quad T \text{ tabs. } (\alpha 0.05) = 2.26$$

No hay suficientes elementos para rechazar.

LOTES EVALUADOS AL 100% METODO YODOMETRICO

Suspensión

Lote	mg	ml bco.	ml	dif.	% teórico	% obtenido
1	St. 120.6	9.600	4.550	5.100		
	85.80					
	Pb. 999.8	9.600	4.625	4.975	10.25	98.4964
2	St. 120.8	9.550	4.400	5.150		
	85.80					
	Pb. 1000.0	9.550	4.475	5.075	10.25	99.6458
3	St. 120.5	9.550	4.375	5.175		
	85.37					
	Pb. 999.5	9.550	4.375	5.175	10.25	100.4120
4	St. 120.3	9.500	4.475	5.025		
	85.37					
	Pb. 1000.5	9.550	4.550	5.000	10.25	99.6499
5	St. 120.6	9.550	4.500	5.050		
	85.37					
	Pb. 1001.6	9.550	4.525	5.025	10.25	100.3209
6	St. 120.8	9.600	4.500	5.100		
	85.37					
	Pb. 999.5	9.600	4.550	5.050	10.25	99.6751
7	St. 120.9	9.600	4.550	5.100		
	85.37					
	Pb. 1000.9	9.600	4.600	5.000	10.25	98.6318
8	St. 120.9	9.550	4.450	5.100		
	85.41					
	Pb. 1000.2	9.575	4.575	5.000	10.25	98.7471
9	St. 120.6	9.550	4.375	5.150		
	85.41					
	Pb. 1000.8	9.575	4.475	5.100	10.25	99.4370
10	St. 120.1	9.525	4.375	5.150		
	85.41					
	Pb. 1000.2	9.525	4.400	5.125	10.25	99.5698
Lote 1 =		4.975	0.1206	85.80		
		----- X	----- X	-----	X 100 =	98.4964 %
		5.100	0.9998	10.25		

LOTES EVALUADOS AL 100% METODO MICROBIOLOGICO

Suspension

Lote	mg pot.	Halos de inhibición			Valor corr.	mg Pb.	Halos de inhibición			Valor Corr.
1	Sl.	18.4	18.0	18.7	18.33	Pb.	18.5	18.7	18.7	18.52
	58.4	18.3	19.0	18.5	<u>-18.42</u>	500.0	18.3	18.7	18.5	<u>-.09</u>
	85.80	18.6	18.3	18.0	<u>-.09</u>		18.6	18.0	18.7	<u>18.43</u>
		=18.42					=18.52			
Valor de gráfica 0.205					% obtenido 100.0342					
2	Sl.	20.8	21.5	21.5	20.89	Pb.	20.8	21.7	21.6	21.26
	58.4	21.0	21.1	21.5	<u>-21.17</u>	500.2	21.1	20.8	21.6	<u>-.28</u>
	85.80	21.5	21.0	20.7	<u>-.28</u>		21.5	21.2	21.0	<u>20.98</u>
		=21.17					21.26			
Valor de gráfica 0.202					% obtenido 98.7084					
3	Sl.	18.8	18.7	18.2	18.85	Pb.	19.7	18.8	18.5	18.78
	58.6	18.8	18.3	19.3	<u>-18.68</u>	500.9	18.1	18.4	19.3	<u>+.17</u>
	85.37	18.5	18.4	19.1	<u>+.17</u>		19.3	18.6	18.5	<u>18.95</u>
		=18.68					=18.78			
Valor de gráfica 0.203					% obtenido 98.8995					
4	Sl.	18.5	17.6	17.8	20.05	Pb.	18.7	18.8	17.8	18.15
	58.6	18.0	18.3	17.7	<u>-18.01</u>	505.8	18.5	17.7	18.2	<u>+2.04</u>
	85.37	18.4	17.7	18.1	<u>+2.04</u>		18.1	17.7	17.9	<u>20.19</u>
		=18.01					=18.15			
Valor de gráfica 0.205					% obtenido 98.9063					
5	Sl.	18.0	17.7	17.3	20.40	Pb.	18.2	17.3	17.4	17.75
	58.6	17.7	17.4	17.7	<u>-17.60</u>	500.3	17.2	18.0	18.1	<u>+2.80</u>
	85.37	17.2	17.7	17.7	<u>+2.8</u>		17.4	18.4	17.8	<u>20.55</u>
		17.60					17.75			
Valor de gráfica 0.206					% obtenido 100.4814					

Lote	mg pot.	Halos de inhibición			Valor corr.	mg Pb.	Halos de inhibición			Valor corr.
6	Sl.	18.6	17.3	18.1	20.40	Pb.	18.3	17.7	18.6	18.05
	58.6	17.7	17.6	18.1	-17.90	502.2	17.4	17.9	18.2	+ 2.50
	85.37	17.8	17.5	18.4	+ 2.50		18.7	17.7	18.0	20.55
		=17.90					18.05			
Valor de gráfica 0.205					% obtenido 99.6153					
7	Sl.	19.4	18.9	18.0	20.15	Pb.	19.0	18.4	18.5	18.77
	58.6	18.9	18.0	18.9	-18.65	500.5	18.9	18.9	18.5	+ 1.49
	85.37	18.4	18.6	18.9	+ 1.49		18.8	19.0	19.0	20.26
		=18.65					=18.77			
Valor de gráfica 0.205					% obtenido 99.9537					
8	Sl.	19.8	20.9	21.8	21.61	Pb.	20.0	21.0	21.2	20.56
	58.7	19.8	20.1	20.1	-20.44	500.3	20.3	20.1	20.5	+ 1.17
	85.41	19.5	21.5	20.5	+ 1.17		20.3	21.8	19.9	20.55
		=20.44					=20.55			
Valor de gráfica 0.202					% obtenido 98.7447					
9	Sl.	23.1	21.1	20.9	21.61	Pb.	23.0	21.9	20.9	21.94
	58.5	22.7	21.4	21.0	-21.80	500.6	22.7	21.6	21.3	- .19
	85.41	21.9	22.2	21.9	- .19		21.8	22.4	22.0	21.75
		=21.80					=21.94			
Valor de gráfica 0.205					% obtenido 99.8099					
10	Sl.	22.7	22.3	21.6	21.61	Pb.	22.5	22.5	21.2	22.13
	58.5	22.5	22.1	20.7	-21.91	500.3	21.9	22.7	21.6	- .30
	85.41	21.9	22.3	21.1	- .30		22.1	22.8	21.9	21.83
		=21.91					=22.13			
Valor de gráfica 0.208					% obtenido 101.3313					
Lote 1 =		0.205		58.4	85.80					
		-----	X	500.9	X	= 100.0342 %				
		0.200		10.25						

COMPARACION DE MEDIAS POBLACIONALES "T DE STUDENT"

Suspensión

Hipotesis de nulidad $H_0 : m_1 = m_2$

Donde: m_1 = método microbiológico y m_2 = método yodométrico

Pareja	m_1 en %	m_2 en %	dif.	$(d-\bar{d})^2$
1	100.0342	98.4064	1.5378	1.2478
2	98.7084	99.6458	-0.9374	1.8445
3	98.8995	100.4120	-1.5125	3.7374
4	98.9063	99.6469	-0.7406	1.3487
5	100.4814	100.3209	0.1605	0.0677
6	99.6153	99.6751	-0.0598	0.2309
7	99.9537	98.6318	1.3219	0.8121
8	98.7447	98.7471	-0.0024	0.1790
9	9.8099	99.4370	-0.6271	1.0979
10	101.3313	99.5698	1.7615	1.7977
Sumatoria	995.485	994.583	4.2073	12.3637

Cálculos para determinar si la hipótesis de nulidad es verdadera

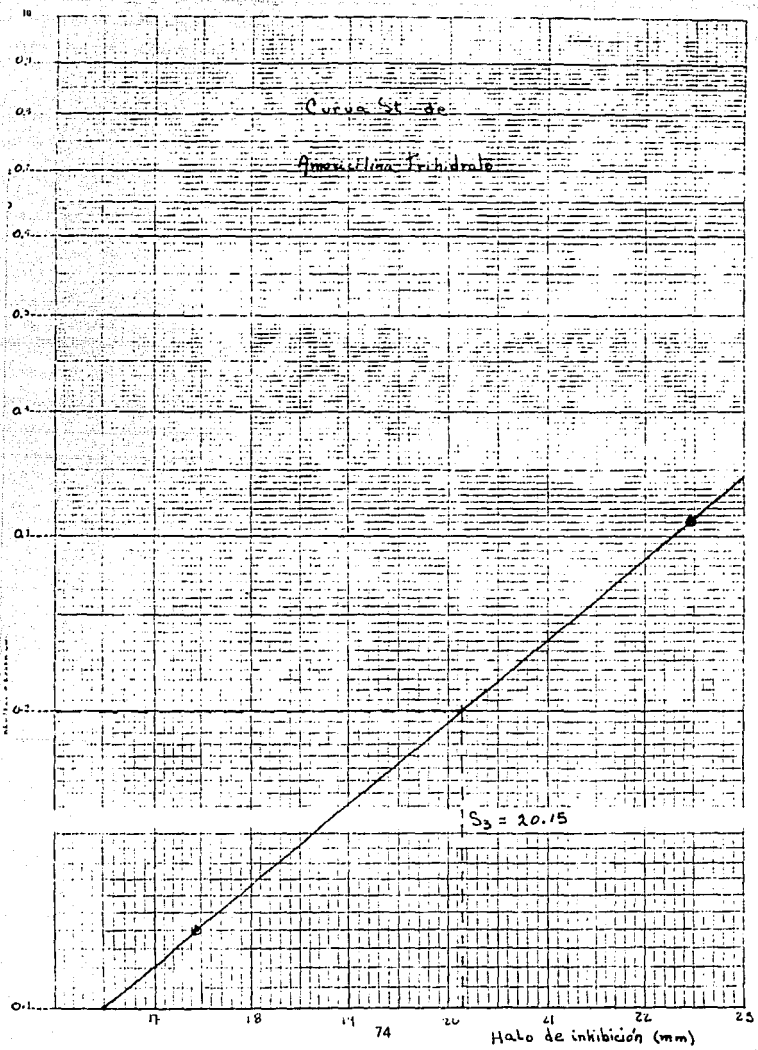
$$\bar{d} = \frac{4.2073}{10} = 0.4207$$

$$\text{Varianza } S_d = \frac{12.3637}{9} = 1.3737 \quad S_d = 1.1721$$

$$E.E. = \frac{1.1721}{\sqrt{10}} = 0.3706$$

$$T \text{ calc.} = \frac{0.4207}{0.3706} = 1.1353 \quad T \text{ tabs. } (\alpha 0.05) = 2.26$$

No hay suficientes elementos para rechazar.



FORMULARIO

Calcular la suma de X ($\sum X$), suma de Y ($\sum Y$), suma de cuadrados de X ($\sum X^2$), suma de cuadrados de Y ($\sum Y^2$), la suma del producto XY ($\sum XY$), la suma de cuadrados de pares ordenados ($\sum Y_i^2$).

1) Pendiente

$$m = \frac{n(\sum XY) - (\sum X)(\sum Y)}{n(\sum X^2) - (\sum X)^2}$$

2) Ordenada al origen

$$b = \frac{\sum Y - m(\sum X)}{n}$$

3) Factor de determinación

$$r^2 = \frac{[n(\sum XY) - (\sum X)(\sum Y)]^2}{[n(\sum X^2) - (\sum X)^2][n(\sum Y^2) - (\sum Y)^2]}$$

4) Desviación standard (St.) de la regresión

$$S_{xy} = \left[\frac{\sum Y^2 - m(\sum XY) - b(\sum Y)}{n-2} \right]^{\frac{1}{2}}$$

5) Suma de cuadrados del error de la regresión

$$SC_{er} = (\sum Y^2) - m(\sum XY) - b(\sum Y)$$

6) Error St. de la pendiente

$$S_m = \sqrt{\frac{SC_{er}}{n-2} \left[\frac{1}{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}} \right]}$$

7) Intervalos de confianza para la pendiente

$$IC_m = m \pm t_{n-2} (S_m) \quad \text{donde: } t_{n-2} \text{ es de tabs. con 0,975}$$

8) Error standard de la ordenada al origen

$$S_b = \frac{SC_{er}}{n-2} \left[\frac{1}{n} + \frac{\bar{x}^2}{Sx^2 - \frac{(Sx)^2}{n}} \right]$$

9) Intervalos de confianza para la ordenada al origen

$$IC_b = b \pm t_{n-2} (S_b) \quad \text{donde: } t_{n-2} \text{ es de tabs. con 0,975}$$

10) Construir tabla de análisis de la varianza, determinar la distribución de F calc. para la regresión y la distribución de F calc. para la falta de ajuste y compararlos con la distribución de F de tablas.

F tabs. (glr, gler; 0,99) y F tabs. (glfa, glep; 0,95)

si: Fr calc. \geq F tabs. (glr, gler; 0,99) y

Ffa calc. $<$ F tabs. (glfa, glep; 0,95)

El modelo lineal es correcto para describir la significancia que hay entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada y no presenta falta de ajuste.

TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Regresión

Grados de libertad (glr) =	1
Suma de cuadrados (SCr) =	$m(Sxy) + b(Sy) - \left[\frac{(Sy)^2}{n} \right]$
Media de cuadrados (MCr) =	SCr / glr
F calc. (Fr) =	SCr / MCer
F tabs. (Fl) =	glr / gler 0.99'

Error de regresión

Grados de libertad (gler) =	$n - 2$
Suma de cuadrados (SCer) =	$Sy - m(Sxy) - b(Sy)$
Media de cuadrados (MCer) =	SCer / gler

Falta de ajuste

Grados de libertad (glfa) =	$(n-2) - (r-1)$
Suma de cuadrados (SCfa) =	SCer - SCep
Media de cuadrados (MCfa) =	SCfa / glfa
F calc. (Ffa) =	MCfa / MCep
F tabs. (Fl) =	glfa / glep 0.95

Error puro

Grados de libertad (glep) =	$(r-1)$
Suma de cuadrados (SCep) =	$Sy - \left[\frac{(Sy_i)^2}{3} \right]$
Media de cuadrados (MCep) =	SCep / glep

Donde: n = concentraciones trabajadas (en este caso 4 x 3 = 12)

t = diferentes concentraciones trabajadas (4)

r = repeticiones de cada concentración (3 una por día)

COMPARACION DE MEDIAS POBLACIONALES "T DE STUDENT"

Diferencia $d = m1 - m2$

Diferencia promedio $\bar{d} = \frac{d}{n}$

Sumatoria de las diferencias al cuadrado

$$\sum (d - \bar{d})^2$$

Varianza $Sd = \frac{\sum (d - \bar{d})^2}{n-1}$

Desviación standard $Sd = \sqrt{\frac{\sum (d - \bar{d})^2}{n-1}}$

Error estandar $E.E. = \frac{Sd}{\sqrt{n}}$

T calculada $T \text{ calc.} = \frac{\bar{d}}{E.E.}$

T tablas con significancia $\alpha 0.05$

VI CONCLUSIONES:

En este trabajo se demuestra la significancia del método yodométrico con respecto al microbiológico, para la valoración cuantitativa de amoxicilina trihidrato en formas farmacéuticas tales como cápsulas, tabletas y suspensiones.

Cápsulas: De acuerdo a los resultados obtenidos en el análisis de la varianza para placebo adicionado se demuestra, que en ambos métodos existe una relación altamente significativa entre cantidad adicionada y cantidad recuperada, esto nos indica la linealidad y exactitud de los métodos, además carecen de error sistemático proporcional, de la comparación de los métodos mediante la T de Student se demuestra que los métodos pueden ser comparables ya que F de tabs. es mayor que F_{calc} , lo que nos indica la veracidad de la hipótesis de nulidad.

Tabletas: Presentan al igual que las cápsulas relación altamente significativa entre cantidad adicionada y cantidad recuperada en ambos métodos demostrándose así linealidad y exactitud, los métodos no presentan falta de ajuste, por lo tanto carece de error sistemático proporcional, de la comparación de los métodos mediante la T de Student no presentan suficientes elementos para rechazar la hipótesis de nulidad lo que indica que los métodos son comparables.

Suspensión: Mediante el análisis de la varianza se demuestra que existe relación altamente significativa entre cantidad adicionada y cantidad recuperada en ambos métodos; aunque el método yodométrico presenta falta de ajuste, es tan pequeño el error sistemático proporcional que no afecta la exactitud, además el factor de

- *determinación es muy cercano a uno lo que nos indica que el método puede considerarse lineal, de la comparación de los métodos mediante la T de Student se obtiene que no hay elementos suficientes para rechazar la hipótesis de nulidad lo que nos indica que los métodos son comparables.*

Aunque el método microbiológico es el método oficial para cuantificar amoxicilina trihidrato, en este trabajo se demuestra que el análisis yodométrico también puede ser utilizado en el análisis de formas farmacéuticas orales que contengan este antibiótico, con un alto grado de exactitud, a un nivel de significancia de α 0.05 con la ventaja de ser mucho más rápido ya que con la jeringa, la pipeta y bureta automática se reduce mucho más el tiempo de análisis y presenta menos variabilidad que el método microbiológico.

RECOMENDACIONES

Para asegurar que se está trabajando en un medio ácido después de la hidrólisis alcalina, es aconsejable que volúmenes iguales de NaOH y HCl den $\text{pH} = 1$. Ajustar el yodo de tal forma que 10 ml de éste consuman 9.6 ± 0.1 ml de tiosulfato de sodio 0.01N y de esta forma tener un margen de volumen en la bureta por alguna posible interferencia del excipiente o solvente de la formulación.

VII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Desire L. Massart, Anke Dijkstra. *Evaluation and Optimization of Laboratory Methods and Analytical Procedures*. Elsevier Scientific Publishing Company. Vol. 1, xi, 39 (1978).
- 2.- James E. Duarte and Deborah Vest. *Validation Alternated Laboratory Assay Methods*. *Pharmaceutical Technology* Vol. 3 N^o 5 (1979).
- 3.- E.L. Bawer. *Manual de estadística para químicos*. Editorial Alambra pág. 5 (1974).
- 4.- *The Merck Index Tenth Edition*, pág. 600 (1983).
- 5.- *The United States Pharmacopoeia*, XXI
- 6.- Klaus Florey. *Analytical Profiles of Drug Substances*. Academic Press. Vol. 7 pág. 28-35
- 7.- Sutherland, E., and Rolinson, G.H., *Ibid*. pág. 411 (1971).
- 8.- *Code Federal Regulation Part. 21 440.3*, pág. 390-391 (1987)
- 9.- José Luis García O., Graciela Aguilar, G.S. Fernando D. Roman *Métodos microbiológicos y de cromatografía líquida de alta resolución para la determinación de amoxicilina en tabletas*.
- 10.- Klaus Florey. *Analytical Profiles of Drug Substances*. Academic Press. Vol. 7 pág. 34.
- 11.- Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ed. Med. Panamericana pág. 1097 (1986).
- 12.- Martindale *The Extra Pharmacopoeia*. The Pharmaceutical Press. *Twenty-eighth Edition*. pág. 1089 (1982).
- 13.- Remington. *Farmacía*. Ed. Medica Panamericana. 17ava. Ed. pág. 1620

14. - Elizabeth Hurpy., Frances Ross. *British Medical Journal* Vol. 291 pág. 1243-1246, Nov. (1985).
15. - Nina E. Tolkoﬀ, Rubin et all. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol. 25, N°5 626-629 May. (1984).
16. - Martindale *The Extra Pharmacopeia. Twenty-eight Edition* The Pharmaceutical Press. pág. 1090-1091 (1982).
17. - Robert Johnson. *Estadística Elemental* Ed. Trillas pág. 317 (1976).
18. - Ignacio Héndez Ramírez. *El Protocolo de Investigación Lineamientos para su Elaboración y Análisi.* pág. 139-145 (1986).
19. - Robert Johnson. *Estadística Elemental* Ed. Trillas pág. 318-370
20. - Taro Yamane. *Estadística.* Ed. Harla pág. 234-235 (1979).
21. - Ya Lun Chou. *Análisi Estadístico.* Ed. Interamericana pág. 301-305 (1977).
22. - V. Girona, J. de Bolos, M. Castillo, y S. García. *Revisión de Métodos Analíticos de Penicilinas Determinación de Amoxicilina* CIF Vol. 1 N 2 Feb. (1982).
23. - W. Hewitt. *Microbiological Assay and Introduction to Quantitative Principles and Evaluation.* Academic Press. pág. 17 (1979).
24. - *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* Quinta Ed. pág. 72
25. - *Code Federal Regulation. Parte 21 440.3* (1987).
26. - Hewit, W. *Valoración de antibióticos por Microbiología* Pharmacy Intl. Vol. 3 N 11 pág. 370-374 Nov. (1982).